

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Kaposiforme Hämangioendotheliome
Merkmale, Therapieoptionen und Behandlungsempfehlungen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anne Klenk
aus
München
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Irene Schmid

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Marcus Schlemmer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2013

1	Einführung	5
1.1	Einleitung.....	5
1.1.1	Das Kaposiforme Hämangioendotheliom	5
1.1.2	Abgrenzung zu anderen Gefäßanomalien.....	6
1.1.3	Das Kasabach-Merritt Syndrom	9
1.2	Diagnostik.....	11
1.2.1	Klinik	11
1.2.2	Bildgebung.....	11
1.2.3	Histologie.....	12
1.2.4	Diagnostik des Kasabach-Merritt Syndroms	13
1.3	Therapie	13
1.3.1	Chirurgische Therapie	13
1.3.2	Medikamentöse Therapie	13
1.3.3	Bestrahlung.....	16
1.3.4	Embolisation.....	17
1.3.5	Andere Therapieformen.....	17
1.4	Langzeitverlauf der Erkrankung.....	18
1.5	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	19
2	Patienten und Methodik	20
2.1	Literaturrecherche.....	20
2.2	Patienten	21
2.2.1	Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals.....	21
2.2.2	Patientenrekrutierung aus der CWS Studie	21
2.3	Statistische Methoden.....	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Auswertung der Literaturrecherche	23
3.1.1	Patienten	23
3.1.2	Therapie	27
3.1.3	Analyse des Langzeitverlaufs	40
3.2	Auswertung der eigenen Patientendaten.....	43
3.2.1	Patienten	43
3.2.2	Eingesetzte Therapien.....	45
3.2.3	Therapieassoziierte Komplikationen	47
3.2.4	Outcome.....	47

3.3	Vergleich von Steroiden, Vincristin, Interferon alpha und Sirolimus	49
4	Diskussion	52
4.1	Datenerhebung	52
4.2	Patientenkollektiv	52
4.3	Eingesetzte Therapien	53
4.4	Therapieansprechen	54
4.5	Outcome und Langzeitverlauf	55
4.6	Therapieentscheidung	55
4.7	Therapieempfehlung	58
5	Zusammenfassung	59
6	Anhang	62
6.1	Abkürzungen	62
6.2	Abbildungsverzeichnis	62
6.3	Tabellenverzeichnis	62
6.4	Tabelle Literaturauswertung	64
6.5	Tabelle eigene Patienten	80
6.6	Literaturverzeichnis	82
6.7	Eidesstattliche Versicherung	90
6.8	Danksagung	91

1 Einführung

1.1 Einleitung

1.1.1 Das Kaposiforme Hämangioendotheliom

Das kaposiforme Hämangioendotheliom (KHE) ist ein seltener, lokal aggressiv wachsender vaskulärer Tumor. Die Bezeichnung leitet sich von der histologischen Ähnlichkeit mit dem Kaposi-Sarkom ab.

Das Manifestationsalter liegt üblicherweise im Säuglings- oder frühen Kindesalter. Aber auch bei älteren Kindern und Erwachsenen sind KHE zu finden. Auch kongenitale Formen kommen vor, es existieren sogar einige Berichte pränatal diagnostizierter KHE [1-4]. Die Prävalenz ist nicht bekannt. Croteau et al. versuchten erstmals eine Schätzung basierend auf ihrer Studie „*Kaposiform Hemangioendothelioma: Atypical Features and Risks of Kasabach-Merritt Phenomenon in 107 Referrals*“: Ausgehend von 13 bekannten Kindern mit einem aktuell bestehenden KHE im Jahr 2009 und 1,4 Millionen Kindern in Massachusetts im selben Jahr errechneten sie eine Prävalenz von 0,91 Fällen pro 100.000 Kindern. Gleichzeitig ergibt sich bei durchschnittlich einem neudiagnostiziertem KHE pro Jahr eine Inzidenz von 0,071 Fällen pro 100.000 Kindern [5].

Das KHE tritt üblicherweise in der Haut oder im Weichgewebe auf. In der verfügbaren Literatur wird eine Vielzahl von Lokalisationen berichtet: Kopf/Hals-Region (intracranial [6], Nebenhöhlen [7, 8], Gehörgang [9], Larynx [10], Adenoide [11], Schilddrüse [12], Orbita [13], Bindegewebe [14] und Augenlid [14]), Stamm einschließlich intrathorakalen, mediastinalen, intraabdominalen und retroperitonealen Lokalisationen, Extremitäten, sowie Tumoren von Knochen [15, 16] oder einzelnen Organen [17-19] ausgehend. In einigen Fällen wurde über ein multifokales Auftreten berichtet [12, 15, 20].

Es ist anzunehmen, dass Tumore mit schwererem Verlauf in der Literatur häufiger beschrieben werden als es der realen Verteilung entspricht. Zum Beispiel gibt es zahlreiche Berichte über retroperitoneale KHE, es fanden sich in einer kürzlich veröffentlichten Studie von Croteau et al. bei einer Gesamtzahl von 107 Patienten allerdings nur 14 % mit einem retroperitonealen Tumor, der größte Anteil mit 36 % war an den Extremitäten lokalisiert [5].

Es scheinen im Gegensatz zum juvenilen Hämangioma beide Geschlechter etwa gleichermaßen betroffen zu sein. Ein auslösender Faktor oder eine genetische Prädisposition für die Entstehung dieser Tumore ist bisher nicht bekannt. In Einzelfällen wird über einen Be-

fall der regionalen Lymphknoten berichtet, wobei hier nicht klar zwischen einer echten Metastasierung und einem kontinuierlichen Befall zu unterscheiden ist. Eine mögliche Fernmetastasierung wurde bisher in der Literatur ein einziges Mal vermutet [21]. Im Gegensatz zu dem klassischen juvenilen Hämangiom zeigt das KHE selten Regressionstendenz [22]. Die Prognose ist stark abhängig von Lokalisation, Ausdehnung und Begleitkomplikationen des Tumors.

Das KHE ist häufig assoziiert mit einem Kasabach-Merritt Syndrom (KMS). KHE mit KMS haben vor allem durch Blutungskomplikationen eine hohe Mortalität, die in der Literatur zwischen 10 % und 40 % angegeben wird [23]. Hierbei scheinen vor allen Tumore im tiefen Weichgewebe, Retroperitoneum oder Mediastinum mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet zu sein [24].

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung werden in der Literatur hauptsächlich Einzelfälle und kleine Fallserien berichtet. Bisher gibt es keine einheitliche Therapieempfehlung.

1.1.2 Abgrenzung zu anderen Gefäßanomalien

Die KHE müssen zum einen von den viel häufigeren und in der Regel harmlosen infantilen Hämangiomen sowie anderen vaskulären Tumoren und zum anderen von kapillären, arteriellen, venösen, lymphatischen oder gemischten Fehlbildungen des Gefäßsystems (vaskulären Malformationen) unterschieden werden.

Erst seit der Einführung der ISSVA Klassifikation (International Society for the Study of Vascular Anomalies) von 1996 existiert eine einheitliche Nomenklatur zur Beschreibung und Einteilung von Gefäßanomalien [25, 26]:

Tabelle 1 - Klassifikation der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) [25]

Vascular Tumors

- Infantile hemangiomas
- Congenital hemangiomas (RICH and NICH)
- Tufted angioma
- Kaposiform Hemangioendothelioma
- Spindle cell hemangioendothelioma
- Other, rare hemangioendotheliomas (epitheloid, composite, retiform, polymorphous, Dabska Tumor, lymphangioendotheliomatosis)
- Dermatologic acquired vascular tumors (pyogenic granuloma, targetoid hemangioma, glomeruloid hemangioma, microvenular hemangioma, etc.)

Vascular malformations

- Slow-flow vascular malformations:*
- Capillary malformation (CM)
Port-wine stain
Telangiectasia
Angiokeratoma
 - Venous malformation (VM)
Common sporadic VM
Bean syndrome
Familial cutaneous and mucosal venous malformation (VMCM)
Glomuvenous malformation (GVM)
(glomangioma)
Mafucci syndrome
 - Lymphatic malformation (LM)
- Fast-flow vascular malformations:*
- Arterial malformation (AM)
 - Arteriovenous fistula (AVF)
 - Arteriovenous malformation (AVM)

Complex-combined vascular malformations:

- CVM, CLM, LVM, CLVM, AVM-LM, CM-AVM

C= capillary; V=venous; L=lymphatic; AV=arteriovenous; M=malformation. RICH=rapidly involuting congenital hemangioma; NICH= noninvoluting congenital hemangioma

1.1.2.1 Vaskuläre Malformationen

Vaskuläre Malformationen sind verursacht durch eine Störung bei der Blut- oder Lymphgefäßentwicklung in der Embryogenese. In den meisten Fällen wachsen diese Fehlbildungen später proportional zum Körperwachstum mit und bleiben über die gesamte Lebenszeit bestehen. Sie bilden sich nicht zurück. Die vaskulären Malformationen werden nach dem

Flussverhalten sowie dem jeweiligen Gefäßtyp eingeteilt, sie sind jedoch häufig auch kombiniert [25].

1.1.2.2 Vaskuläre Tumore

Vaskuläre Tumore entstehen durch gestörtes Wachstum von ursprünglich normal angelegten Gefäßen. Es handelt sich also nicht um eine Fehlbildung, sondern um eine Regulationsstörung der Endothelzellen [27].

Der häufigste vaskuläre Tumor ist das infantile Hämangiom, aber auch das kaposiforme Hämangioendotheliom zählt zu dieser Gruppe [25].

Bis vor wenigen Jahren wurde das KHE nicht von den juvenilen Hämangiomen unterschieden. Erstmals als eine eigene Tumorentität beschrieben wurde es 1993 von Zuckerman et al. [28, 29]. Die Bezeichnung wurde auf Grund der histologischen Ähnlichkeit mit dem Kaposi-Sarkom gewählt.

Im Gegensatz zum infantilen Hämangiom zeigt das KHE kaum eine Tendenz zur Regression. Das infantile Hämangiom entsteht typischerweise in der Perinatalzeit und bildet sich über Monate bis Jahre zurück. Beim KHE ist ein erneutes Tumorwachstum teilweise noch nach Jahren beschrieben worden [20].

Die molekulare Pathogenese des KHE ist nicht abschließend verstanden.

Histologisch finden sich gelappte Knoten aus spindelförmigen Zellen, durchzogen von fibrösen Bereichen und schlitzförmigen Gefäßen. Es bestehen allenfalls niedriggradige Atypien, die mitotische Aktivität ist gering. Es finden sich Mikrothromben in den Gefäßlumina [25].

KHE besitzen eine vaskuläre und eine lymphatische Komponente. Immunhistochemisch zeigt sich eine positive Reaktion auf die lymphatischen Marker Prox1, Podoplanin, LYVE-1, VEGFR3 und D2-40 sowie auf die Endothelzellmarker CD31, CD34 und FLI-1 [30] [31].

Anders als bei den infantilen Hämangiomen ist GLUT-1 beim KHE negativ und vWF (von Willebrand Faktor) allenfalls schwach exprimiert. Im Gegensatz zum mikroskopisch ähnlichen Kaposiarkom ist das KHE HHV-8 negativ [29].

Wie die lymphatische Komponente des KHE entsteht ist bisher unklar. Eine Hypothese besagt, dass das KHE als lymphatische Malformation beginnt, auf deren Grundlage die vaskuläre Komponente entsteht. Eine weitere Theorie geht davon aus, dass das KHE lymphatische Wachstumsfaktoren produziert (VEGF-C), die das Wachstum umgebender Lymphgefäße anregen [29, 32].

Sehr ähnlich dem KHE ist das Büschel-Angiom (tufted angioma): die histologische Ähnlichkeit und das teilweise gleichzeitige Vorkommen mit dem KHE lassen einige Autoren vermuten, dass es sich möglicherweise um zwei Formen oder Stadien derselben Tumorentität handelt [33]. Auch das Büschelangiom ist teilweise von einem KMS begleitet.

1.1.3 Das Kasabach-Merritt Syndrom

Das KHE ist assoziiert mit dem Kasabach- Merritt Syndrom (KMS).

Diese Koagulopathie wurde erstmals 1940 von Kasabach und Merritt beschrieben, die den Fall eines Kindes mit einem schnell wachsenden Hämangiom und einer „thrombozytopenen Purpura“ beschrieben [34].

Erst 1996 im Rahmen des „International Workshop for the Study of Vascular Anomalies“ in Rom wurde aus zwei Zentren unabhängig voneinander berichtet, dass das KMS im Zusammenhang mit dem KHE und nicht mit dem infantilen Hämangiom auftritt [35, 36].

Die Pathogenese des Kasabach-Merritt Syndroms ist nicht abschließend verstanden. Angenommen wird ein „trapping“ der Thrombozyten und dadurch eine Aktivierung durch die abnormal proliferierenden Endothelien in den Kapillaren des Tumors. Infolge der Thrombozytenaktivierung mit Freisetzung des platelet derived growth factors (PDGF) kommt es durch Aktivierung von Gerinnungskaskaden schließlich zur Verbrauchskoagulopathie mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) [23, 37]. In der Literatur wird bedingt durch die Verbrauchskoagulopathie und dadurch entstehende unkontrollierbare Blutungen über Mortalitätsraten von bis zu 30-40 % berichtet [23]. Welche Faktoren allerdings für das Auftreten dieser Koagulopathie verantwortlich sind, bleibt unklar. Beeinflussende Faktoren scheinen die Größe und die Lokalisation des Tumors zu sein, so scheinen tiefergelegene und größere KHE häufiger zu einem KMS zu führen als kleine und/ oder oberflächlich gelegene [24]. Warum allerdings im Speziellen das KHE Auslöser für ein KMS ist und warum zum Beispiel klassische juvenile Hämangiome, Kaposarkome oder vaskuläre Malformationen nicht zu diesem Phänomen führen bleibt bisher letztlich ungeklärt. Erklärungsversuche konzentrieren sich vor allem auf die besondere Architektur der KHE mit ihren knäuelförmig angeordneten Kapillaren, die direkt von großen Gefäßen abgehen. Dieser Aufbau fördert möglicherweise das Entstehen von Turbulenzen, die wiederum zu einer Plättchenaktivierung führen. Die eher verzweigte Struktur juveniler Hämangiome mit ihren allmählich kleiner werdenden Gefäßen erscheint hingegen eher einen laminären Fluß zu ermöglichen [29].

Trotz der häufig hochgradigen Thrombozytopenie treten lebensbedrohliche Blutungen relativ selten auf. Thrombozytentransfusionen verursachen häufig eine Größenzunahme des Tumors und eine Verstärkung der Gerinnungsstörung durch Sequestration der Thrombozyten in den Tumorgefäßen und einer Degranulation mit zusätzlicher Freisetzung von platelet derived growth factors. Zudem werden die transfundierten Thrombozyten rasch verbraucht, die Halbwertszeit liegt bei wenigen Stunden. Thrombozytentransfusionen sind daher kontrolliert bis auf wenige Ausnahmen wie lebensbedrohliche Blutungen oder perioperativ [38].

1.2 Diagnostik

1.2.1 Klinik

Je nach Lokalisation fallen die KHE als meist unscharf begrenzte bläulich-livide verfärbte Plaques an Haut bzw. Schleimhaut oder bei tiefergelegenen Formen als tastbare Gewebsmassen auf, oder sie werden durch Symptome ihrer verdrängenden Wirkung bei retroperitonealen, intrathorakalen oder anderen Formen auffällig.

Um den Verlauf über einen längeren Zeitraum nachvollziehen zu können, sollten alle Läsionen idealerweise regelmäßig beschrieben, vermessen und fotodokumentiert werden.

1.2.2 Bildgebung

1.2.2.1 Konventionelles Röntgen

Das konventionelle Röntgen spielt bei der Diagnostik der KHE eine untergeordnete Rolle. Sinnvoll ist der Einsatz zur Darstellung von Knochendeformierungen durch verdrängend wachsende Tumore oder einer Beteiligung der Knochen selbst.

1.2.2.2 Ultraschall/ Doppler-Ultraschall

Die Sonographie erlaubt in einfach durchzuführender und wenig invasiver Weise eine Abschätzung der Größe und Tiefenausdehnung des Tumors sowie eine Beurteilung der Blutflussgeschwindigkeit und der Gefäßarchitektur.

1.2.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht die exakte Darstellung der Ausdehnung des Tumors, sowie eine Einschätzung der Verdrängung oder Infiltration in die umgebenden Strukturen. Die Beurteilung der Gefäßsituation und eventuelle Identifikation von größeren zuführenden oder abführenden Gefäßen sowie eine Beurteilung der Blutflussgeschwindigkeit ist möglich. Auch kann durch das charakteristische Signalverhalten bereits eine gewisse differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Raumforderungen erfolgen: KHE präsentieren sich typischerweise als kontrastmittelaufnehmende, unregelmäßig begrenzte teils nodulär wachsende Weichgewebsmassen, die im Vergleich zu Muskelgewebe hypointens (signalarm, dunkel) oder isointens (von gleicher Signalstärke) in der T1 Wichtung und hyperintens (signalreich, hell) in der T2 Wichtung erscheinen [39].

1.2.2.4 Computertomographie

Auf Grund der nicht unerheblichen Strahlenbelastung sowie der schlechteren Darstellung parenchymatöser Strukturen ist das CT bei Kindern nicht die Untersuchungsmethode der ersten Wahl. Bei speziellen Fragestellungen, wie zum Beispiel einer Knochenbeteiligung ist diese Untersuchungsmethode jedoch dem MRT überlegen.

1.2.2.5 Szintigraphie (SPECT)

Regelhaft wird die Szintigraphie bei der Diagnostik von vaskulären Tumoren nicht eingesetzt. Sie kann allerdings bei besonderen Fragestellungen, zum Beispiel bei der Darstellung multipler Tumore im Gastrointestinaltrakt nützlich sein. Die Untersuchung erfolgt hierbei mit dem Radionuklid Technetium mittels Blutpoolszintigraphie [40].

1.2.3 Histologie

Eine eindeutige Diagnosestellung ist weder klinisch noch durch Bildgebung möglich, entscheidend ist der histologische Befund. Häufig ist jedoch auf Grund der Lokalisation, der starken Durchblutung der Tumore und der assoziierten Gerinnungsstörung eine Biopsie initial nicht durchführbar. Das Vorliegen eines Kasabach-Merritt Syndroms ist beinahe pathognomonisch für das kaposiforme Hämangioendotheliom, einzig bei den sogenannten Büschelhämangiomen („tufted angiomas“) wird ebenfalls häufiger ein KMS beobachtet. Es kann so kann die Verdachtsdiagnose gestellt werden und die Therapieeinleitung darf nicht notwendigerweise von der Histologie abhängig gemacht werden. Wenn möglich sollte allerdings die histologische Diagnosesicherung initial erfolgen, beziehungsweise baldmöglichst nachgeholt werden.

1.2.4 Diagnostik des Kasabach-Merritt Syndroms

Klinisch finden sich im Rahmen eines KMS teilweise Petechien sowie seltener feuchte Blutungen, Hämatome oder Organblutungen.

Typischer Laborbefund ist eine deutliche Thrombozytopenie. Diese ist teilweise vergesellschaftet mit einer unterschiedlich schwer ausgeprägten Verbrauchskoagulopathie mit Fibrinogenmangel, verlängerter partieller Thromboplastinzeit (PTT) sowie erhöhten D-Dimeren.

Da sich das KMS teilweise auch erst im späteren Verlauf entwickelt muss bei allen Patienten mit einem KHE regelmäßig zumindest eine Kontrolle der Thrombozytenzahl erfolgen. Von großer Bedeutung ist auch die Aufklärung der Eltern. Sie sollten angehalten werden, ihr Kind bei Blutungszeichen oder Wachstum des Tumors umgehend wieder vorzustellen.

1.3 Therapie

Bei der Behandlung des KHE bestehen zwei Therapieziele: Zum einen die Therapie des möglicherweise lebensbedrohlichen Kasabach-Merritt Syndroms, zum anderen eine Beeinflussung des Tumorwachstums um Schäden durch Verdrängung oder Infiltration zu begrenzen und ein möglichst günstiges kosmetisches Ergebnis zu erzielen. In der Literatur findet sich eine Vielzahl angewandter Therapien in Form von Fallberichten. Keine Therapie wurde bisher in einer klinischen Studie validiert.

1.3.1 Chirurgische Therapie

Die komplette chirurgische Entfernung bedeutet eine definitive Heilung der Erkrankung. Viele Tumore sind allerdings schon bei Diagnose auf Grund ihrer Lage, Größe oder Gewebsinfiltration nicht oder nicht ohne Verstümmelung resezierbar. Allerdings scheint auch eine Teilresektion in einigen Fällen ausreichend zu sein, um ein KMS zu beheben [41].

1.3.2 Medikamentöse Therapie

1.3.2.1 Steroide

Wie auch bei den infantilen Hämangiomen werden beim KHE häufig hoch dosierte Steroide (2 bis 3 mg/kg/Tag) als „first line“ Therapie eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass Steroide die PDGF (platelet derived growth factor) -induzierte Expression von VEGF hemmen. Dadurch können Steroide der Neovaskularisation entgegenwirken [27]. Vorteile

der Steroidtherapie sind ihre einfache Anwendung und im Falle eines Ansprechens die relativ rasche Wirksamkeit: üblicherweise zeigt sich dann ein Anstieg der Thrombozytenzahlen nach acht bis zehn Tagen [42]. Allerdings haben sie vor allem bei längerer Anwendung die bekannten Nebenwirkungen wie Hypertonie, Wachstumsretardierung, Cushing-Syndrom und Immunsuppression [43].

1.3.2.2 Vincristin

Das aus Vinca Rosea isolierte Alkaloid Vincristin bindet intrazellulär an Tubulin und behindert so die Ausbildung der Mikrotubuli. Dadurch wird die Bildung des Spindelapparats und somit die Zellteilung behindert. Vincristin ist das am häufigsten eingesetzte Zytostatikum in der Behandlung der KHE/ KMS. Haisley-Royster et al. berichten von 15 Fällen von KMS die mit Vincristin behandelt wurden. Alle Patienten in dieser Gruppe zeigten zumindest ein teilweises Ansprechen der Thrombozytopenie nach einer mittleren Behandlungsdauer von vier Wochen. Bei 13 Patienten war eine Verkleinerung des Tumors zu beobachten. Die mittlere Behandlungsdauer betrug $21.5 (\pm 12.6)$ Wochen. Bei vier Patienten kam es zu einem Rezidiv [44]. Die Verabreichung von Vincristin muss streng intravenös erfolgen, in aller Regel ist dafür die Anlage eines zentralvenösen Katheters notwendig. Die bedeutendste unerwünschte Wirkung ist die periphere Neurotoxizität, die in den meisten Fällen reversibel ist.

1.3.2.3 Andere Zytostatika

Weitere in der Behandlung der KHE eingesetzte Zytostatika sind Cyclophosphamid, Actinomycin D und MTX [45-47]. Hierbei handelt es sich jedoch jeweils um Einzelfallberichte.

1.3.2.4 Interferon alpha

Das ebenfalls antiangiogenetisch wirksame Interferon alpha ist eines der häufig in der Behandlung des KHE eingesetzten Medikamente. In den meisten Fallberichten wird IFN α in Kombination mit anderen Therapien eingesetzt, so dass eine Beurteilung der Wirksamkeit schwer möglich ist. Einzelfallberichte über eine erfolgreiche Therapie ausschließlich mit IFN α liegen aber vor [48]. Die angestrebte Dosis liegt bei 3 Millionen Einheiten/m 2 /d subcutan appliziert, häufig einschleichend dosiert. Nebenwirkungen sind vor allem grippeähnliche Beschwerden und Fieber, reversible Leukozytopenie und Leberwerterhöhung. Gefürchtet ist die seltene Nebenwirkung einer irreversiblen spastischen Diplegie, die bei der Behandlung von Kindern mit infantilen Hämangiomen unter IFN α aufgetreten ist [38]. Michaud et al haben 441 Berichte von Patienten unter einem Jahr mit vaskulären Tumoren

ausgewertet, die mit IFN α behandelt wurden. Von diesen erlitten 11 eine irreversible spastische Diplegie, zusätzlich kam es bei weiteren 16 Patienten zu motorischen Entwicklungsstörungen [35].

1.3.2.5 Sirolimus

Es existieren einzelne kürzlich erschienene vielversprechende Fallberichte über die Behandlung von KHE und KMS mit Sirolimus [26, 49, 50]. Sirolimus ist ein mTor-Inhibitor, der auch bei Kindern schon seit Jahren erfolgreich in der Prävention von Transplantatabstossungen solider Organe eingesetzt wird. Neben seiner T-Zell-supprimierenden Wirkung besitzt Sirolimus auch eine antiproliferativ/ antiangiogenetische Wirkung über die Hemmung des mTOR-Signalwegs [26, 51].

Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ist ein wichtiger Regulator der Lymphangiogenese und Angiogenese, er wirkt über eine Stimulation des mTOR- Signalwegs. Die aktivierte Proteinkinase B (AKT), ein weiterer Regulator des mTOR-Signalwegs, wurde im Mausmodel in den Endothelzellen vaskulärer Malformationen überexprimiert gefunden [52]. Für Sirolimus wurde mehrfach die Hemmung der Lymphangiogenese nachgewiesen [53, 54]. Der Signalweg der Lymphangiogenese läuft ebenfalls über eine Bindung an den VEGF Rezeptor des lymphatischen Endothels über eine Aktivierung des mTOR-Signalwegs [55, 56]. KHE besitzen einen lymphatischen Anteil, die lymphatischen Marker D2-40 und Prox-1 sind regelmäßig nachzuweisen [26, 30, 31].

Der angestrebte Zielspiegel liegt wie bei der Organtransplantation in den berichteten Fällen bei 10–15 ng/ml. Die Nebenwirkungen sind innerhalb dieses Bereichs meist mild, es besteht eine erhöhte Infektneigung durch die Immunsuppression, Erhöhung von Blutdruck und Blutfettwerten, Diarrhoe, Ödeme, Wundheilungsstörungen, Mukositis, Hypokaliämie und Blutbildveränderungen kommen vor. Eine seltene aber schwerwiegende Nebenwirkung ist die interstitielle Pneumonitis: bei nierentransplantierten Patienten unter immun-suppressiver Behandlung mit Rapamune sind Fälle interstitieller Lungenerkrankung aufgetreten, einige mit tödlichem Ausgang. Alle bisher in der Literatur veröffentlichten Patienten waren bereits mit mehreren Substanzen erfolglos vortherapiert. Alle diese Patienten zeigten ein gutes Ansprechen auf die Behandlung mit Sirolimus. Von diesen Ergebnissen ausgehend scheint Sirolimus eine vielversprechende Therapieoption in der Behandlung des KHE zu sein, allerdings sind die veröffentlichten Fallzahlen bisher äußerst klein. Aktuell läuft eine Phase 2 Studie am Children`s Hospital Medical Center in Cincinnati, die die Wirksamkeit von Sirolimus bei komplizierten vaskulären Anomalien untersuchen soll.

(„Safety and Efficacy Study of Sirolimus in Complicated Vascular Anomalies“, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00975819).

1.3.2.6 Thrombozytenaggregationshemmer

Medikamente aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationhemmer werden in einigen Fallberichten eingesetzt zur Behandlung des Kasabach-Merritt Syndroms [57, 58]. Ihr Einsatz zielt auf die Verhinderung des sogenannten „Clottings“ der Thrombozyten in den veränderten Tumorgefäßen, der Plättchenaktivierung und der daraus folgenden Koagulopathie. Teilweise wird auch über eine Tumorverkleinerung unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern berichtet. Da häufig eine rapide Tumorvergrößerung im Zusammenhang mit dem Auftreten eines KMS beobachtet wird wäre es denkbar, dass eine Beendigung dieses Syndroms auch mit einem Rückgang der Tumorgröße einhergehen kann. Zu bedenken sind die Nebenwirkungen dieser Medikamente, insbesondere die erhöhte Blutungsneigung in einer ohnehin schon bestehenden Gerinnungsstörung.

1.3.2.7 Propranolol

Seitdem 2008 erstmals von Léauté-Labrèze et al. über den wirkungsvollen Einsatz von Propranolol in der Behandlung infantiler Hämangiome berichtet wurde [59], hat sich diese Therapie in den letzten Jahren zur Standardbehandlung infantiler Hämangiome entwickelt. Die Wirkungsweise von Propranolol, einem nicht selektiven Beta-Blocker ist bisher nicht geklärt, vermutet wird ein Zusammenspiel von Vasokonstriktion, Antiangiogenese und Förderung der Apoptose von Endothelzellen [60].

Der Versuch, Propranolol auch in der Therapie der KHE einzusetzen ist naheliegend. Allerdings existieren auch hier bisher nur wenige Fallberichte mit nicht eindeutigen Ergebnissen. Häufig wird Propranolol dabei auch in Kombination mit anderen Therapien eingesetzt. In einer Veröffentlichung von Chiu, Y.E., et al. 2012 wird eine Gruppe von 13 Patienten mit KHE oder „tufted angioma“ vorgestellt, die eine Behandlung mit Propranolol erhalten hat – von ihnen zeigten nur fünf (38 %) ein Ansprechen auf das Medikament [61].

1.3.3 Bestrahlung

Hämangiome besitzen eine hohe Radiosensitivität. Seit den 1940er Jahren bis weit in die zweite Hälfte des 20ten Jahrhunderts war die Radiotherapie die Methode der Wahl zur Behandlung von Hämangiomen. Es existieren auch einige Fallberichte über den Einsatz bei KHE mit variablen Ergebnissen [62-64]. Allerdings ist auch die Radiotherapie häufig von einer anderen Therapieform (medikamentös, Operation) begleitet, so dass eine eindeu-

tige Zuordnung der Wirksamkeit nicht eindeutig möglich ist. In den letzten Jahren mit dem zunehmenden Wissen um die Langzeitfolgen einer Bestrahlung ist ihr Einsatz in den Hintergrund getreten. In einer Veröffentlichung von Lindberg, S. et al. 1995 wurde eine Gruppe von 226 Patienten untersucht, die zwischen 1930 und 1965 wegen eines Hämangioms im Kindesalter bestrahlt worden waren. Hierbei zeigte sich eine eindeutig erhöhte Inzidenz und Mortalität für Tumore des ZNS, der Schilddrüse und der Mamma [65].

1.3.4 Embolisation

Als Embolisation bezeichnet man den gezielten Verschluss von Blutgefäßen. Ziel hierbei ist es, den Tumor von der Blutversorgung zu trennen und damit idealerweise eine Schrumpfung oder Rückbildung zu erzielen. Als interventionell-radiologisches Verfahren wird die Embolisation entweder unter Verwendung eines Katheters oder durch direkte Punktions des zu verschließenden Gefäßes durchgeführt. Voraussetzung ist die eindeutige Identifikation zuführender Gefäße und das Fehlen von Kollateralen. Zur Embolisation eingesetzt werden flüssige Embolisate wie Ethanol, Histoacryl, Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer u.a., partikuläre Embolisate wie Gelfoam, Polyvinylalkohol oder Mikropartikel aus Gelatine oder Plastik. Ebenfalls möglich ist das Verschließen eines Blutgefäßes mittels metallischen Coils. Die Embolisation ist nicht risikofrei: insbesondere beim Vorhandensein einer Gerinnungsstörung besteht das Risiko für eine Hämatombildung oder Nachblutung im Punktionsbereich. Bei nicht eindeutiger Gefäßversorgungssituation des Tumors besteht zudem immer die Gefahr einer Embolisatverschleppung in andere Gefäße und damit gegebenenfalls die Schädigung von Organen oder anderen wichtigen Strukturen. Dass die KHE nicht über einzelne feeding-Gefäße sondern über eine multiple Blutversorgung verfügen erschwert den gezielten Einsatz zusätzlich. In der Literatur finden sich bisher nur einzelne, allerdings teilweise erfolgreiche Berichte über den Einsatz der Embolisation beim KHE [4, 42, 66, 67].

1.3.5 Andere Therapieformen

Es finden sich in der Literatur immer wieder Einzelfallberichte besonderer Therapieformen wie zum Beispiel lokale Steroidinjektionen [68] oder pneumatische Kompression [69]. Auf diese Therapien soll im Weiteren nicht näher eingegangen werden.

1.4 Langzeitverlauf der Erkrankung

Es gibt in der Literatur wenige Berichte über den Langzeitverlauf der Erkrankung. Enjolras, O. et al haben im Jahr 2000 die bisher größte Untersuchung bei 41 Patienten mit dem Titel „Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients“ veröffentlicht [22]. Bei 17 dieser Patienten lag ein histologisch gesichertes KHE vor.

Die Dauer der Thrombozytopenie und anderer Zeichen einer Koagulopathie bewegte sich bei den untersuchten Patienten zwischen wenigen Monaten und zehn Jahren, vermutlich abhängig zum einen von der Effektivität der eingesetzten Therapie, zum anderen von der Aggressivität des jeweiligen Tumors. In den meisten Fällen kam es auch nach Ende der Therapie noch zu einem langsamen weiteren Rückgang der Tumorgröße. Residuen des Tumors waren bei allen Patienten vorhanden. Das Alter bei der letzten Nachuntersuchung lag zwischen 2 und 17 Jahren.

Enjolras et al. teilen die Residuen in drei Typen ein: Typ I bezeichnen sie als „Pseudo-Feuermaß“ (in 28 Fällen), eine fibrotische, orange, rötlich oder gräulich verfärbte Läsion in der Haut mit teilweiser Infiltration der Subcutis. Typ II Läsionen (5 Patienten) sind gekennzeichnet durch rote teleangiektatische Streifen und Schwellung in der ursprünglich betroffenen Region. Typ III Läsionen (6 Patienten) waren derbe, knotig-irreguläre subkutan gelegene Läsionen oder derbe sklerodermiforme Hautinfiltrate.

Spätschäden an Muskeln und/oder Gelenken kamen regelmäßig vor, wenn der ursprüngliche Tumor diese Strukturen infiltriert hatte. Teilweise resultierten sie in Gelenkkontrakturen oder schwerer Skoliose.

Nachsorge-Bildgebungen zeigten ein charakteristisches Verhalten: eine graduelle, aber inkomplette Regression des Tumors. Klinisch ähnelte keiner der Residuen einem klassischen involvierten Hämangioma, vielmehr erschienen die Läsionen als Fibrose mit einem residuellen vaskulären Anteil. Auch histologisch zeigten sich residuelle vaskuläre Tumoren. Enjolras et al. bezeichneten die Residuen als „dormant vascular tumors“.

Die Studie kommt zu dem Schluss, dass eine effektivere Therapie sowohl die Residuen als auch die Spätschäden minimieren könnte [22].

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Das kaposiforme Hämangioendotheliom ist ein seltener Gefäßtumor des Säuglings- und Kindesalters. Obwohl der Tumor als nicht maligne eingestuft wird, ist er doch mit einer nicht zu vernachlässigenden Morbidität und Mortalität verbunden. Die Mehrzahl der Komplikationen entsteht dabei aus der häufig begleitend auftretenden Gerinnungsstörung.

Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung und ihres eigentlich gutartigen Charakters gibt es bisher keine einheitliche Behandlungsstrategie. In der Literatur finden sich bisher vor allem Einzelfallberichte oder kleine Fallserien. Hier zeigt sich, dass aktuell eine Vielzahl verschiedener Therapieansätze verfolgt wird.

Durch eine gezielte Erhebung der Daten der bisher über die CWS-Studie gemeldeten Fälle aus unserer und anderen der CWS Studie angeschlossenen Kliniken, sowie einer systematischen Literaturrecherche der bisher veröffentlichten Fälle, sollen die eingesetzten Behandlungsstrategien zusammengestellt und bewertet werden. Wenn möglich, sollen daraus therapeutische Empfehlungen abgeleitet werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde mittels der Datenbank Medline durchgeführt (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „kaposiform“, „Hemangioendothelioma“, „Kasabach-Merritt“

Die Auswahl der Artikel erfolgte mit folgenden Einschränkungen:

- Publikationssprachen: deutsch, englisch
- Altersgruppe 0 bis 21 Jahre

Die Begrenzung der Auswertung auf Kinder und Jugendliche erfolgte aus der Erfahrung, dass sich Tumore in höherem Lebensalter häufig anders verhalten als bei jungen Menschen. Zudem sind die Fallzahlen zu KHE im Erwachsenenalter äußerst gering.

Auch die CWS Studie begrenzt ihre Patienten bis zum Alter von 21 Jahren.

- Histologisch bestätigte Diagnose KHE

Es existiert eine nicht geringe Anzahl von Berichten eines KMS im Zusammenhang mit Gefäßtumoren die teilweise nicht näher beschrieben, teilweise als Hämangiome tituliert werden. Es ist anzunehmen, dass ein nicht unerheblicher Teil davon KHE sind, allerdings wurden diese Berichte auf Grund der Unsicherheit der Diagnose nicht verwendet. Ebenso wurden nur klinisch vermutete KHE ausgeschlossen, da hier stets die Möglichkeit einer Fehleinschätzung besteht.

- Zeitraum der Veröffentlichung: 1993 bis Februar 2013

Hintergrund für die Auswahl dieses Zeitraums war, dass erst 1993 das Kaposiforme Hämangioendotheliom von Zukerberg et al. als eine eigene Tumorentität charakterisiert wurde [28].

In einem Teil der Publikationen werden mehrere Patienten vorgestellt. Auch innerhalb der verwendeten Studien erfolgte eine Selektion der einzelnen Patienten nach den Kriterien Alter 0 bis 21 Jahre und histologisch bestätigte Diagnose KHE.

Nach dieser Auswahl verblieben insgesamt 75 Publikationen mit 157 Patientenfällen für die weitere Auswertung (Tabelle im Anhang).

Folgende Angaben wurden, sofern vorhanden, für jede Publikation extrahiert:

- Patientenalter
- Geschlecht
- Lokalisation des Tumors
- Größenausdehnung
- Vorhandensein eines KMS
- Durchgeführte Therapien und das jeweilige Ansprechen darauf
- Zeitraum des Follow up
- Outcome

2.2 Patienten

2.2.1 Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals

Nach Sichtung der Akten aller in Frage kommender Kinder konnten 12 Kinder, die im Dr. von Haunerschen Kinderspital mit einem kaposiformen Hämangioendotheliom betreut waren oder aktuell noch sind, in die Auswertung eingeschlossen werden. Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- Vorliegen eines histologisch gesicherten KHE
- Vollständigkeit erforderlicher Angaben wie Alter bei Erstdiagnose, Lokalisation, Art der durchgeführten Therapie, Vorhandensein eines KMS

2.2.2 Patientenrekrutierung aus der CWS Studie

Patienten mit einem kaposiformen Hämangioendotheliom werden in Deutschland durch das „CWS-SoTiSaR: Register für Weichteilsarkome und andere seltene Weichteltumore bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen“ erfasst. SoTiSaR steht für „Soft Tissue Sarcoma Registry“. Es stellt eine Datenbank für alle Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit diesen seltenen Erkrankungen dar. Die CWS-Studiengruppe stellt den am Register SoTiSaR teilnehmenden Zentren Behandlungsempfehlungen in Form der „CWS-Guidance“ zur Verfügung. Es wurde daher Kontakt zur CWS Studienleitung aufgenommen, um weitere Patienten in die Auswertung mit aufnehmen zu können. Außer den durch das Haunersche Kinderspital gemeldeten Fällen konnten so vier weitere Patienten aus anderen deutschen Zentren (München-Schwabing, Bielefeld, Köln, Krefeld) in die Auswertung mit aufgenommen werden. Da keine Meldepflicht besteht, sind diese Zahlen nicht repräsentativ.

2.3 Statistische Methoden

Zur allgemeinen Erfassung und zur Auswertung der Daten mittels Pivot-Tabellen wurde das Programm *Microsoft Office Excel 2011 (Microsoft, Redmond, USA)* verwendet.

Die eigentliche statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software *PRISM 6.0 der Firma GraphPad (San Diego, USA)*.

Quantitative Daten mit Lage- und Streuungswerten wurden als Boxplot oder in Form von Balkendiagrammen dargestellt. Bei kategorialen Daten erfolgte die Auswertung mit Hilfe von Kontingenztabellen durch Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten.

Da bei den Daten keine Normalverteilung angenommen werden konnte, wurde zur Überprüfung, ob globale Unterschiede zwischen den betrachteten Datengruppen vorlagen und zur Beurteilung der Signifikanz von Merkmalen bei verschiedenen Stichproben der nicht-parametrische U-Test nach Mann-Whitney (zweiseitig) verwendet. Kontingenztabellen mit begrenzten Fallzahlen wurden mittels des exakten Fisher-Tests untersucht.

Die Ergebnisse wurden dann als signifikant bewertet, wenn der entsprechende p – Wert < 0,05 war.

In der Auswertung der Daten wurde als Ansprechen definiert:

- Für das KMS: die Auflösung der Gerinnungsstörung
- Für Tumore: jeder Rückgang der Tumorgröße

Eine Beurteilung nach den RECIST- Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) war auf Grund der Datenlage nicht durchführbar.

Für die Bewertung des Outcome wurden folgende Begriffe verwendet:

- ANED: alive with no evidence of disease
- ARD: alive with residual disease
- AWD: alive with disease
- DOD: died of disease
- DUC: died of unknown/ unrelated cause

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der Literaturrecherche

3.1.1 Patienten

Nach Recherche und Selektion nach oben genannten Kriterien verblieben insgesamt 75 Publikationen mit 157 Patientenfällen für die weitere Auswertung.

3.1.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Erkrankungsalter lag minimal bei 0 Monaten (= bei Geburt), maximal bei 20 Jahren. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 5 Monaten. Bei fünf Patienten war die Erkrankung bereits vorgeburtlich symptomatisch geworden (zweimal „pränatal“, jeweils ein Fall in der 22.SSW, 31.SSW und 32.SSW). Diese Patienten wurden nicht in die Berechnung des Medians mit einbezogen. Bei den Altersgruppen wurden sie der Altersgruppe unter einem Jahr zugeordnet. Patienten, die älter als 21 Jahre bei Erstmanifestation der Erkrankung waren, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Nach Altersgruppen betrachtet war die Gruppe der unter Einjährigen mit Abstand am stärksten vertreten.

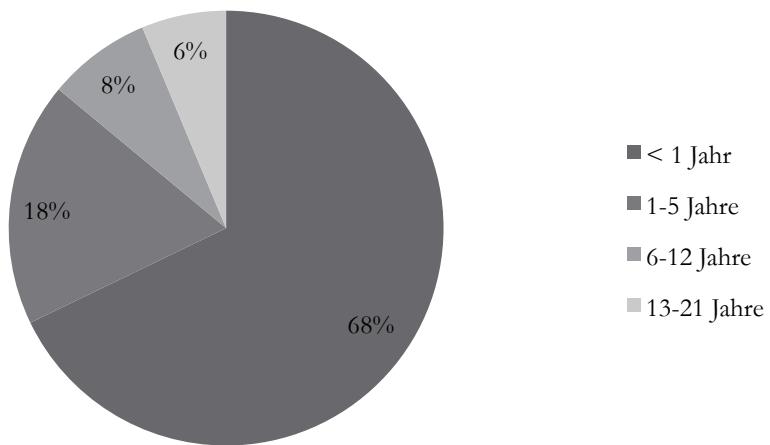


Abbildung 1: Erkrankungsalter nach Altersgruppen (n = 157 Patienten, < 1 Jahr: 68%, 1-5 Jahre 18%, 6-12 Jahre 8%, 13-21 Jahre 6%)

Von den 157 ausgewerteten Patienten waren 65 (41 %) weiblich und 83 (53 %) männlich. Bei 9 Patienten war das Geschlecht unbekannt. Damit ergibt sich ein Geschlechterverhältnis von etwa 1:1,3 w:m.

3.1.1.2 Lokalisation der KHE

Um die Beschreibung der Tumorlokalisierung zu vereinheitlichen, wurden sieben Körperregionen definiert: Extremität, Stamm, Kopf/Hals, zusätzlich noch gesondert betrachtet Retroperitoneum, Mediastinum, organbezogen (z.B. Herz, Niere, Darm), und Knochen. Die Verteilung der KHE war wie folgt: Extremität 50 (32 %), Stamm 33 (21 %), Kopf/Hals 39 (25 %), Retroperitoneum 10 (6,4 %), Mediastinum 6 (3,8 %), Organ 5 (3,2 %), Knochen 3 (1,9 %), > 1 Region 9 (5,7 %), größer eine Region bedeutet hierbei eine Ausdehnung eines einzelnen Tumors über eine Region hinaus. Zwei KHE waren primär multifokal aufgetreten. Die Verteilung der Tumore auf die verschiedenen Körperregionen ist in Abbildung 2 dargestellt.

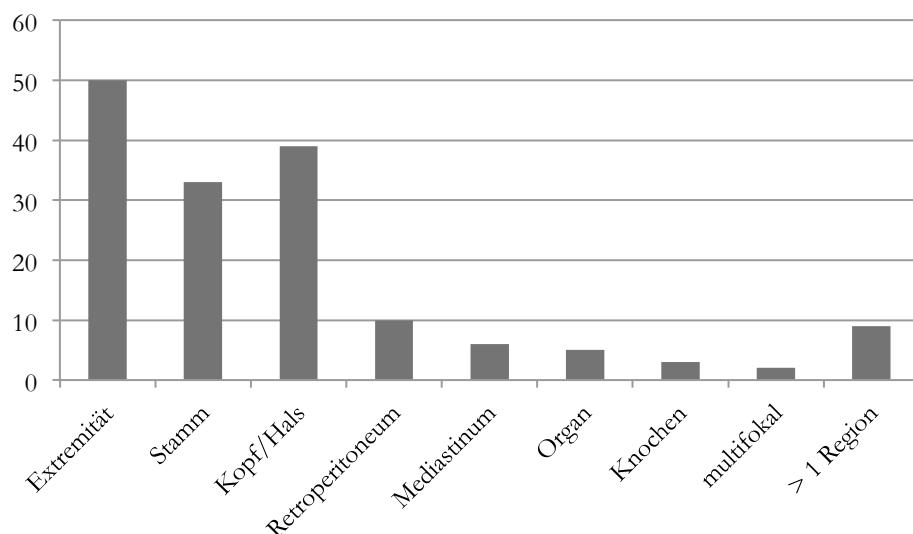


Abbildung 2: Verteilung der KHE nach Körperregion - Extremität 50 (32 %), Stamm 33 (21 %), Kopf/Hals 39 (25 %), Retroperitoneum 10 (6,4 %), Mediastinum 6 (3,8 %), Organ 5 (3,2 %), Knochen 3 (1,9 %), > 1 Region 9 (5,7 %)

Abhängigkeit der Lokalisation vom Erkrankungsalter:

In den verschiedenen Altersgruppen zeigte sich eine gewisse Bevorzugung bestimmter Lokalisationen. Während bei den unter Einjährigen Tumore an Extremität (33 %) und Stamm (27 %) am häufigsten vorkommen gefolgt von Tumoren an Kopf/Hals (19 %), werden bei den Kleinkindern in der Altersgruppe ein bis fünf Jahre die meisten KHE in der Region Kopf/Hals berichtet (58 %). Mit zunehmendem Alter findet sich der Großteil der KHE an den Extremitäten. Organbezogene Tumore sowie retroperitoneal oder mediastinal gelegene Tumore wurden nur in den Altersgruppen unter sechs Jahren berichtet.

3.1.1.3 Assoziation mit einem KMS

Von den ausgewerteten 157 Patienten zeigten 99 (63 %) initial oder im Verlauf ein begleitendes Kasabach-Merritt Syndrom. 49 Patienten (31 %) entwickelten kein KMS, von 9 Patienten (5,7 %) liegen dazu keine Daten vor.

Angaben zu den Thrombozytenzahlen finden sich dabei zu 68 (69 %) der Patienten mit einem KMS. Der minimal berichtete Thrombozytenwert lag bei 1410/ μ l, der Maximalwert bei 75.000/ μ l. Im Median lag der kleinste berichtete Thrombozytenwert bei 15.500/ μ l.

Bezogen auf das Geschlecht fand sich kein bedeutender Unterschied, bei 62 % der männlichen Patienten und 69 % der weiblichen Patientinnen lag ein KMS vor.

Assoziation KMS – Lokalisation:

Das Vorhandensein eines KMS zeigte eine deutliche Assoziation zur Tumorlokalisierung: so entwickelten alle KHE deren Lokalisation dem Retroperitoneum, dem Mediastinum oder > 1 Region zugeordnet waren ein KMS. KHE, die im Knochen oder organbezogen auftraten zeigten in keinem der Fälle ein KMS. Die Tumore an Extremität (66 %), Stamm (75 %) oder Kopf/Hals (56 %) zeigten eine ähnliche Assoziation.

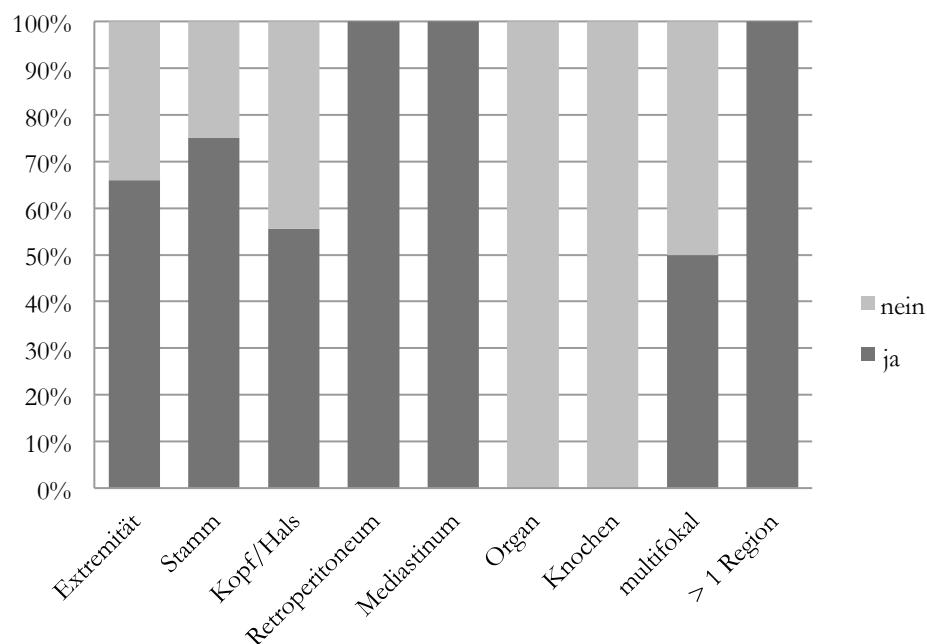


Abbildung 3: KMS in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung, Patientenzahlen siehe Abb. 2

Assoziation KMS – Tumorgröße:

Bei 44 der Patienten waren ausreichende Daten vorhanden, um die Tumorgröße zu bestimmen. Um eine Vereinheitlichung zu schaffen, wurden die KHE nach ihrer Flächenausdehnung (x mal y cm) bewertet, bei mehrfachen Messungen wurde jeweils die größte angegebene Ausdehnung verwendet. Eine Angabe zur Tiefenausdehnung war nur in Einzelfällen vorhanden und konnte somit nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Die ermittelten Tumorgrößen lagen zwischen minimal 1 cm^2 und maximal 600 cm^2 . Im Median betrug die Flächenausdehnung 27 cm^2 .

In Bezug auf ein Vorhandensein eines KMS fand sich eine eindeutige Häufung der Gerinnungsstörung mit zunehmender Größe der Tumore. Bei KHE ohne KMS lag der Größenmedian bei 12 cm^2 , das 25 %- Quantil bei $4,0 \text{ cm}^2$ und das 75 %- Quantil bei $26,85 \text{ cm}^2$. Bei Tumoren mit KMS lag der Median bei $48,75 \text{ cm}^2$, das 25%- Quantil bei $24,0 \text{ cm}^2$ und das 75%- Quantil bei $82,5 \text{ cm}^2$. Mit einem p-Wert von 0,0003 findet sich hier ein deutlich signifikanter Unterschied.

Abbildung 4 zeigt die KHE mit und ohne KMS im Zusammenhang mit ihrer Größe auf.

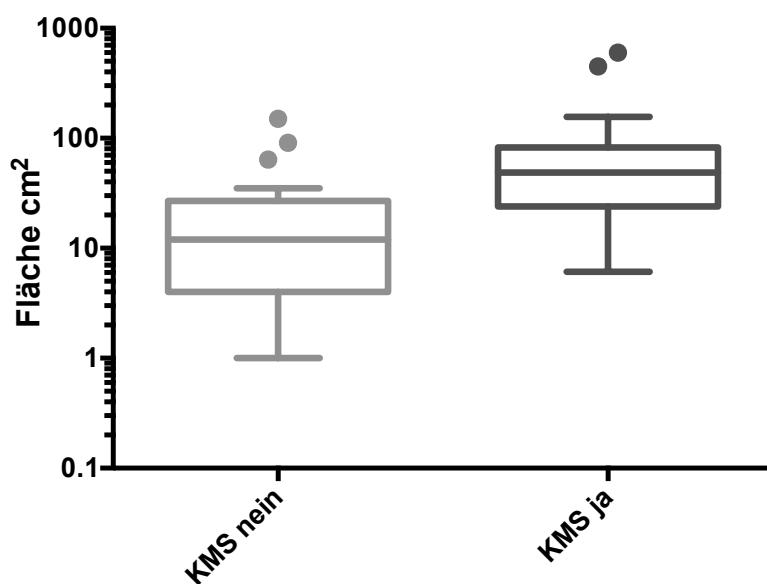


Abbildung 4: Assoziation KMS – Tumorgröße (KMS nein: Median = 12 cm^2 , KMS ja: Median = $48,75 \text{ cm}^2$, $p = 0,0003$)

KMS in Abhängigkeit des Erkrankungsalters:

Das Auftreten eines KMS war in den verschiedenen Altersgruppen mit abnehmender Häufigkeit zu verzeichnen. Bei den unter einjährigen Kindern entwickelten 77 % ein KMS, bei

den ein- bis fünfjährigen Kindern 48 %, bei den sechs- bis zwölfjährigen 30 % und bei den dreizehn- bis einundzwanzigjährigen nur 12,5 %.

Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Erkrankung lag bei Kindern mit KMS bei 2 Monaten, im Gegensatz dazu in der Gruppe der Kinder ohne Gerinnungsstörung bei 22,5 Monaten. Der p-Wert zeigte mit <0,0001 einen hochsignifikanten Unterschied. Offensichtlich ist also die Wahrscheinlichkeit, im höheren Alter auch an einem KMS zu erkranken deutlich reduziert.

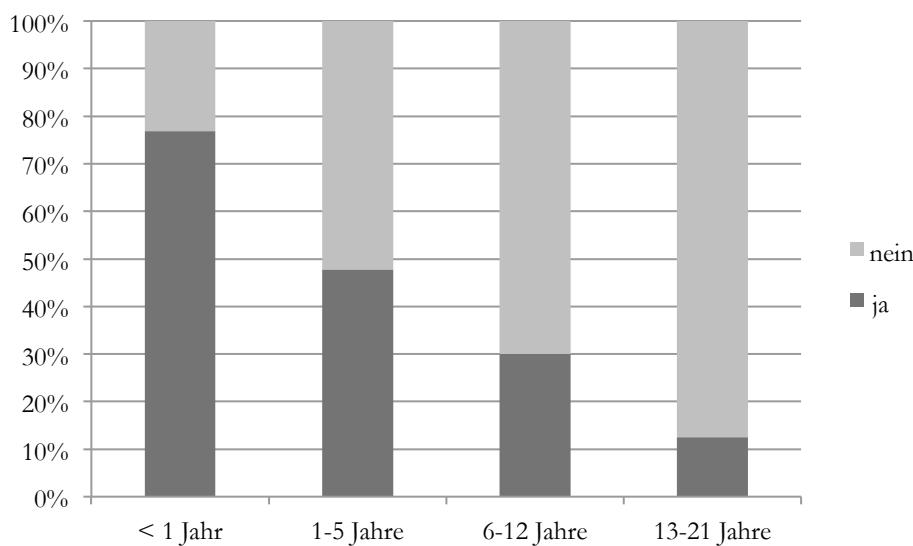


Abbildung 5: KMS in Abhängigkeit des Erkrankungsalters

3.1.2 Therapie

3.1.2.1 Eingesetzte Therapien

Bei der Behandlung der KHE wird über eine Vielzahl von eingesetzten Therapien berichtet. Die einzelnen Therapien und ihre Häufigkeiten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die angewendeten Therapien lassen sich in drei Gruppen einteilen: Erstens operative/interventionelle Verfahren wie (Teil-)Resektion/Amputation, Embolisation und Ligatur, zweitens Bestrahlung und drittens medikamentöse Behandlung. Bei den verwendeten Medikamenten handelt es sich hauptsächlich um antiangiogenetisch wirksame Substanzen, konventionelle Zytostatika oder die Blutgerinnung beeinflussende Wirkstoffe. Die fünf am meisten eingesetzten Therapieformen waren (in absteigender Reihenfolge): Steroide, Resektion, Interferon alpha, Vincristin und Embolisation. Zehn Patienten erhielten keine Therapie.

Tabelle 2 - Eingesetzte Therapien und ihre Häufigkeit

Therapieform	n		
Actinomycin D	4	Paclitaxel	1
Aminocapronsäure	7	Pentoxifyllin	2
Bevacizumab	2	Propranolol	11
Amputation	4	(Teil)Resektion	45
Celecoxib	2	Radiatio	13
Cisplatin	1	Sirolimus	4
Cyclophosphamid	7	Sklerotherapie	1
Dipyridamol	5	Steroide	78
Doxorubicin	1	Thalidomid	2
Embolisation	18	Thrombozytenaggregationshemmer	13
Interferon alpha	44	Tranexamsäure	4
Interleukin-2	1	Vincristin	23
Kompression	1	VP-16	1
Ligatur	1		

3.1.2.2 Mehrfachtherapie

In den meisten Fällen wurden die oben genannten Medikamente nicht als Monotherapie, sondern in den verschiedensten Kombinationen eingesetzt. Auch wurde in vielen Fällen bei fehlendem Ansprechen auf eine (Kombinations-)Therapie diese ein oder mehrmals auf eine andere (Kombinations-)Therapie umgesetzt. In den untersuchten Daten wurden die nacheinander ausgeführten Therapien jeweils gesondert betrachtet. Die am häufigsten eingesetzten Kombinationen (alleine oder zusammen mit weiteren Therapieformen) waren dabei Steroide und Interferon alpha (in 25 Fällen, 13 % aller Behandlungen) und Steroide und Vincristin (in 23 Fällen, 12 %).

3.1.2.3 Therapieansprechen

Im Folgenden sollen die am häufigsten eingesetzten Therapieformen genauer analysiert werden. Es wurde sowohl das Ansprechen der Tumorgröße als auch eines gegebenenfalls vorhandenen KMS ausgewertet.

3.1.2.3.1 Keine Therapie

In 12 Fällen aller Patienten (7,6 %) wurde keine Therapie durchgeführt. Zwei dieser Kinder starben, eines im Alter von acht Tagen an einer intrakraniellen Blutung [28], das andere noch intrauterin [2]. Bei beiden Patienten war der Tumor retroperitoneal gelegen. Die Todesfälle ereigneten sich somit wohl, bevor eine Therapie eingeleitet werden konnte.

Bei den anderen zehn Kindern waren die KHE an Extremitäten (in vier Fällen), Stamm (drei Fälle), Kopf/Hals (zwei Fälle) und organbezogen (ein Fall intrakardial) gelegen. Bei keinem dieser Patienten war ein KMS vorhanden. In je einem Fall an Kopf/Hals und Stamm kam es zur Regression des Tumors, von den restlichen acht Kindern wird eine im Verlauf stabile Erkrankung oder eine geringe Größenprogression beschrieben. Der Zeitraum der Beobachtung liegt hierbei zwischen sechs Monaten und sechseinhalb Jahren.

3.1.2.3.2 Resektion

Bei 32 (20,4 %) von 157 Kindern war initial oder im Verlauf eine Resektion des Tumors möglich. Bei nur acht (25 %) dieser Fälle lag ein begleitendes KMS vor. In 28 (87,5 %) dieser Fälle ist eine vollständige Remission von Tumor und falls vorhanden KMS dokumentiert, bei den restlichen vier Patienten fehlen Daten zu Ansprechen und Outcome. Ein Wiederauftreten des KHE nach vollständiger Resektion wird nicht berichtet.

3.1.2.3.3 Steroide

Steroide alleine oder in Kombination wurden in insgesamt 78 (41,4 %) der gesamten Therapieversuche verwendet. Steroide als Monotherapie wurden in 21 (27,3 %) Fällen davon eingesetzt, und zwar ausschließlich im ersten Therapieversuch (31,8 % der Ersttherapien die Steroide beinhalteten waren Monotherapien). In den restlichen 57 (73 %) Fällen wurden sie in Kombination mit ein oder mehreren anderen Therapieformen gegeben. Das Ansprechen auf Therapien, die Steroide beinhalteten, wurde für KMS und KHE jeweils gesondert betrachtet (Siehe Tabelle 3 und 4).

Insgesamt stehen Daten über ein Ansprechen auf Steroide bei KMS in 62 Fällen zur Verfügung. Dabei sprachen 3 Patienten (4,8 %) auf eine Steroid Monotherapie an und 16 Patienten (25,8 %) auf eine Kombinationstherapie die Steroide beinhaltete. Insgesamt war bei 19 (30,6 %) der 62 Fälle ein Ansprechen zu verzeichnen.

Tabelle 3 - Ansprechen auf Steroide - KMS

Steroide – Ansprechen KMS	ja	nein
Steroide	3	11
Steroide Amicar Propranolol	1	
Steroide Amicar Radiatio	1	
Steroide Amicar Radiatio Vincristin	1	
Steroide Amicar Teilresektion Vincristin	1	
Steroide Bevacizumab Cyclophosphamid Embolisation Interferon	1	
Steroide Cyclophosphamid Sirolimus Vincristin	1	
Steroide Bevacizumab Propranolol	1	
Steroide Dipyridamol	3	
Steroide Embolisation Interferon	2	
Steroide Embolisation Interferon Pentoxifyllin Tranexamsäure Vincristin	1	
Steroide Embolisation Interferon Pentoxyfyllin Thrombozytenaggregationhemmer	1	
Steroide Embolisation Interferon Radiatio	1	
Steroide Embolisation Interferon Thrombozytenaggregationshemmer	1	
Steroide Embolisation Interferon Vincristin	1	
Steroide Embolisation Vincristin	2	2
Steroide Interferon	1	6
Steroide Interferon Pentoxifyllin Teilresektion Thrombozytenaggregationhemmer		
Tranexamsäure	1	
Steroide Interferon Teilresektion	1	
Steroide Interferon Teilresektion Radiatio	1	
Steroide Interferon Tranexamsäure Radiatio	1	
Steroide Interferon Vincristin	1	2
Steroide Kompression	1	
Steroide Propranolol Vincristin	2	
Steroide Radiatio	1	
Steroide Radiatio Sklerosierung	1	
Steroide Teilresektion	1	
Steroide Tranexamsäure Vincristin	1	
Steroide Vincristin	5	1
Gesamtergebnis	19	43

Steroide – Ansprechen KMS	ja	nein
Steroide alleine	3	11
Steroide in Kombination	16	32
n	19	43

Für das Ansprechen der Tumorgröße auf Steroide stehen Daten in 70 Fällen zur Verfügung. Dabei sprachen 6 Patienten (8,6 %) auf eine Steroid Monotherapie an und 16 Patienten (22,9 %) auf eine Kombinationstherapie die Steroide beinhaltete. Insgesamt war bei 22 (31,4 %) der 70 Fälle ein Ansprechen zu verzeichnen.

Tabelle 4 - Ansprechen auf Steroide - Tumorgröße

Steroide – Ansprechen Tumorgröße	ja	nein
Steroide	6	12
Steroide Amicar Propranolol	1	
Steroide Amicar Radiatio	1	
Steroide Amicar Radiatio Vincristin	1	
Steroide Amicar Teilresektion Vincristin	1	
Steroide Bevacizumab Cyclophosphamid Embolisation Interferon	1	
Steroide Bevacizumab Propranolol	1	
Steroide Cyclophosphamid Sirolimus Vincristin	1	
Steroide Dipyridamol	3	
Steroide Embolisation Interferon	2	
Steroide Embolisation Interferon Pentoxifyllin Tranexamsäure Vincristin	1	
Steroide Embolisation Interferon Pentoxyfyllin Thrombozytenaggregationhemmer	1	
Steroide Embolisation Interferon Radiatio	1	
Steroide Embolisation Interferon Thrombozytenaggregationshemmer	1	
Steroide Embolisation Interferon Vincristin	1	
Steroide Embolisation Vincristin	2	2
Steroide Interferon	3	5
Steroide Interferon Pentoxifyllin Teilresektion Thrombozytenaggregationhemmer		
Tranexamsäure	1	
Steroide Interferon Teilresektion	2	
Steroide Interferon Teilresektion Radiatio	1	
Steroide Interferon Tranexamsäure Radiatio	1	
Steroide Interferon Vincristin	1	2
Steroide Kompression	1	
Steroide Propranolol Vincristin	2	
Steroide Radiatio	1	
Steroide Radiatio Sklerosierung	1	
Steroide Teilresektion	2	
Steroide Tranexamsäure Vincristin	1	
Steroide Vincristin	4	3
n	22	48

Steroide – Ansprechen Tumorgröße	ja	nein
Steroide alleine	6	12
Steroide in Kombination	16	36
n	22	48

3.1.2.3.4 Vincristin

Vincristin alleine oder in Kombination wurde in insgesamt 52 (27,7 %) der gesamten Therapieversuche verwendet. Vincristin als Monotherapie wurde in 10 Fällen (19,2 %) davon eingesetzt. In den restlichen 42 Fällen (80,8 %) wurde es in Kombination mit ein oder mehreren anderen Therapieformen gegeben (Siehe Tabelle 5 und 6).

Das Ansprechen auf Therapien, die Vincristin beinhalteten, wurde für KMS und KHE jeweils gesondert betrachtet.

Insgesamt stehen Daten über ein Ansprechen auf Vincristin bei KMS in 45 Fällen zur Verfügung. Dabei sprachen 5 Patienten (11 %) auf eine Vincristin Monotherapie an und 23 Patienten (51 %) auf eine Kombinationstherapie die Vincristin beinhaltete. Insgesamt war bei 28 (62 %) der 45 Fälle ein Ansprechen zu verzeichnen.

Tabelle 5 - Ansprechen auf Vincristin - KMS

Vincristin - Ansprechen KMS	ja	nein
Vincristin	5	1
Vincristin Actinomycin D Cyclophosphamid	2	2
Vincristin Amicar Interferon Radiatio	1	
Vincristin Amicar Steroide Teilresektion	1	
Vincristin Bevacizumab Cyclophosphamid Embolisation Interferon Steroide	1	
Vincristin Cyclophosphamid	1	
Vincristin Cyclophosphamid Sirolimus Steroide	1	
Vincristin Embolisation	1	1
Vincristin Embolisation Interferon Pentoxifyllin Steroide Tranexamsäure	1	
Vincristin Embolisation Steroide	2	2
Vincristin Interferon	2	1
Vincristin Interferon Pentoxifyllin	1	
Vincristin Interferon Steroide	1	2
Vincristin Propranolol	2	
Vincristin Propranolol Steroide	2	
Vincristin Sirolimus	1	
Vincristin Steroide	6	1
Vincristin Steroide Tranexamsäure	1	
Vincristin Teilresektion	2	
Vincristin Ticlopidin	1	
n	26	17

Vincristin - Ansprechen KMS	ja	nein
Vincristin alleine	5	1
Vincristin in Kombination	23	16
n	28	17

Für das Ansprechen der Tumogröße auf Vincristin stehen Daten in 48 Fällen zur Verfügung. Dabei sprachen 6 Patienten (12,5 %) auf eine Vincristin Monotherapie an und 20 Patienten (41,7 %) auf eine Kombinationstherapie die Vincristin beinhaltete. Insgesamt war bei 26 (54,2 %) der 48 Fälle ein Ansprechen zu verzeichnen.

Tabelle 6 - Ansprechen auf Vincristin - Tumogröße

Vincristin - Ansprechen Tumogröße	ja	nein
Vincristin	6	3
Vincristin Amicar Steroide Teilresektion		1
Vincristin Amicar Interferon Radiatio		1
Vincristin Actinomycin D Cyclophosphamid	2	2
Vincristin Bevacizumab Cyclophosphamid Embolisation Interferon Steroide		1
Vincristin Cyclophosphamid		1
Vincristin Cyclophosphamid Sirolimus Steroide		1
Vincristin Embolisation	1	1
Vincristin Embolisation Interferon Pentoxifyllin Steroide Tranexamsäure		1
Vincristin Embolisation Steroide	1	2
Vincristin Interferon	1	1
Vincristin Interferon Pentoxifyllin		1
Vincristin Interferon Steroide	1	2
Vincristin Propranolol	2	1
Vincristin Propranolol Steroide		2
Vincristin Sirolimus		1
Vincristin Steroide	5	3
Vincristin Steroide Tranexamsäure		1
Vincristin Teilresektion		2
Vincristin Ticlopidin		1
n	26	22

Vincristin - Ansprechen Tumogröße	ja	nein
Vincristin alleine	6	3
Vincristin in Kombination	20	19
n	26	22

3.1.2.3.5 Interferon alpha

Interferon alleine oder in Kombination wurde in insgesamt 44 (23,4 %) der gesamten Therapieversuche verwendet. Interferon als Monotherapie wurde in 7 Fällen (16 %) davon eingesetzt. In den restlichen 37 Fällen (84 %) wurde es in Kombination mit ein oder mehreren anderen Therapieformen gegeben (Siehe Tabelle 7 und 8). Das Ansprechen auf Therapien, die Interferon beinhalteten, wurde für KMS und KHE jeweils gesondert betrachtet. Insgesamt stehen Daten über ein Ansprechen auf Interferon alpha bei KMS in 37 Fällen zur Verfügung. Dabei sprachen 9 Patienten (24,3 %) auf eine Interferon Monotherapie an und 7 Patienten (18,9 %) auf eine Kombinationstherapie die Interferon beinhaltete. Insgesamt war bei 16 (43,2 %) der 37 Fälle ein Ansprechen zu verzeichnen.

Tabelle 7 - Ansprechen auf Interferon alpha - KMS

Interferon – Ansprechen KMS	ja	nein
Interferon	9	2
Interferon Amicar Radiatio	1	
Interferon Amicar Radiatio Steroide		1
Interferon Amicar Radiatio Vincristin		1
Interferon Embolisation Pentoxifyllin Steroide Thrombozytenaggregationshemmer		1
Interferon Embolisation Pentoxifyllin Steroide Tranexamsäure Vincristin		1
Interferon Embolisation Radiatio Steroide		1
Interferon Embolisation Steroide		2
Interferon Embolisation Steroide Vincristin		1
Interferon Pentoxifyllin Steroide Teilresektion Thrombozytensggregationshemmer		
Tranexamsäure		1
Interferon Pentoxiphyllin Vincristin		1
Interferon Radiatio Steroide Teilresektion		1
Interferon Radiatio Tranexamsäure Steroide		1
Interferon Steroide	1	6
Interferon Steroide Teilresektion		1
Interferon Steroide Vincristin	1	2
Interferon Vincristin		2
n	16	21

Interferon – Ansprechen KMS	ja	nein
Interferon alleine	9	2
Interferon in Kombination	7	19
n	16	21

Für das Ansprechen der Tumorgröße auf Interferon alpha stehen Daten in 39 Fällen zur Verfügung. Dabei sprachen 7 Patienten (18 %) auf eine Interferon Monotherapie an und 8 Patienten (20,5 %) auf eine Kombinationstherapie die Interferon beinhaltete. Insgesamt war bei 15 (38,5 %) der 39 Fälle ein Ansprechen zu verzeichnen.

Bei einem Kind wird von einer Diplegie und motorischen Entwicklungsverzögerung im Zusammenhang mit der Interferontherapie berichtet.

Tabelle 8 - Ansprechen auf Interferon alpha - Tumorgröße

Interferon – Ansprechen Tumor	ja	nein
Interferon	7	5
Interferon Amicar Radiatio	1	
Interferon Amicar Radiatio Steroide	1	1
Interferon Amicar Radiatio Vincristin		
Interferon Embolisation Pentoxifyllin Steroide Thrombozytenaggregationshemmer	1	
Interferon Embolisation Pentoxifyllin Steroide Tranexamsäure Vincristin	1	
Interferon Embolisation Radiatio Steroide	1	
Interferon Embolisation Steroide	2	
Interferon Embolisation Steroide Vincristin	1	
Interferon Pentoxifyllin Steroide Teilresektion Thrombozytensggregationshemmer		
Tranexamsäure	1	
Interferon Pentoxiphyllin Vincristin	1	
Interferon Radiatio Steroide Teilresektion	1	
Interferon Radiatio Tranexamsäure Steroide	1	
Interferon Steroide	3	5
Interferon Steroide Teilresektion	2	
Interferon Steroide Vincristin	1	2
Interferon Vincristin	1	
n	15	24

Interferon – Ansprechen Tumor	ja	nein
Interferon alleine	7	5
Interferon in Kombination	8	19
n	15	24

3.1.2.3.6 Embolisation

Eine oder mehrfache Embolisationen wurden in 18 Fällen durchgeführt (9,6% aller untersuchten Therapien). In 15 Fällen lag ein begleitendes KMS vor. Nur in einem Fall wurde eine Embolisation als Monotherapie eingesetzt. Ein Ansprechen des Tumors und eines KMS wird bei 5 Patienten berichtet (27,8 %). In 11 Fällen (61,1 %) war kein Ansprechen des Tumors zu verzeichnen, in 10 Fällen kein Ansprechen des KMS (66,7 %). In den restlichen Fällen liegen keine Daten zum Ansprechen vor.

Tabelle 9 - Ansprechen Embolisation

Embolisation – Ansprechen	KMS		Tumor	
	ja	nein	ja	nein
Embolisation alleine	1	0	1	0
Embolisation in Kombination	4	10	4	11
n	5	10	5	11

3.1.2.3.7 Radiatio

Eine Bestrahlung wurde bei 13 Patienten durchgeführt (6,9 % aller untersuchten Therapien). Bei allen dieser Kinder lag auch ein KMS vor. Bei 4 (30,8 %) der Patienten kam es zu einem Ansprechen von KMS und Tumorgröße, bei 8 (61,5 %) der Patienten konnte kein Ansprechen verzeichnet werden. Für einen Patienten sind keine Angaben zum Ansprechen vorhanden.

Tabelle 10 - Ansprechen Radiatio

Radiatio – Ansprechen	KMS		Tumor	
	ja	nein	ja	nein
Radiatio alleine	1	0	1	0
Radiatio in Kombination	3	8	3	8
n	4	8	4	8

3.1.2.3.8 Propranolol

Propranolol wurde insgesamt elfmal eingesetzt, viermal davon als Monotherapie. In 4 Fällen (36,3 %) zeigte sich ein Ansprechen für KMS und Tumorgröße, allerdings nur in einem Fall (9 %) in dem Propranolol als alleinige Therapie eingesetzt wurde. In jeweils 6 Fällen fand sich kein Ansprechen eines KMS (60 %) beziehungsweise Tumors (54,6 %). In einem

Fall war kein KMS vorhanden, für das Tumoransprechen fehlt in einem Fall die Beurteilung des Ansprechens.

Tabelle 11 - Ansprechen Propranolol

Propranolol – Ansprechen	KMS		Tumor	
	ja	nein	ja	nein
Propranolol alleine	1	3	1	2
Propranolol in Kombination	3	3	3	4
n	4	6	4	6

3.1.2.3.9 Thrombozytenaggregationshemmer

Medikamente, die in der Therapie verwendet wurden waren Aspirin, Ticlopidin und Dipyridamol. In der Regel wurde Aspirin zusammen mit entweder Ticlopidin oder Dipyridamol gegeben. Thrombozytenaggregationshemmer wurden in 13 Fällen und ausschließlich bei Kindern mit einem KMS eingesetzt. In 7 Fällen (53,9 %) ergab sich ein Ansprechen des KMS, 4 der Kinder (30,8 %) waren dabei ausschließlich mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt worden. Für die Tumorgröße wurde in 6 Fällen (46,2 %) ein Ansprechen berichtet, auch hier in vier Fällen mit einer alleinigen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern.

Tabelle 12 - Ansprechen Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer – Ansprechen	KMS		Tumor	
	ja	nein	ja	nein
Thrombozytenaggregationshemmer alleine	4	1	4	1
Thrombozytenaggregationshemmer in Kombination	3	5	2	6
n	7	6	6	7

3.1.2.3.10 Sirolimus

In der Literatur finden sich 4 berichtete Fälle einer Behandlung eines KHE mit Sirolimus, 2 davon als Monotherapie. In einem Fall war Sirolimus mit Vincristin, in einem zweiten mit Vincristin, Cyclophosphamid und Steroiden kombiniert worden [26, 49, 50, 61]. In 3 dieser Fälle lag zum Zeitpunkt der Sirolimustherapie noch ein KMS vor. In allen Patienten wird ein Ansprechen sowohl des KMS als auch der Tumorgröße berichtet.

Tabelle 13 - Ansprechen Sirolimus

Sirolimus – Ansprechen	KMS		Tumor	
	ja	nein	ja	nein
Sirolimus alleine	1	0	2	0
Sirolimus in Kombination	2	0	2	0
n	3	0	4	0

Aus der bereits erwähnten aktuell laufenden Phase II Studie „Safety and Efficacy Study of Sirolimus in Complicated Vascular Anomalies“ am Cincinnati Children's Hospital Medical Center gibt es aktuell vorläufige Ergebnisse für die ersten 13 behandelten Patienten mit einem KHE oder tufted angioma. Bei elf dieser Patienten lag ein begleitendes KMS vor. 12 von 13 Patienten haben ein Ansprechen auf die Therapie mit Sirolimus gezeigt. Die mittlere Zeit bis zur Auflösung des KMS lag bei dieser Patientengruppe bei vier Wochen. Schwere Nebenwirkungen der Therapie wurden bisher nicht beobachtet. (Dr. A. Hammill, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, persönliche Kommunikation, [70])

3.1.2.3.11 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist das neben Vincristin an häufigsten eingesetzte Chemotherapeutikum in der Behandlung des KHE. In keiner Behandlung wurde Cyclophosphamid alleine gegeben. In vier Fällen wurde die aus der Behandlung von Sarkomen übernommene Kombination VAC (Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid) verwendet, hier ist für zwei Fälle ein Ansprechen, für zwei Fälle ein Nichtansprechen dokumentiert. In den übrigen beiden Therapien wurde Cyclophosphamid einmal mit Steroiden, Vincristin, Interferon, Embolisation und Bevacizumab (kein Ansprechen), einmal mit Steroiden, Vincristin und Sirolimus (Ansprechen) kombiniert.

Tabelle 14 - Ansprechen Cyclophosphamid

Cyclophosphamid– Ansprechen	KMS		Tumor	
	ja	nein	ja	nein
Cyclophosphamid alleine	0	0	0	0
Cyclophosphamid in Kombination	3	3	2	3
n	3	3	2	3

3.1.2.3.12 Andere Therapieformen

Therapien, für die nur Einzelfallberichte vorliegen (siehe Tabelle 2) wurden für diese Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

3.1.3 Analyse des Langzeitverlaufs

3.1.3.1 Mortalität

16 (10,2 %) der 157 Kinder sind im Verlauf an krankheitsassoziierten Komplikationen gestorben (DOD: died of disease). Ein zusätzliches Kind wird als „died of unknown causes (DUC)“ klassifiziert und ist somit nicht sicher einer Krankheitsfolge erlegen. Die angegebenen Todesursachen sind:

Intrakranielle Blutung	2	Aspirationspneumonie	1
Verbrauchskoagulopathie	2	Blutung	1
Intraabdominelle Blutung	1	Progression	1
Intrauteriner Fruchttod	1	Sepsis	2
Atemwegskompression	1	Nicht näher bezeichnet	4

Die meisten Todesfälle sind somit als Folge eines Kasabach-Merritt Syndroms aufgetreten, gefolgt von Infektionen (postoperativ, unter Beatmung) und in zumindest einem Fall durch die direkte Kompression der Atemwege durch den wachsenden Tumor.

3.1.3.2 Outcome

Von den 157 untersuchten Patienten war für 127 eine ausreichende Angabe über den Verlauf vorhanden um das Outcome zu beurteilen. Der Zeitraum der Nachbeobachtung variierte zwischen einem Monat und 16 Jahren, im Median lag er bei 18,5 Monaten.

17 Patienten starben, wie unter Punkt 3.1.3.1. dargestellt. 15 Patienten wurden als „alive with disease (AWD)“ klassifiziert, das heißt hatten zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung noch eine aktive Erkrankung. Das kann entweder ein persistierendes KMS sein, meist aber ein als stabil oder milde progredient eingestufter Tumor. Die restlichen 95 Patienten hatten entweder überhaupt keine Krankheitsanzeichen mehr, oder ein Residuum ihres Tumors das als ohne Krankheitswert bewertet wurde (ANED: alive with no evidence of disease, ARD: alive with residual disease). Die Trennung zwischen Patienten mit solchen Residuen und Patienten ohne jegliche Spur der ehemaligen Erkrankung erfolgt in der Literatur häufig nicht klar, oft werden beide Zustände als „Remission“ bewertet. Von 30 Patienten existieren keine ausreichenden Daten um das Outcome zu beurteilen. Von den Patienten, deren Verlauf dokumentiert ist gelten also drei von vier (74,8 %) als geheilt.

Tabelle 15 - Outcome der Patienten der Literaturrecherche

	ANED/ARD	AWD	DOD	DUC	N/A	n
n	95	15	16	1	30	157

Outcome nach Lokalisation:

Um zu untersuchen, welcher Zusammenhang zwischen Lokalisation und Outcome bestehen könnte, wurden die Daten hierfür gesondert gesichtet. Für die Tumoren an Extremität (35 von 50 Patienten bzw. 81,4 % ANED/ARD), Stamm (19 von 33 Patienten bzw. 76 %) und Kopf/Hals (21 von 39 Patienten bzw. 75 %) ergibt sich ein ähnliches Ansprechen. Die Tumore des Retroperitoneum zeigten mit 37,5 % (3 von 10 Patienten), die schlechtesten Heilungsaussichten.

Tabelle 16 - Outcome nach Lokalisation

	ANED/ARD	AWD	DOD	DUC	N/A	n
Extremität	35	6	2		7	50
Stamm	19	4	2		8	33
Kopf/Hals	21	2	5		11	39
Retroperitoneum	3		4	1	2	10
Mediastinum	4		1		1	6
Organ	4	1				5
Knochen	3					3
> 1 Region	4	2	2		1	9
multifokal	2					2
n	95	15	16	1	30	157

Outcome nach Altersgruppen:

Bei der Auswertung des Outcomes nach den verschiedenen Altersgruppen ergab sich kein entscheidender Unterschied in den Heilungsraten (ANED/ARD: <1 Jahr 57 von 97 Patienten bzw. 72 %, 1-5 Jahre 14 von 26 Patienten bzw. 82 %, 6-12 Jahre 8 von 11 Patienten bzw. 73 %, 13-21 Jahre 6 von 9 Patienten bzw. 75 %).

Tabelle 17 - Outcome nach Altersgruppen

	ANED/ARD	AWD	DOD	DUC	N/A	n
< 1 Jahr	57	8	13	1	18	97
1-5 Jahre	14	2	1		9	26
6-12 Jahre	8	1	2			11
13-21 Jahre	6	2			1	9
N/A	10	2			2	14
n	95	15	16	1	30	157

Outcome nach KMS:

Das Vorhandensein eines KMS ging nicht mit einer schlechteren Prognose einher (ANED/ARD ohne KMS: 31 von 49 Patienten bzw. 70,5 %, mit KMS: 61 von 99 Patienten, bzw. 77,2 %). Allerdings ist die Sterblichkeit in der Gruppe mit KMS höher (12 von 99 Patienten bzw. 15,2 %) als in der Gruppe ohne KMS (3 von 49 Patienten bzw. 6,8 %). Hingegen hatten mehr Patienten ohne KMS zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch eine aktive Erkrankung (22,7 % vs. 6,3 %). Dies spiegelt die Praxis wieder, KHE ohne KMS teilweise nicht oder weniger aggressiv zu behandeln.

Tabelle 18 - Outcome nach KMS

KMS	ANED/ARD	AWD	DOD	DUC	N/A	n
ja	61	5	12	1	20	99
nein	31	10	3		5	49
N/A	3		1		5	9
n	95	15	16	1	30	157

3.2 Auswertung der eigenen Patientendaten

3.2.1 Patienten

Die durch uns behandelten Patienten werden regelhaft an die CWS Studie - Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) - gemeldet. Auch aus den anderen Zentren Deutschlands sowie der teilnehmenden Länder der CWS Gruppe erfolgen Meldungen an die Studienzentrale. Insgesamt standen uns Daten von 16 Patienten aus dem Dr. von Haunerschen Kinderspital sowie aus weiteren Zentren über die CWS Studie zur Auswertung zur Verfügung (Tabelle im Anhang).

3.2.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Erkrankungsalter lag minimal bei 0 Monaten (= bei Geburt), maximal bei 65 Monaten. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 4 Monaten. 11 (69 %) der 16 Patienten waren bei Erkrankungsbeginn unter einem Jahr alt, 5 (31%) erkrankten zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr. Keiner unserer Patienten war bei Erkrankungsbeginn älter als fünf Jahre.

Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen mit jeweils acht Mädchen und acht Jungen.

3.2.1.2 Lokalisation der KHE

In unserem Patientenkollektiv war die Mehrzahl der Tumore am Stamm lokalisiert, wovon zwei KHE intrathorakal lokalisiert waren. Die übrigen Tumore entstammten Kopf/ Hals oder Extremitäten. Retroperitoneale, mediastinale oder organbezogene KHE traten in unserer Gruppe nicht auf.

Tabelle 19 - Lokalisation KHE eigene Patienten

Lokalisation	n
Extremität	3
Kopf/Hals	4
Stamm	8
> 1 Region (Stamm/ Extremität)	1
n	16

3.2.1.3 Assoziation mit einem KMS

Bei elf der Patienten lag ein Kasabach-Merritt Syndrom vor, bei den übrigen fünf nicht.

Die minimal gemessenen Thrombozytenwerte lagen bei den Kindern mit KMS zwischen 3.000/ μ l und 28.000/ μ l, der Median lag bei 9.000/ μ l. Für das Fibrinogen wurden Werte zwischen 49 mg/dl und 192mg/dl gemessen, hier lag der Median bei 72 mg/dl. Auch erhöhte D-Dimere wurden häufig gemessen, mit Werten zwischen 0,4 μ g/ml und 87,7 μ g/ml, im Median 15,75 μ g/ml.

In unserer Patientengruppe waren KHE am Stamm am häufigsten mit einem KMS vergesellschaftet.

Tabelle 20 - Assoziation KMS - Lokalisation eigene Patienten

Lokalisation	KMS	ja	nein	n
Extremität		2	1	3
Kopf/Hals		2	2	4
Stamm		6	2	8
> 1 Region (Stamm/ Extremität)		1		1
n		11	5	16

Bei den Kindern unter einem Jahr bestand ein höheres Risiko für das Auftreten eines KMS.

Tabelle 21 - KMS in Abhängigkeit des Erkrankungsalters eigene Patienten

Altersgruppe	KMS	ja	nein	n
< 1 Jahr		9	2	11
1-5 Jahre		2	3	5
n		11	5	16

3.2.2 Eingesetzte Therapien

Auch in unserer Patientengruppe wurde eine Vielzahl von Therapien eingesetzt. Ein Patient erhielt keine Therapie, bei vier Kindern war eine komplette Resektion des Tumors möglich. Die übrigen Patienten erhielten eine Vielzahl verschiedener Therapien, häufig auch in Kombination. In den meisten Fällen wurde die Behandlung bei Nichtansprechen ein oder mehrmals umgesetzt. Diese nacheinander durchgeführten Therapien wurden jeweils gesondert bewertet, so dass die Zahl der Therapien die Zahl der Patienten übersteigt. Die am häufigsten eingesetzten Medikamente waren Steroide, Vincristin und Interferon sowie die Kombination aus Vincristin und Cyclophosphamid oder Vincristin, Cyclophosphamid und Actinomycin D (VAC). Die genaue Aufstellung ist in Tabelle 22 ersichtlich.

Tabelle 22 - Eingesetzte Therapien eigene Patienten

Therapie	n
keine Therapie	1
Resektion	4
Steroide	5
Vincristin	3
Interferon	3
Laserung	2
Propranolol	1
Radiatio	1
Sirolimus	1
Steroide, Interferon	1
Steroide, Tranexamsäure	1
Steroide, Vincristin	1
VAC	4
VAC+MTX	1
VAC, Propranolol, Interferon, Laserung	1
Vincristin, Cyclophosphamid	4
Resektion, Laserung	1

3.2.2.1 Therapieansprechen

Insgesamt konnte ein Ansprechen des KMS durch 9 von 21 eingesetzten Therapien erreicht werden. Im Einzelnen sind diese in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23 - Therapieansprechen KMS eigene Patienten

Therapie	ja	nein
Interferon		1
Laserung		1
Propranolol		1
Radiatio	1	
Sirolimus	1	
Steroide	3	2
Steroide Interferon		1
Steroide Tranexamsäure		1
Steroide Vincristin		1
Vincristin	2	
Vincristin Actinomycin D Cyclophosphamid (VAC)	1	2
Vincristin Cyclophosphamid	2	1
VAC Propranolol Interferon Laserung		1
n	9	12

Ein Ansprechen des Tumors konnte in 12 von 32 Therapien verzeichnet werden. Im Detail sind die eingesetzten Therapien in Tabelle 24 aufgeführt.

Tabelle 24 - Ansprechen Tumor eigene Patienten

Therapie	ja	nein
Interferon		3
Laserung	1	1
Propranolol		1
Radiatio	1	
Resektion		3
Resektion Laserung		1
Sirolimus		1
Steroide	5	
Steroide Interferon		1
Steroide Tranexamsäure		1
Steroide Vincristin		1

Vincristin		3
Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid (VAC)	2	1
Vincristin Cyclophosphamid	2	2
VAC MTX		1
VAC Propranolol Interferon Laserung		1
n	12	20

3.2.3 Therapieassoziierte Komplikationen

Insgesamt kam es in unserer Patientengruppe zu wenigen therapieassoziierten Komplikationen. Ein Kind entwickelte unter der Therapie mit Vincristin eine Fußheberschwäche, die nach Beendigung der Medikation vollständig rückläufig war. Bei einem zweiten Kind kam es zu rezidivierenden Fieberepisoden und daraus resultierenden Krankenhausaufenthalten unter Chemotherapie. Das mit Sirolimus behandelte Kind entwickelte zeitweise eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie, die zu einer Therapiepause führte. Nach Wiederaufnahme der Therapie haben sich die Triglyzeridwerte in einem tolerierbaren Bereich stabilisiert. Weitere Komplikationen oder therapiebedingte chronische Folgeschäden sind nicht aufgetreten.

3.2.4 Outcome

Von den 16 untersuchten Patienten war für 14 eine ausreichende Angabe über den Verlauf vorhanden um das Outcome zu beurteilen. Der Beobachtungszeitraum variierte hierbei zwischen 15 Monaten und 108 Monaten, im Median lag er bei 61,5 Monaten.

Ein Patient verstarb, wie unter Punkt 3.2.4.1. dargestellt. Ein Patient muss als „alive with disease“ klassifiziert werden, mit einem als stabil eingestuften Tumor. Von den restlichen 12 Patienten zeigen 6 überhaupt keine Krankheitsanzeichen mehr, 6 ein Residuum ihres Tumors, das als ohne Krankheitswert bewertet werden kann. Einer dieser Patienten befindet sich zum Zeitpunkt der Auswertung noch unter Erhaltungstherapie mit Sirolimus. Von den Patienten, deren Verlauf dokumentiert ist, gelten also 11 von 14 (78,6 %) als geheilt, ein Patient befindet sich unter Therapie in Remission. Bei zwei Patienten kam es als Folge des ausgedehnten thorakalen Tumors zu einer bleibenden Thoraxdeformität. Beide Patienten haben einen langwierigen Krankheitsverlauf mit mehrjährigen Therapien hinter sich. Weitere Spätfolgen durch die Erkrankung sind nicht zu verzeichnen.

3.2.4.1 Mortalität

Insgesamt war ein Todesfall in der Studiengruppe (6,3 %) zu verzeichnen. Die Todesursache in diesem Fall war eine disseminierte intravasale Gerinnungsstörung mit Veno-occlusive-disease (am ehesten als Folge der Chemotherapie, VAC) und konsekutivem Multiorganversagen.

3.3 Vergleich von Steroiden, Vincristin, Interferon alpha und Sirolimus

Die drei am häufigsten eingesetzten Therapieformen - sowohl alleine als auch in Kombination waren Steroide, Vincristin und Interferon alpha. Von besonderem Interesse, ob der vielversprechenden Ergebnisse kürzlich erschienener Publikationen ist zudem Sirolimus.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Therapien sowohl aus den Daten der Literaturrecherche als auch aus dem eigenen Patientenkollektiv vergleichend ausgewertet werden.

Ansprechen eines KMS:

In 60 % aller mit Vincristin durchgeführten Behandlungen (n = 55) konnte das Kasabach-Merritt Syndrom erfolgreich therapiert werden. Dabei war in 12% der Fälle Vincristin allein und in 48% Vincristin in Kombination gegeben worden.

Insgesamt wurde bei 31 % aller Therapien, in denen ein Steroid eingesetzt wurde (n = 70), eine Auflösung des Kasabach-Merritt Syndroms erzielt. Dabei war eine Steroid- Monotherapie lediglich für 8,6 % aller erfolgreichen Behandlungen verantwortlich, bei den übrigen 23 % war eine Kombinationstherapie eingesetzt worden. In der Mehrheit der Fälle (74,5 %) waren Steroide mit Vincristin und/oder Interferon kombiniert gegeben worden. Be trachtet man nur die Therapien, bei denen weder Vincristin noch Interferon mit in Kombination gegeben wurden, ergibt sich ein gesamtes Ansprechen von 23 %.

Eine Therapie, die Interferon alpha beinhaltete (n = 37), war in 43 % erfolgreich. Hier war Interferon als Monotherapie in 24 % wirksam, in Kombination in weiteren 19 %.

Sirolimus wurde in 3 publizierten Fällen und bei einem unserer Patienten bei KMS eingesetzt, zweimal als Monotherapie und zweimal in Kombination. Alle vier Patienten zeigten eine Auflösung des KMS.

Tumoransprechen:

In 50 % aller mit Vincristin durchgeführten Behandlungen (n = 61) war ein Rückgang der Tumogröße zu verzeichnen. Dabei war in 10 % der Fälle Vincristin allein und in 40 % Vincristin in Kombination gegeben worden.

Bei 28,2 % aller Therapien, in denen ein Steroid eingesetzt wurde (n = 78), konnte ein Tumorrückgang erzielt werden. Dabei war eine Steroid- Monotherapie in 7,7 % aller Behandlungen erfolgreich, bei den übrigen 20,5 % war eine Kombinationstherapie eingesetzt worden. Wertet man nur die Therapien aus, bei denen weder Vincristin noch Interferon mit in Kombination gegeben wurden, ergibt sich ein gesamtes Ansprechen von 31 %

Eine Therapie, die Interferon alpha beinhaltete ($n = 44$) war in 34 % der Fälle erfolgreich. Interferon als Monotherapie dabei in 16 %, in Kombination in weiteren 18 %.

Sirolimus wurde in 4 publizierten Fällen und bei einem unserer Patienten eingesetzt, dreimal als Monotherapie und zweimal in Kombination. Alle 5 Patienten zeigten einen Tumor-rückgang.

Vergleich der Therapieformen:

Um eine bessere Beurteilung der Therapieformen zu ermöglichen, wurden zu den Monotherapien mit Steroiden, Vincristin, Interferon und Sirolimus weitere Untersuchungen als Direktvergleich der Therapien mittels 2 x 2 - Kontingenztabellen durchgeführt. Als Kontrollgruppe wurde die Behandlung mit Steroiden festgelegt. Jede der anderen Behandlungen wurde gegen diese Kontrollgruppe verglichen und mit dem exakten Fisher - Test bewertet. Die Ergebnisse sind in den beiden Tabellen 25 und 26 zusammengefasst.

Tabelle 25 - Auswertung Monotherapien - Ansprechen KMS

	Steroide <i>Kontrollgruppe</i>	Interferon	Vincristin	Sirolimus
KMS spricht an	6	9	7	2
KMS spricht nicht an	13	3	1	0
Fallzahl n	19	12	8	2
Ansprechraten	0,316	0,750	0,875	1,000
Odds Ratio bez. auf Kontrollgruppe	1	6,5	15,165	10,38
95%-Konfidenzintervall	n/a	1,28 – 33,03	1,51 – 152,47	0,433 – 249,2
p - Wert	n/a	0,0290	0,0128	0,1333

Im Vergleich zu Steroiden haben Interferon und Vincristin eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit des Ansprechens. Dies zeigt deren Odds- Ratio und das dazugehörige Konfidenzintervall, das den Wert 1 nicht einschließt, sowie der p- Wert von jeweils $< 0,05$. Bei Sirolimus ist die Lage nicht so eindeutig, da die Fallzahl noch geringer ist. Das Odds – Ratio ist ebenfalls hoch im Vergleich zu Steroid, was auf eine deutliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens hinweist.

Allerdings ist rein zahlenmäßig keine Signifikanz gegeben. Eine Betrachtung des Konfidenzintervalls zeigt jedoch eine deutliche Verschiebung zu Werten >1, was auch hier insgesamt auf eine höhere Wahrscheinlichkeit des Ansprechen im Vergleich zu Steroiden hindeutet.

Tabelle 26 - Auswertung Monotherapien – Ansprechen Tumor

	Steroide <i>Kontrollgruppe</i>	Interferon	Vincristin	Sirolimus
Tumor spricht an	6	7	6	3
Tumor spricht nicht an	17	8	6	0
Fallzahl n	23	15	12	3
Ansprechrate	0,261	0,467	0,500	1,000
Odds Ratio bez. auf Kontrollgruppe	1	2,48	2,83	18,85
95%-Konfidenzintervall	n/a	0,626 – 9,822	0,655- 12,264	0,851 – 417,4
p - Wert	n/a	0,2955	0,2610	0,0323

Betrachtet man das Tumoransprechen, ist das Odds- Ratio aller Therapien höher im Vergleich zu Steroiden, ein Ansprechen also wahrscheinlicher. Am deutlichsten ist dies bei Sirolimus. Zwar ist bei Interferon und Vincristin keine Signifikanz vorhanden, das Konfidenzintervall erlaubt jedoch die Vermutung der Tendenz zu höheren Wahrscheinlichkeiten.

4 Diskussion

4.1 Datenerhebung

Ein möglicher Nachteil dieser Untersuchung ist ihr retrospektiver Charakter. Einige der Fälle liegen inzwischen 20 Jahre oder länger zurück. Damals unterschied sich das Wissen um die Erkrankung von heute, und auch die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten haben sich zumindest teilweise geändert. Zum Beispiel spielte die Radiotherapie im vergangenen Jahrhundert eine große Rolle in der Behandlung vaskulärer Tumore. Heute hingegen wird eine Bestrahlung auf Grund des Wissens um die Spätfolgen in dieser Indikation kaum mehr durchgeführt. Neuere Medikamente, wie beispielsweise Sirolimus werden erst seit kurzem für die Behandlung vaskulärer Tumore eingesetzt. Ein weiteres Problem könnte sein, dass dieser Erhebung leicht verlaufende oder falsch diagnostizierte Fälle entgehen. Dies ist insofern wahrscheinlich, da sich Patienten mit unkomplizierten KHE oft nicht in einem spezialisierten Zentrum vorstellen und eine korrekte Diagnosestellung möglicherweise nicht stattfindet. Aber auch Patienten mit kompliziert verlaufenden KHE können einer korrekten Diagnosestellung entgehen, wenn ihre Erkrankung als „kompliziertes Infantiles Hämangiom“ oder vaskuläre Malformation miss gedeutet wird, wie in zahlreichen Veröffentlichungen zumindest zu vermuten ist. Auch ist zu vermuten, dass eine Tendenz besteht, schwere oder ungewöhnlich verlaufende Fälle eher zu veröffentlichen als unkomplizierte, so dass zumindest im Teil der Literaturrecherche hier vermutlich eine gewisse Verzerrung zu Gunsten schwerer verlaufender Fälle besteht. Es erscheint zudem möglich, dass nicht alle Therapien oder Ereignisse immer lücken- oder fehlerlos dokumentiert oder wiedergegeben wurden. In der Erhebung der eigenen Patientendaten musste festgestellt werden, dass nur außerordentlich wenige Patienten außerhalb der an unserer Klinik behandelten an die CWS Studie gemeldet wurden. Es bleibt also auch hier zu vermuten, dass Patienten mit KHE anderweitig betreut und behandelt werden, über die keine Daten erhoben wurden.

4.2 Patientenkollektiv

Übereinstimmend mit der Literatur war das Auftreten eines KHE auch bei unseren Patienten am häufigsten im frühen Kindesalter zu beobachten. 68 % der Patienten aus der Literaturrecherche und 69 % aus dem eigenen Patientenkollektiv waren zum Zeitpunkt der Erkrankung unter einem Jahr alt. In der Geschlechterverteilung findet sich ein leichtes Überwiegen von männlichen Patienten mit 1:1,3 w:m. Croteau et al. fanden in ihrer eigenen

Kohorte mit 127 Patienten interessanterweise die selbe Geschlechterverteilung von 1:1,3 w:m [5]. Dies steht im Gegensatz zu der für infantile Hämangiome allgemein mit 3:1 w:m angegebenen Mädchenwendigkeit [71].

Eine Assoziation mit einem KMS zeigten 69 % der eigenen Patienten und 63 % der Patienten der Literaturrecherche. Es fand sich sowohl für das Erkrankungsalter, als auch für Lokalisation und Tumorgröße eine Assoziation mit dem Auftreten eines KMS: so waren jüngere Kinder deutlich häufiger von einem KMS betroffen als ältere Patienten. Die Lokalisationen retroperitoneal, mediastinal oder multifokal zeigten in allen Fällen ein KMS, während KHE, die im Knochen oder organbezogen auftraten in keinem Fall zu einem KMS führten. Ebenso fand sich mit zunehmender Größe des Tumors ein signifikant erhöhtes Risiko für ein KMS. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Gruman et al., die ebenfalls einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und KMS herstellen konnte [24]. Allerdings lässt sich daraus keine sichere Vorhersage treffen, da es zum einen sowohl Ausreißer nach oben als auch nach unten in dieser Zuordnung gibt, zum anderen kleine KHE rasch und unerwartet wachsen und dann plötzlich zum Auftreten eines KMS führen können.

4.3 Eingesetzte Therapien

Gegenwärtig existiert keine einheitliche therapeutische Strategie in der Behandlung der kaposiformen Hämangioendotheliome. Es werden zum einen operative und interventionelle Verfahren eingesetzt, zum anderen eine Vielzahl verschiedener medikamentöser Therapieformen. Auch Bestrahlungen werden durchgeführt. Einige Autoren beschreiben den Einsatz einzigartiger Therapien wie lokale Kompression oder lokale Steroidinjektionen.

Diese große Vielfalt der durchgeführten Behandlungen zeugt von der erheblichen therapeutischen Unsicherheit im Umgang mit diesen seltenen Tumoren. Häufig etabliert sich an einem Zentrum aus der eigenen Erfahrung mit wenigen Fällen heraus ein bestimmtes Behandlungsregime, das aber nicht auf valide Kriterien gestützt werden kann. Die Fallzahlen sind jeweils zu klein, um eine wirkliche Beurteilung der durchgeführten Therapien zu gestatten.

Nicht selten befinden sich die Kinder bereits bei Diagnose in einem klinisch kritischen Zustand. Die vielfältigen Kombinationen der gleichzeitig oder in rascher Folge verabreichten Therapien unterstreicht erneut die große Unsicherheit in der Therapie. Kein Verfahren hat sich bisher einem anderen als eindeutig überlegen erwiesen, oder zumindest existieren keine ausreichenden Daten dazu. Es liegen bisher keine Studien zur Therapie der KHE vor, die die Überlegenheit einzelner Therapieverfahren nachweisen könnten. In der Literatur

finden sich ausschließlich Fallberichte von Einzelfällen oder Fallserien, die retrospektiv von durchgeführten Therapien und deren Erfolg oder Misserfolg berichten.

Wie die Recherche zeigte, sind offensichtlich bisher nur sehr wenige Kinder an die CWS-Studienzentrale gemeldet worden, vermutlich weil es sich um keine eigentlich bösartige Erkrankung handelt. Hinzu kommt, dass die Kinder von verschiedenen Fachdisziplinen (Pädiatern, Kinderchirurgen, HNO-Ärzten etc.) gesehen werden, was die zentrale Erfassung zusätzlich erschwert.

4.4 Therapieansprechen

Die Vielzahl der eingesetzten Therapien und die Tatsache, dass in einem großen Teil der Behandlungen mehrere Medikamente/ Therapieformen parallel eingesetzt wurden, erschwert die Beurteilung der einzelnen Therapieformen. Eine eindeutige Bewertung der Wirksamkeit ist nur bei alleine durchgeführten Therapien möglich.

Außerhalb der medikamentösen Therapie fand sich das beste Ansprechen sowohl des KMS als auch des Tumors für die Resektion. In allen Fällen sowohl der Literaturrecherche als auch der eigenen Patientengruppe in denen das Ansprechen dokumentiert ist, wurde durch die Resektion eine anhaltende Remission des KMS und des Tumors erreicht. Ein Rezidiv nach vollständiger Resektion ist in keinem Fall aufgetreten.

Für die nicht medikamentöse Therapie mittels Radiatio oder Embolisation zeigte sich jeweils nur ein Ansprechen in ca. einem Drittel der so behandelten Patienten. Mit dem zunehmenden Wissen um die Langzeitfolgen einer Bestrahlung insbesondere in jungem Alter ist diese Behandlungsform in den letzten Jahren in den Hintergrund getreten und muss als obsolet angesehen werden.

Die häufigsten medikamentösen Therapien waren Steroide, Vincristin und Interferon alpha. Von besonderem Interesse auf Grund der vielversprechenden Ergebnisse kürzlich erschienener Publikationen ist zudem Sirolimus. Ein Vergleich der Wirksamkeit von Steroiden, Vincristin, Interferon und Sirolimus wurde sowohl für das Ansprechen des KMS als auch des Tumors durchgeführt. Betrachtet man das KMS, haben Steroide im Vergleich zu Interferon und Vincristin eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit des Ansprechens. Für Sirolimus lässt sich auf Grund der geringen Fallzahlen keine statistische Signifikanz erreichen, aber auch hier zeigt sich eine Tendenz zum besseren Ansprechen. Betrachtet man das Tumoransprechen, ist die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens aller drei Therapien höher im Vergleich zu Steroiden.

4.5 Outcome und Langzeitverlauf

Obwohl es sich um eine nicht bösartige Erkrankung handelt, lag die Mortalität in Literatur und eigener Patientengruppe zusammengenommen bei 9,8 %. In der überwiegenden Zahl der Fälle waren Blutungskomplikationen die Todesursache. 75,2 % aller Patienten galten zum Zeitpunkt der Datenerhebung als geheilt. Die restlichen Patienten hatten zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung noch eine aktive Erkrankung. Der Zeitraum der Nachbeobachtung variierte hierbei zwischen einem Monat und 16 Jahren.

Auffallend sowohl in der Literatur als auch der eigenen Patientengruppe ist der häufig langwierige, über Jahre andauernde und von mehrfachen Rezidiven gekennzeichnete Verlauf der Erkrankung. Dieser Umstand führt zu einer hohen Belastung durch die Erkrankung, begründet auf häufigen Krankenhausaufenthalten und Arztterminen, nebenwirkungsreichen Therapien, Einschränkungen im täglichen Leben durch die bestehende Gerinnungsstörung, funktionelle und kosmetische Beeinträchtigung durch den Tumor selbst und nicht zuletzt die Unsicherheit über den Verlauf der Erkrankung.

Bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten (genaue Zahlen sind hier unbekannt) bleibt auch nach Ende der aktiven Erkrankung ein Rest des Gefäßtumors zurück.

4.6 Therapieentscheidung

Bei einer bereits manifesten Gerinnungsstörung oder einem symptomatischen Tumor stellt sich die Frage ob eine Therapie stattfinden soll selbstverständlich nicht. Alle diese KHE müssen rasch behandelt werden.

Anders sieht dies bei KHE aus, die nicht mit einem KMS zusammen auftreten und den Patienten nur wenig beeinträchtigen. Soll hier gleich therapiert werden? Oder kann zunächst eine abwartende Haltung eingenommen werden?

An erster Stelle für die Entscheidung steht sicherlich die histologische Diagnosesicherung, denn gerade bei Fehlen eines KMS besteht hier doch Unsicherheit. Bei einem biotisch gesicherten KHE kann auf Grund unserer Daten durchaus eine Risikobewertung stattfinden: So entwickeln Säuglinge und kleine Kinder in einem hohen Prozentsatz im Verlauf der Erkrankung ein KMS (< 1 Jahr 76,8 %, 1-5 Jahre 47,8 %), ab dem sechsten Lebensjahr tritt diese Gerinnungsstörung nur noch in 30 % bzw. ab dem dreizehnten Lebensjahr nur noch in 12,5 % der Fälle auf. Auch die Lokalisation spielt eine Rolle: retroperitoneal oder mediastinal gelegene sowie über eine Region hinausgehende Tumoren entwickelten in allen Fällen ein KMS, KHE die im Knochen oder organbezogen auftraten in keinem Fall. Auch findet sich eine eindeutige Häufung eines KMS mit zunehmender Größe der Tumoren.

Das höchste Risiko haben also Säuglinge und Kleinkinder, hier sollte wegen der hohen Wahrscheinlichkeit eine Gerinnungsstörung zu entwickeln direkt therapiert werden. Unabhängig von Alter des Kindes oder Größe des Tumors erscheint es ratsam retroperitoneale, mediastinale oder eine Region überschreitende Tumore immer zu behandeln, da diese im Verlauf in allen Fällen mit einer Gerinnungsstörung einhergehen und zudem schlecht zu beobachten sind. Oberflächlich gelegene Tumore können eventuell engmaschig kontrolliert werden, allerdings ist die Therapie bei plötzlich auftretendem, dann häufig sehr raschem Wachstum vermutlich erschwert.

Die Therapie der ersten Wahl ist, wann immer ohne Verstümmelung möglich, die vollständige Resektion des Tumors. In allen veröffentlichten und eigenen Fällen hat dies zu einer anhaltenden Heilung der Erkrankung geführt.

Bei der Mehrzahl der Kinder ist allerdings eine vollständige Resektion nicht durchführbar. Auch eine teilweise Resektion kann unter Umständen erwogen werden, wenn risikoarm durchführbar.

Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl war und ist bisher immer noch der Einsatz von hochdosierten Steroiden. Der Vorteil liegt in der einfachen intravenösen oder oralen Verabreichung, allerdings sind gerade im Säuglings- und Kleinkindesalter schwere Nebenwirkungen zu erwarten: Cushing-Syndrom, Bluthochdruck, Wachstumsretardierung, Immunsuppression oder Osteopenie. Die Auswertung der Literaturdaten und der eigenen Patientengruppe dokumentiert ein durchweg schlechtes Ansprechen der KHE und auch des KMS auf Steroide: In nur 26 % der Fälle kam es zu einem Ansprechen des Tumors und in 31 % zu einem Ansprechen des KMS. Ein regelhafter Einsatz kann auf Grund dieser Datenlage nicht empfohlen werden, vor allem unter der Berücksichtigung der Nebenwirkungen und der möglicherweise entstehenden Verzögerung einer wirksameren Therapie.

Für Interferon alpha, dem am zweithäufigsten eingesetzten Medikament findet sich ein Tumoransprechen von immerhin 46 % und ein Ansprechen des KMS von 75 %. Allerdings besteht beim Einsatz von Interferon alpha die Gefahr einer irreversiblen spastischen Diplegie als schwerwiegende Nebenwirkung, so dass der Einsatz zurückhaltend erfolgen sollte.

Vincristin als drittes regelhaft eingesetztes Medikament erreicht ein Tumoransprechen von 50 % und eine Auflösung des KMS von 87,5 %. Die Nebenwirkungen sind in der Regel mild, allerdings ist ein zentraler Katheter zur Verabreichung notwendig um Gewebsnekrosen als Folge von Paravasaten auszuschließen.

Ein erst seit kurzem in der Behandlung von KHE eingesetztes Medikament ist der mTor Inhibitor Sirolimus. Hier existieren bisher wenige veröffentlichte Fallberichte, die allesamt

sehr vielversprechend sind. Ein Patient unserer Gruppe wurde ebenfalls mit Sirolimus erfolgreich behandelt. Alle diese Patienten zeigten unter Sirolimus ein Tumoransprechen und eine Auflösung des KMS. Zudem zeigen Vorabdaten der Phase II Studie „Safety and Efficacy Study of Sirolimus in Complicated Vascular Anomalies“ am Cincinnati Children's Hospital Medical Center für die ersten 13 behandelten Patienten mit einem KHE oder tufted angioma sehr vielversprechende Ergebnisse: 12 von 13 Patienten haben ein Ansprechen auf die Therapie mit Sirolimus gezeigt. Die mittlere Zeit bis zur Auflösung des KMS lag bei dieser Patientengruppe bei vier Wochen. Schwere Nebenwirkungen der Therapie wurden bisher nicht beobachtet. (Dr. A. Hammill, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, persönliche Kommunikation, [70])

Es existierten bisher keine Daten, die eine der klassischerweise eingesetzten Therapien in der Behandlung kaposiformer Hämangioendotheliome als überlegen darstellen.

4.7 Therapieempfehlung

Ziel der Arbeit war es, die bisher durchgeführten Behandlungsoptionen zusammenzustellen, zu analysieren und anschließend wenn möglich eine Therapieempfehlung auszusprechen.

Aus den erhobenen Daten sollen folgende Therapievorschläge abgeleitet werden:

- Umgehende Therapie aller Kinder mit symptomatischem Tumor und/oder KMS
- Therapie aller (auch asymptomatischer) Kinder mit mediastinalen/ retroperitonealen oder eine Region überschreitenden Tumoren
- Therapie aller Kinder vor dem sechsten Lebensjahr unabhängig von Größe/ Symptomatik oder Lokalisation des Tumors
- Bei Kindern ab dem sechsten Lebensjahr und asymptomatischen Tumoren außerhalb von Mediastinum oder Retroperitoneum bzw. nicht eine Region überschreitend ggf. Zuwarten möglich
- Komplette Resektion ist Therapie der ersten Wahl wann immer ohne Verstümmelung möglich
- Auch wenn auf Grund der niedrigen Fallzahl noch keine eindeutige Überlegenheit der Behandlung mit Sirolimus abzuleiten ist, erscheint in Anbetracht der vielversprechenden ersten Ergebnisse, der geringen Toxizität und der einfachen Durchführbarkeit ein medikamentöser Therapieversuch in nicht akut lebensbedrohlichen Fällen zunächst mit Sirolimus Monotherapie gerechtfertigt. Die Verabreichung erfolgt als Einzelgabe mit einem Zielspiegel von 10–15 ng/ml, es sollten wöchentliche Kontrollen von Blutbild, Elektrolyten, Nieren-, Leber- und Blutfettwerten erfolgen.
- Bei Nichtansprechen nach 6 Wochen zunächst Erweiterung der Therapie um Vin-cristin 1,5mg/m² einmal wöchentlich i.v.
- Thrombozytentransfusionen nur bei lebensbedrohliche Blutungen oder perioperativ
- In akut bedrohlichen Fällen bzw. bei Nichtansprechen/Progress direkte Rücksprache mit der CWS Studienzentrale zur individuellen Therapieplanung

5 Zusammenfassung

Das kaposiforme Hämangioendotheliom ist ein seltener, lokal aggressiv wachsender vasculärer Tumor. Es tritt vorwiegend im Säuglings- und frühen Kindesalter auf und ist häufig mit einer ausgeprägten Gerinnungsstörung, dem Kasabach-Merritt Syndrom verbunden. Vor allem durch diese Gerinnungsstörung liegt die Mortalität dieser eigentlich gutartigen Erkrankung immer noch bei etwa zehn Prozent.

In der Literatur finden sich bisher vor allem Einzelfallberichte oder kleine Fallserien. Hierbei ist eine Vielzahl verschiedener Therapieansätze beschrieben, es existiert gegenwärtig keine einheitliche therapeutische Strategie in der Behandlung der kaposiformen Häman-gioendotheliome.

Die vorliegende Untersuchung umfasst Daten von 173 Patienten, 157 aus der veröffentlichten Fachliteratur, 16 aus den Daten unserer eigenen Abteilung bzw. anderen Zentren der CWS Studie. Ziel dieser Arbeit war es, die eingesetzten Behandlungsstrategien zusammen zu stellen und zu bewerten um wenn möglich eine therapeutische Empfehlung daraus abzuleiten.

Über die erhobenen Daten konnten Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf aufgezeigt werden, was bei der Therapieentscheidung hilfreich ist. So konnte gezeigt werden, dass Kinder im Säuglings- und Vorschulalter ein im Vergleich zu älteren Kindern hohes Risiko für die Entwicklung eines Kasabach-Merritt Syndroms aufweisen. Bei den unter einjährigen Kindern entwickelten 77 % ein KMS, bei den ein- bis fünfjährigen Kindern 48 %, bei den sechs- bis zwölfjährigen 30 % und bei den dreizehn- bis einundzwanzigjährigen nur 12,5 %. Auch bestimmte Tumorlokalisierungen gehen offenbar mit einer erhöhten Komplikationsrate einher: so entwickelten alle Kinder mit Tumoren des Retroperitoneums, des Mediastinums oder einer Region überschreitenden Tumoren ein Kasabach-Merritt Syndrom. KHE, die im Knochen oder organbezogen auftraten führten in keinem der Fälle zu einem KMS. Die Tumore an Extremität (66 %), Stamm (75 %) oder Kopf/Hals (56 %) zeigten eine ähnliche Assoziation. Zudem konnte eine eindeutige Häufung der Gerinnungsstörung mit zunehmender Größe der KHE nachgewiesen werden: Tumore ohne KMS waren im Median 12 cm^2 groß, KHE mit begleitendem KMS $48,75 \text{ cm}^2$.

Die bisher üblicherweise eingesetzten Therapieformen wurden untersucht und miteinander in ihrer Wirksamkeit verglichen. Außerhalb der medikamentösen Therapie fand sich das beste Ansprechen sowohl des KMS als auch des Tumors für die Resektion. In allen dokumentierten Fällen wurde durch die Resektion eine anhaltende Remission des KMS und des

Tumors erreicht. Für Radiatio oder Embolisation zeigte sich jeweils nur ein Ansprechen in ca. einem Drittel der so behandelten Patienten. Mit dem zunehmenden Wissen um die Langzeitfolgen einer Bestrahlung insbesondere in jungem Alter muss diese Behandlungsform als obsolet angesehen werden. Die am häufigsten eingesetzten medikamentösen Therapien waren Steroide, Vincristin und Interferon alpha. Von besonderem Interesse auf Grund der vielversprechenden Ergebnisse kürzlich erschienener Publikationen und der erfolgreichen Behandlung eigener Patienten war zudem Sirolimus.

Im direkten Vergleich mit Vincristin und Interferon ergab sich für Steroide eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit des Ansprechens. Für Sirolimus ließ sich auf Grund der geringen Fallzahlen keine statistische Signifikanz erreichen, aber auch hier zeigt sich eine Tendenz zum besseren Ansprechen. Betrachtet man das Tumoransprechen, ist die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens aller drei Therapien höher im Vergleich zu Steroiden. Der bisher häufig übliche Einsatz von Steroiden kann auf Basis der vorliegenden Daten also nicht mehr als erste Wahl empfohlen werden.

Aus den erhobenen Daten konnten Therapievorschläge abgeleitet werden, die in Zukunft eine Behandlung der betroffenen Kinder erleichtern sollen. Unnötige Verzögerungen durch Entscheidungsfindung oder Einsatz unwirksamer Therapien könnten so vermieden werden. Auch könnten möglicherweise nebenwirkungsreichere Behandlungen den Kindern erspart bleiben. Folgende Therapievorschläge sollen aus den erhobenen Daten abgeleitet werden:

- Umgehende Therapie aller Kinder mit symptomatischem Tumor und/oder KMS
- Therapie aller (auch asymptomatischer) Kinder mit mediastinalen/ retroperitonealen oder eine Region überschreitenden Tumoren
- Therapie aller Kinder vor dem sechsten Lebensjahr unabhängig von Größe/ Symptomatik oder Lokalisation des Tumors
- Bei Kindern ab dem sechsten Lebensjahr und asymptomatischen Tumoren außerhalb von Mediastinum oder Retroperitoneum bzw. nicht eine Region überschreitend ggf. Zuwarten möglich
- Komplette Resektion ist Therapie der ersten Wahl wann immer ohne Verstümmelung möglich
- Auch wenn auf Grund der niedrigen Fallzahl noch keine eindeutige Überlegenheit der Behandlung mit Sirolimus abzuleiten ist, erscheint in Anbetracht der vielversprechenden ersten Ergebnisse, der geringen Toxizität und der einfachen Durchführbarkeit ein medikamentöser Therapieversuch in nicht akut lebensbedrohlichen

Fällen zunächst mit Sirolimus Monotherapie gerechtfertigt. Die Verabreichung erfolgt als Einzelgabe mit einem Zielspiegel von 10–15 ng/ml, es sollten wöchentliche Kontrollen von Blutbild, Elektrolyten, Nieren-, Leber- und Blutfettwerten erfolgen.

- Bei Nichtansprechen nach 6 Wochen zunächst Erweiterung der Therapie um Vin-cristin $1,5\text{mg}/\text{m}^2$ einmal wöchentlich i.v.
- Thrombozytentransfusionen nur bei lebensbedrohliche Blutungen oder perioperativ
- In akut bedrohlichen Fällen bzw. bei Nichtansprechen/Progress direkte Rücksprache mit der CWS Studienzentrale zur individuellen Therapieplanung

Das kaposiforme Hämangioendotheliom ist ein seltener Tumor. Seine geringe Bekanntheit und die Ähnlichkeit mit Hämangiomen und Gefäßmalformationen bergen die Gefahr der Fehldiagnose und dadurch einer falschen oder unnötig späten Behandlung. Es ist daher wichtig, das Bewusstsein für diese seltene Erkrankung zu schärfen.

Um die Therapie für Kinder mit einem kaposiformen Hämangioendotheliom stetig weiter verbessern zu können besteht darüber hinaus dringender Bedarf nach einer kontrollierten prospektiven Therapiestudie. Um dies zu ermöglichen, ist es dringend notwendig noch konsequenter als bisher die erkrankten Kinder in dem bereits existierenden zentralen Register der CWS Studie zu erfassen.

6 Anhang

6.1 Abkürzungen

ANED	alive with no evidence of disease
ARD	alive with residual disease
AWD	alive with disease
DOD	died of disease
DUC	died of unknown/ unrelated cause
KHE	Kaposiformes Hämangioendotheliom
KMS	Kasabach-Merritt Syndrom
IFN α	Interferon alpha
VAC	Vincristin, Cyclophosphamid und Actinomycin D

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erkrankungsalter nach Altersgruppen	23
Abbildung 2: Verteilung der KHE nach Körperregion	24
Abbildung 3: KMS in Abhängigkeit der Tumorlokalisation.....	25
Abbildung 4: Assoziation KMS – Tumogröße	26
Abbildung 5: KMS in Abhängigkeit des Erkrankungsalters	27

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Klassifikation der ISSVA.....	7
Tabelle 2 - Eingesetzte Therapien und ihre Häufigkeit.....	28
Tabelle 3 - Ansprechen auf Steroide - KMS	30
Tabelle 4 - Ansprechen auf Steroide - Tumogröße	31
Tabelle 5 - Ansprechen auf Vincristin - KMS.....	33
Tabelle 6 - Ansprechen auf Vincristin - Tumogröße	34
Tabelle 7 - Ansprechen auf Interferon alpha - KMS	35
Tabelle 8 - Ansprechen auf Interferon alpha - Tumogröße.....	36
Tabelle 9 - Ansprechen Embolisation	37
Tabelle 10 - Ansprechen Radiatio	37
Tabelle 11 - Ansprechen Propranolol	38

Tabelle 12 - Ansprechen Thrombozytenaggregationshemmer	38
Tabelle 13 - Ansprechen Sirolimus	39
Tabelle 14 - Ansprechen Cyclophosphamid.....	39
Tabelle 15 - Outcome der Patienten der Literaturrecherche.....	40
Tabelle 16 - Outcome nach Lokalisation.....	41
Tabelle 17 - Outcome nach Altersgruppen.....	41
Tabelle 18 - Outcome nach KMS	42
Tabelle 19 - Lokalisation KHE eigene Patienten	43
Tabelle 20 - Assoziation KMS - Lokalisation eigene Patienten.....	44
Tabelle 21 - KMS in Abhängigkeit des Erkrankungsalters eigene Patienten.....	44
Tabelle 22 - Eingesetzte Therapien eigene Patienten.....	45
Tabelle 23 - Therapieansprechen KMS eigene Patienten.....	46
Tabelle 24 - Ansprechen Tumor eigene Patienten.....	46
Tabelle 25 - Auswertung Monotherapien - Ansprechen KMS.....	50
Tabelle 26 - Auswertung Monotherapien – Ansprechen Tumor	51

6.4 Tabelle Literaturoauswertung

Patient Nr.	Autor	Geschlecht	Alter	Lokalisation	Fläche cm ²	KMS	Thrombozyten /µl
1	Funato, M. et al. 2012 [21]	m	6-12 Jahre	Kopf/Hals	20,8	nein	x
2	Chiu Y. E., et al. 2012 [61]	m	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	19000
3		N/A	1-5 Jahre	> 1 Region	88	ja	N/A
4		N/A	1-5 Jahre	Retroperitoneum	40	ja	N/A
5		N/A	< 1 Jahr	Extremität	72	ja	N/A
6		N/A	1-5 Jahre	Kopf/Hals		ja	N/A
7		N/A	1-5 Jahre	Stamm	40	ja	N/A
8	Fahrtash, F. et al 2010 [72]	w	< 1 Jahr	Extremität		nein	x
9		w	< 1 Jahr	Extremität		ja	41000
10		w	< 1 Jahr	Extremität		ja	18000
11		w	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	74000
12	Blatt, J. et al 2010 [49]	w	< 1 Jahr	Stamm	156	ja	7000
13	San Miguel, F.L. et al 2008 [73]	w	< 1 Jahr	Stamm	30	ja	12000
14	Gruman, A. et al 2005 [24]	w	1-5 Jahre	Kopf/Hals	3,2	nein	x
15		w	< 1 Jahr	Extremität	23,7	nein	x
16		w	< 1 Jahr	Stamm	19,6	nein	x
17		m	< 1 Jahr	Extremität	12	nein	x
18		m	< 1 Jahr	Extremität	64	nein	x
19		m	< 1 Jahr	Kopf/Hals	4	nein	x
20		w	< 1 Jahr	Kopf/Hals	35	nein	x
21		w	< 1 Jahr	Extremität	10	nein	x
22		m	< 1 Jahr	Stamm	12	nein	x
23		m	N/A	Extremität	4,75	nein	x
24	Mac-Moune Lai, F. et al 2001 [74]	m	< 1 Jahr	Extremität		ja	N/A
25		m	< 1 Jahr	Stamm		nein	x
26		w	< 1 Jahr	Extremität		ja	N/A
27		m	< 1 Jahr	Extremität		ja	N/A
28	Beaubien, E.R., et al 1998 [75]	m	13-21 Jahre	Extremität		nein	x
29	Martin, M. C. et al 2011 [76]	m	< 1 Jahr	Kopf/Hals	150	nein	x
30	Beaton, A. et al 2012 [17]	m	< 1 Jahr	Organ	8	nein	x
31	Fuchimoto , Y. et al 2012 [46]	m	< 1 Jahr	Extremität		ja	N/A

Patient Nr.	Autor	Geschlecht	Altr	Lokalisation	Fläche cm ²	KMS	Thrombozyten /µl
32	Thompson, C. V. et al 2012 [77]	w	< 1 Jahr	Organ	30	nein	x
33	Indolfini, P. et al 2010 [18]	w	1-5 Jahre	Organ	91	nein	x
34	Rekhi, B. et al 2011 [11]	m	1-5 Jahre	Kopf/Hals	4	nein	x
35	Cho, W. S. et al 2009 [6]	m	1-5 Jahre	Kopf/Hals	7	nein	x
36	Veening, M.A. et al 2010 [20]	m	1-5 Jahre	Kopf/Hals		ja	10000
37	Tamai, N. et al 2010 [78]	m	< 1 Jahr	Stamm		nein	x
38	Lisle J.W. et al 2009 [15]	w	6-12 Jahre	Knochen		nein	x
39	Hermans, D. J. et al 2011 [60]	m	< 1 Jahr	Stamm		ja	10000
40	Zahir, S. T. et al 2009 [79]	m	< 1 Jahr	Extremität	48	ja	30000
41	Rodriguez, V. et al 2009 [80]	m	< 1 Jahr	Extremität	48,75	ja	62000
42		w	< 1 Jahr	Extremität		ja	6000
43	Ma, J. et al 2011 [16]	w	6-12 Jahre	Knochen		nein	x
44		m	1-5 Jahre	Knochen		nein	x
45	O'Regan, G. M. et al 2009 [81]	w	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	12000
46		w	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	27000
47		w	< 1 Jahr	Mediastinum		ja	19000
48	Hartman, K.R. et al 2009 [82]	w	< 1 Jahr	Mediastinum		ja	30000
49	Freeman, I. et al 2012 [83]	w	< 1 Jahr	Extremität		ja	N/A
50	Zhu , Y. et al 2011 [84]	w	13-21 Jahre	Stamm		nein	x
51	Chen, Y. J. et al 2009 [39]	m	6-12 Jahre	Extremität		nein	x
52	del Pozo, J. et al 2011 [58]	m	< 1 Jahr	Stamm		ja	N/A
53	Harper, L. et al 2006 [48]	m	< 1 Jahr	Retroperitoneum		ja	26000
54	Jiang, R. S. et al 2011 [85]	m	< 1 Jahr	Stamm		ja	10000
55	Leong, E. et al 2009 [62]	m	< 1 Jahr	Retroperitoneum	12,6	ja	18000
56	Saito, M. et al 2009 [86]	m	< 1 Jahr	Stamm		ja	1900
57	Shen, W. et al 2010 [87]	w	< 1 Jahr	Extremität	450	ja	12000
58		m	< 1 Jahr	Stamm	80	ja	8000
59	Walsh, M. A. et al 2008 [88]	m	< 1 Jahr	Stamm		ja	32000
60	Kim, D. W. et al 2010 [10]	w	1-5 Jahre	Kopf/Hals		nein	x
61	Jahnel, J. et al 2012 [50]	w	< 1 Jahr	Stamm	56	ja	3000
62	Bolde, S. A. et al 2005 [89]	m	< 1 Jahr	Retroperitoneum		ja	N/A
63	Hsiao, C. C. et al 2005 [90]	w	< 1 Jahr	Stamm	70	ja	3000
64	Gianotti, R. et al 1999 [91]	N/A	< 1 Jahr	multifokal	18,1	nein	x

Patient Nr.	Autor	Geschlecht	Alter	Lokalisation	Fläche cm ²	KMS	Thrombozyten /µl
65	Chang, J.M. et al 2006 [9]	m	< 1 Jahr	Kopf/Hals		nein	x
66	Birchler, M. T. et al 2006 [8]	w	6-12 Jahre	Kopf/Hals		nein	x
67	DeFatta, R. J. et al 2005 [92]	m	1-5 Jahre	Kopf/Hals	1	nein	x
68	Haisley-Royster, C. et al 2002 [44]	m	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	8000
69		m	< 1 Jahr	Stamm		ja	38000
70		w	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	20000
71		m	< 1 Jahr	Stamm		ja	19000
72		m	< 1 Jahr	Stamm		ja	75000
73		m	< 1 Jahr	Extremität		ja	22000
74	Hu, B. et al 1998 [47]	w	6-12 Jahre	Extremität		ja	9000
75	Deraedt, K. et al 2006 [12]	m	1-5 Jahre	Kopf/Hals		nein	x
76	Brasanac, D. et al 2003 [33]	N/A	< 1 Jahr	Retroperitoneum		ja	4500
77	Deb, G. et al 1997 [93]	w	< 1 Jahr	Stamm	24	ja	16000
78	Martinez, A.E. et al 2004 [2]	w	< 1 Jahr	Retroperitoneum		N/A	N/A
79	Terui, K. et al 2010 [19]	m	< 1 Jahr	Organ	3,75	nein	x
80	Wilken, J. J. et al 2000 [94]	N/A	< 1 Jahr	Mediastinum		ja	N/A
81	Walker, G. M. et al 2002 [95]	m	< 1 Jahr	Extremität		ja	2000
82	Iwami, D. et al 2006 [96]	m	< 1 Jahr	Mediastinum		ja	11000
83	Drolet, B. A. et al 2001 [97]	m	< 1 Jahr	Stamm	6,1	ja	13000
84	Botash, R. J. et al 1996 [1]	N/A	< 1 Jahr	Retroperitoneum		ja	N/A
85	Chung, M. T. et al 2003 [98]	w	< 1 Jahr	Kopf/Hals	16	ja	12000
86	Enjolras, O. et al 1997 [99]	m	< 1 Jahr	Extremität		ja	35000
87		m	< 1 Jahr	Stamm		ja	9000
88		w	< 1 Jahr	> 1 Region		ja	11000
89		m	< 1 Jahr	Mediastinum		ja	15000
90		w	< 1 Jahr	> 1 Region		ja	32000
91		m	< 1 Jahr	Extremität		ja	10000
92		m	< 1 Jahr	Stamm		ja	4000
93		w	1-5 Jahre	Kopf/Hals		ja	27000
94	Kajiwara, R. et al 2013 [100]	m	13-21 Jahre	multifokal		ja	1410
95	Lee, J. J. et al 2012 [68]	w	< 1 Jahr	Kopf/Hals	12	ja	N/A
96	Lopez, V. et al 2009 [101]	m	< 1 Jahr	Stamm	13,75	ja	9000
97	Mendez, R. et al 2003 [102]	m	6-12 Jahre	Extremität	30	N/A	N/A

Patient Nr.	Autor	Geschlecht	Alter	Lokalisation	Fläche cm ²	KMS	Thrombozyten /µl
98	Rapp, M. et al 2012 [103]	m	< 1 Jahr	Extremität		ja	N/A
99	Thomson, K. et al 2007 [104]	w	< 1 Jahr	Extremität		ja	16000
100	Wananukul, S. et al 2003 [105]	m	< 1 Jahr	Extremität	48	ja	15000
101		m	< 1 Jahr	Kopf/Hals	100	ja	14300
102		m	6-12 Jahre	> 1 Region	600	ja	26800
103	Zukerberg, L. R et al 1993 [28]	w	13-21 Jahre	Extremität		nein	x
104		m	6-12 Jahre	Extremität		nein	x
105		m	< 1 Jahr	Extremität		ja	N/A
106		m	1-5 Jahre	> 1 Region		ja	N/A
107		w	13-21 Jahre	Extremität		nein	x
108		m	6-12 Jahre	Kopf/Hals		nein	x
109		w	< 1 Jahr	Retroperitoneum		ja	N/A
110		w	< 1 Jahr	Retroperitoneum		ja	N/A
111		w	< 1 Jahr	Stamm		nein	x
112	Fukunaga, M. et al 1996 [106]	w	< 1 Jahr	Extremität	82,5	ja	24000
113	Garcia-Monaco, R. et al 2012 [4]	w	< 1 Jahr	Extremität		ja	19000
114		w	< 1 Jahr	Extremität	78,5	ja	7000
115	Lee, C. H. et al 2010 [7]	w	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	N/A
116	Mukerji, S. S. et al 2009 [107]	w	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	20000
117	Maseda, E. et al 2008 [108]	m	13-21 Jahre	Kopf/Hals		N/A	N/A
118	Lyons, L. L. et al 2004 [29]	m	< 1 Jahr	Stamm		N/A	N/A
119		m	< 1 Jahr	Stamm		ja	N/A
120		m	13-21 Jahre	Extremität		nein	x
121		m	13-21 Jahre	Extremität		nein	x
122		m	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	N/A
123		m	1-5 Jahre	Kopf/Hals		nein	x
124		m	1-5 Jahre	Kopf/Hals		N/A	N/A
125		w	N/A	Extremität		N/A	N/A
126		m	< 1 Jahr	Extremität		ja	N/A
127		m	< 1 Jahr	Extremität		nein	x
128		w	13-21 Jahre	Extremität		nein	x
129		m	N/A	Extremität		N/A	N/A
130		m	1-5 Jahre	Mediastinum		N/A	N/A

Patient Nr.	Autor	Geschlecht	Alter	Lokalisation	Fläche cm ²	KMS	Thrombozyten /µl
131		m	< 1 Jahr	Stamm		nein	x
132		m	6-12 Jahre	Extremität		ja	N/A
133		m	1-5 Jahre	Kopf/Hals		nein	x
134		m	1-5 Jahre	Stamm		ja	N/A
135		m	< 1 Jahr	Extremität		nein	x
136		w	< 1 Jahr	Kopf/Hals		N/A	N/A
137		w	< 1 Jahr	Stamm		nein	x
138		w	< 1 Jahr	Retroperitoneum		ja	N/A
139		m	< 1 Jahr	Kopf/Hals		ja	N/A
140		w	1-5 Jahre	Kopf/Hals		ja	N/A
141		w	1-5 Jahre	Extremität		ja	N/A
142	Enjolras, O. et al 2000 [22]	m	N/A	> 1 Region		ja	15000
143		w	N/A	Extremität		ja	5000
144		w	N/A	Stamm		ja	10000
145		w	N/A	Extremität		ja	7000
146		w	N/A	Stamm		ja	8000
147		m	N/A	Stamm		ja	10000
148		w	N/A	> 1 Region		ja	5000
149		w	N/A	Kopf/Hals		ja	5000
150		m	N/A	> 1 Region		ja	10000
151		m	N/A	Kopf/Hals		ja	7000
152		m	N/A	Extremität		ja	4000
153	Hammill, A. M. et al 2011 [26]	w	< 1 Jahr	> 1 Region		ja	N/A
154	Vin-Christian, K. et al 1997 [43]	w	1-5 Jahre	Kopf/Hals		ja	13000
155		w	< 1 Jahr	Extremität		ja	11000
156	McPartlin, D. W. et al 1999 [109]	m	1-5 Jahre	Kopf/Hals		nein	x
157	Zhang H. et al 2012 [110]	w	1-5 Jahre	Organ	1,5	nein	x

Patient Nr.	Art der 1. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Art der 2. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor
1	IL-2	x	nein	Chemo	x	nein
2	Propranolol	nein	nein	Embolisation, Prednisolon, Vincristin	ja	ja
3	Vincristine, Actinomycin D, Cyclophosphamid	nein	nein	Propranolol, Steroide, Vincristin	nein	nein
4	Vincristine, Actinomycin D, Cyclophosphamid	ja	N/A	Propranolol, Vincristin	x	nein
5	Vincristin, Steroide	nein	N/A	Prednisolon, Vincristin	ja	ja
6	Propranolol	ja	ja			
7	Propranolol, Steroide, Aminocapronsäure	ja	ja			
8	Propranolol	x	ja	Excision		
9	Vincristin, Steroide	ja	ja			
10	Vincristin	ja	ja			
11	Vincristin , Steroide	ja	nein			
12	Vincristin	nein	nein	Propranolol, Steroide, Bevacizumab	nein	nein
13	Steroide, Vincristin, Embolisation	nein	nein	Resektion	ja	ja
14	Steroide, Vincristin, Embolisation	x	nein	Interferon, Steroide	x	ja
15	Vincristin	x	ja			
16	Steroide	x	x			
17	keine Therapie	x	x			
18	keine Therapie	x	nein			
19	Steroide, Vincristin	x	x			
20	keine Therapie	x	nein	Vincristin	x	ja

Patient Nr.	Art der 1. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Art der 2. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor
21	Steroide	x	ja			
22	Vincristin	x	x			
23	keine Therapie	x	x			
24	keine Therapie	ja	ja			
25	Amputation	x	ja			
26	Resektion	ja	nein			
27	Interferon	N/A	nein	Amputation	ja	ja
28	Interferon	x	ja			
29	Steroide	x	ja			
30	Teilresektion, Steroide	x	x			
31	keine Therapie	nein	nein	Interferon, Steroide	nein	nein
32	Steroide, Radiatio	x	ja			
33	Resektion	x	ja			
34	Resektion	x	N/A			
35	Resektion, Sklerotherapie	x	nein			
36	Teilresektion, Steroide, Interferon	nein	nein	Interferon	ja	ja
37	Vincristin, Steroide	x	ja			
38	Steroide	x	ja			
39	Thalidomid, Celecoxib	ja	ja			
40	Propranolol, Vincristin	nein	nein	Resektion	ja	ja
41	Steroide, Interferon	ja	ja			

Patient Nr.	Art der 1. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Art der 2. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor
42	Steroide, Interferon	nein	nein			
43	Steroide, Interferon	x	ja			
44	Resektion	x	ja			
45	Resektion	nein	nein	Interferon, Vincristine, Pentoxyphyllin	nein	nein
46	Steroide	nein	nein	Ticlopidin, Aspirin	ja	ja
47	Steroide, Vincristin, Embolisation Interferon, Pentoxyphyllin, Tranexamsäure	nein	nein			
48	Steroide, Vincristin, Interferon	nein	nein	Interferon	ja	ja
49	Teilresektion, Steroide, Aminocapronsäure, Vincristin	nein	nein	Vincristin	ja	ja
50	Propranolol	x	x			
51	keine Therapie	x	x			
52	keine Therapie	nein	nein	Aspirin, Dipyridamol	nein	nein
53	Vincristin, Interferon	ja	ja			
54	Interferon	ja	ja	Resektion		
55	Steroide	nein	nein	Radiatio	ja	ja
56	Interferon, Steroide, Teilresektion	nein	nein	Interferon	nein	nein
57	Steroide, Radiatio, Sklerosierung	nein	nein	Teilresektion	ja	ja
58	Steroide, Interferon, Vincristin	nein	nein	Vincristin	nein	nein
59	Interferon	ja	ja			
60	Vincristin, Steroide	x	N/A			
61	Resektion	nein	nein	Cyclophosphamid, Steroide, Vincristin, Sirolimus	ja	ja

Patient Nr.	Art der 1. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Art der 2. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor
62	Steroide, Vincristin, Propranolol	N/A	N/A			
63	N/A	ja	ja			
64	Resektion	x	ja			
65	Interferon	x	N/A	Steroide, Interferon	x	N/A
66	Embolisation, Teilresektion	x	ja			
67	Embolisation, Resektion	x	ja			
68	Resektion	nein	nein	Interferon, Vincristin	ja	ja
69	Steroide, Interferon, Embolisation	nein	nein	Steroide, Vincristin	ja	ja
70	Steroide	nein	nein	Vincristin	ja	ja
71	Steroide, Interferon, Embolisation	nein	nein	Steroide, Vincristin	ja	nein
72	Steroide	nein	nein	Steroide, Vincristin, Interferon	ja	ja
73	Steroide, Interferon, Aminocapronsäure, Radiatio	nein	nein	Vincristin	ja	ja
74	Steroide	nein	nein	Chemo (VAC)	ja	ja
75	Steroide	x	ja			
76	Resektion	ja	ja			
77	Teilresektion, Steroide	ja	ja			
78	Interferon	x	x			
79	keine Therapie	x	ja			

Patient Nr.	Art der 1. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Art der 2. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor
80	Resektion	N/A	N/A			
81	N/A	nein	nein	Embolisation	nein	nein
82	Steroide, Interferon	nein	nein	Interferon	ja	ja
83	Steroide	ja	nein	Resektion	ja	ja
84	Steroide, Kompression	nein	ja			
85	Steroide, Interferon	nein	nein	Interferon	ja	ja
86	Steroide	ja	ja			
87	Ticlopidin, Aspirin	nein	nein			
88	Steroide, Interferon, Embolisation Ticlopidin/Aspirin, Pentoxifyllin	nein	nein			
89	Steroide, Interferon, Embolisation, Radiatio	nein	nein	Ticlopidin, Aspirin	ja	ja
90	Steroide, Interferon, Teilresektion, Radiatio	nein	nein			
91	Steroide, Interferon, Radiatio, Tranexamsäure	nein	nein			
92	Steroide, Interferon, Teilresektion, Ticlopidin/Aspirin, Pentoxifyllin, Tranexamsäure	nein	nein	Radiatio, Interferon, Vincristin, Aminocapronsäure	ja	ja
93	Steroide, Radiatio, Aminocapron- säure	nein	nein	Radiatio, Interferon, Amino- capronsäure	ja	ja
94	Steroide	ja	ja			
95	Vincristin, Propranolol	ja	ja			

Patient Nr.	Art der 1. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Art der 2. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor
96	topische Steroide	nein	nein	Vincristin, Ticlopidin	ja	ja
97	Steroide, Interferon	N/A	ja			
98	Resektion	ja	ja			
99	Steroide	ja	ja			
100	Steroide, Vincristin, Tranexamsäure	nein	nein	Interferon	ja	N/A
101	Steroide, Dipyridamol	nein	nein	Interferon	ja	N/A
102	Steroide, Dipyridamol	nein	nein	Interferon, Vincristin	ja	N/A
103	Steroide, Dipyridamol	x	ja			
104	Resektion	x	ja			
105	Resektion	N/A	N/A	Amputation	ja	ja
106	Teilresektion, Radiatio	N/A	N/A			
107	Chemotherapie, Ligatur, Interferon	x	ja			
108	Resektion	x	nein			
109	Interferon	N/A	N/A			
110	Steroide	x	x			
111	keine Therapie	N/A	N/A			
112	Embolisation, Steroide	ja	ja			
113	Steroide	nein	nein	Embolisation, Vincristin, Steroide	ja	ja
114	Steroide	nein	nein	Embolisation, Vincristin	ja	ja
115	Steroide					
116	N/A	nein	nein	Chemo (CV)	nein	nein

Patient Nr.	Art der 1. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Art der 2. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor
117	Steroide	N/A	ja			
118	Resektion	N/A	N/A			
119	N/A	N/A	N/A			
120	N/A	x	N/A			
121	Steroide	x	N/A			
122	Resektion	N/A	N/A			
123	Steroide, Chemo	x	ja			
124	Resektion	N/A	N/A			
125	N/A	N/A	N/A			
126	N/A	N/A	N/A			
127	Steroide, Interferon	x	ja			
128	Resektion	x	x			
129	keine Therapie	N/A	N/A			
130	N/A	N/A	N/A			
131	N/A	x	ja			
132	Resektion	N/A	N/A			
133	Interferon	x	ja			
134	Resektion	N/A	N/A			
135	Resektion, Interferon	x	ja			
136	Resektion	N/A	N/A			
137	N/A	N/A	N/A			
138	N/A	N/A	N/A			

Patient Nr.	Art der 1. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Art der 2. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor
139	N/A	N/A	N/A			
140	Resektion, Steroide	N/A	N/A			
141	N/A	N/A	N/A			
142	N/A	ja	ja			
143	Ticlopidin, Aspirin	ja	ja			
144	Interferon, Aspirin, Dipyridamol	ja	ja			
145	Interferon	ja	ja			
146	Interferon	ja	ja			
147	Interferon, Teilresektion	ja	ja			
148	Embolisation	nein	nein			
149	N/A	nein	nein			
150	N/A	ja	ja			
151	Interferon	ja	ja			
152	Interferon	ja	ja			
153	Interferon	nein	nein	Sirolimus, Vincristin	ja	ja
154	Steroide, Vincristin, Cyclophosphamide Interferon, Bevacizumab, Embolisation	ja	ja			
155	Aminocapronsäure, Interferon, Radiatio	ja	nein			
156	Aspirin/Dipyridamol Interferon, Embolisation, Steroide	x	x			
157	keine Therapie	x	ja			

Patient Nr.	Art der 3. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Zeitraum Follow up	Outcome
1				11	DOD
2				12	ANED
3	Vincristin	N/A	N/A	N/A	N/A
4	Sirolimus	x	ja	7	ARD
5				N/A	N/A
6				N/A	N/A
7				N/A	N/A
8				36	ANED
9				24	ARD
10				36	ARD
11				4	AWD
12	Sirolimus	ja	ja	unter Therapie	ARD
13				1	ANED
14	Excision	x	ja	84	ANED
15				36	ANED
16				78	AWD
17				15	AWD
18				36	AWD
19				19	ARD
20				24	ARD
21				24	ARD
22				24	ARD
23				24	AWD
24				192	ANED
25				168	ANED
26				96	ARD
27				N/A	ANED
28				unter Therapie	ARD
29				14	ANED
30				6	AWD
31	Chemotherapie (VAC)	ja	N/A	71	ANED
32				36	ANED
33				96	ANED
34				N/A	N/A
35				15	DOD
36				N/A	N/A
37				N/A	ARD
38				8	ARD
39				14	ARD
40				12	ANED
41				36	ANED
42				N/A	N/A
43				186	ANED
44				60	ANED
45	Embolisation Vincristin	nein	nein	N/A	ARD
46				6	ARD
47				x	DOD
48				39,5	ANED
49				N/A	ARD
50				36	AWD
51				11	AWD
52	Teilresektion	ja	nein	15	AWD
53				N/A	N/A
54				N/A	N/A
55				60	ARD

Patient Nr.	Art der 3. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Zeitraum Follow up	Outcome
56	Chemotherapie (VAC)	nein	nein	x	DOD
57				12	ANED
58	Teilresektion	ja	ja	12	ANED
59				N/A	N/A
60				N/A	N/A
61				N/A	ANED
62				N/A	DOD
63				N/A	ANED
64				unter Therapie	ARD
65				N/A	N/A
66				18	ANED
67				12	ANED
68				N/A	N/A
69				N/A	N/A
70				N/A	N/A
71				N/A	N/A
72				N/A	N/A
73				N/A	N/A
74				9	ARD
75				N/A	ANED
76				18	ANED
77				36	ANED
78				0	DOD
79				36	ANED
80				N/A	N/A
81	Amputation	ja	ja	6	ANED
82				60	ANED
83				5,5	ANED
84				3	DOD
85				14	ANED
86				N/A	ANED
87				72	ARD
88				x	DOD
89				N/A	ARD
90				x	DOD
91				x	DOD
92				N/A	ARD
93				N/A	ANED
94				N/A	ARD
95				N/A	ARD
96				N/A	ANED
97				48	ANED
98				48	ANED
99				N/A	ARD
100				x	DOD
101				N/A	ANED
102				2	ANED
103				24	ANED
104				24	ANED
105				72	ANED
106				N/A	AWD
107				12	ANED
108				x	DOD
109				N/A	N/A
110				x	DOD

Patient Nr.	Art der 3. Therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Zeitraum Follow up	Outcome
111				N/A	AWD
112				N/A	ARD
113				36	ANED
114				6	ANED
115				N/A	N/A
116				x	DOD
117				12	ANED
118				N/A	N/A
119				x	DOD
120				71	ARD
121				N/A	N/A
122				60	ARD
123				48	ANED
124				N/A	N/A
125				N/A	N/A
126				18	ARD
127				24	ANED
128				12	AWD
129				N/A	N/A
130				12	ARD
131				168	ANED
132				12	ARD
133				78	ANED
134				48	ARD
135				N/A	ANED
136				N/A	N/A
137				N/A	N/A
138				x	DUC
139				x	DOD
140				N/A	N/A
141				N/A	N/A
142				N/A	ANED
143				N/A	ARD
144				N/A	ARD
145				N/A	ARD
146				N/A	ANED
147				N/A	ANED
148				N/A	AWD
149				N/A	ARD
150				N/A	ARD
151				N/A	ARD
152				N/A	ARD
153				N/A	ARD
154				24	ARD
155				60	AWD
156				6	AWD
157				12	ARD

6.5 Tabelle eigene Patienten

Patient Nr.	Ge-schlecht	Alter	Lokali-sation	Ersttherapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Zweittherapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor
1	m	< 1 Jahr	Extremi-tät	Vincristin Cyclophos-phamid keine Therapie	ja	ja			
2	m	1-5 Jahre	Stamm	Steroide	ja	nein	Interferon	x	nein
3	w	1-5 Jahre	Stamm	Steroide	ja	nein	Interferon	x	nein
4	w	< 1 Jahr	Stamm	Steroide	ja	nein	Vincristin	ja	nein
5	m	< 1 Jahr	Stamm	Steroide	nein	nein	Laserung	x	ja
6	m	< 1 Jahr	Stamm/ Extremi-tät	Vincristin Cyclophos-phamid	ja	nein	Propranolol	nein	nein
7	w	< 1 Jahr	Extremi-tät	Resektion	x	N/A			
8	w	< 1 Jahr	Extremi-tät	Steroide Tranexamsäure	nein	nein	VAC	ja	ja
9	m	< 1 Jahr	Stamm	Resektion	x	ja			
10	w	< 1 Jahr	Stamm	Steroide Interferon	nein	nein			
11	w	< 1 Jahr	Kopf/ Hals	Vincristin Actinomycin D, Cyclophos-phamid	nein	nein			
12	w	< 1 Jahr	Stamm	Steroide	nein	nein	Vincristin Cyclophos-phamid	nein	nein
13	m	1-5 Jahre	Kopf/ Hals	Resektion	x	ja			
14	m	< 1 Jahr	Kopf/Hal-s	Vincristin Steroide	nein	nein	VAC	nein	nein
15	m	1-5 Jahre	Kopf/ Hals	Resektion	x	ja			
16	w	1-5 Jahre	Stamm	Interferon	nein	nein	Steroide	ja	Nein

Pat. Nr.	Dritttherapie	An-sprechen KMS	An-sprechen Tumor	Viert-therapie	An-sprechen KMS	An-sprechen-Tumor	KMS	Thrombozyten minimal / μ l	Fibrinogen minimal (mg/dl)	DDim maximal (μ g/ml)	Out-come
1							ja	7000	54	2,22	ARD
2							nein	x	x	x	ARD
3	VAC	x	ja				ja	10000	192	0,4	ANED
4	Vincristin	x	nein	VAC+MTX		ja	ja	5000	60	6,4	N/A
5	Vincristin Cyclophosphamid	x	ja				ja	9000	136	13	ARD
6							ja	18000	114	20,5	ANED
7							nein	x	x	x	N/A
8	Vincristin	ja	nein	Resektion Laserung		ja	ja	28000	118	15,2	ARD
9							nein	x	x	x	ANED
10							ja	7000	<60	87,7	ANED
11							ja	3000	72	82,6	DOD
12	Sirolimus	ja	ja				ja	9000	70	70,6	ARD
13							nein	x	x		ANED
14	VAC Propranolol Interferon Laserung	nein	nein	Radiatio	ja	ja	ja	15000	49	16,3	ARD
15							nein	x	x	x	ANED
16	Laserung	nein	Nein				ja	9000	n/a	n/a	AWD

6.6 Literaturverzeichnis

1. Botash, R.J., M. Oliphant, and G. Capaldo, *Imaging of congenital kaposiform retroperitoneal hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt syndrome*. Clin Imaging, 1996. **20**(1): p. 17-20.
2. Martinez, A.E., M.J. Robinson, and J.B. Alexis, *Kaposiform hemangioendothelioma associated with nonimmune fetal hydrops*. Arch Pathol Lab Med, 2004. **128**(6): p. 678-81.
3. Rapp, M., et al., *Prenatal Suspicion of Kaposiform Hemangioendothelioma - Different Clinical Manifestation and Emergency Relief*. Klin Padiatr, 2012(224): p. 390–391.
4. Garcia-Monaco, R., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon: successful treatment with embolization and vincristine in two newborns*. J Vasc Interv Radiol, 2012. **23**(3): p. 417-22.
5. Croteau, S.E., et al., *Kaposiform Hemangioendothelioma: Atypical Features and Risks of Kasabach-Merritt Phenomenon in 107 Referrals*. J Pediatr, 2012.
6. Cho, W.S., et al., *Intracranial kaposiform hemangioendothelioma: proposal of a new malignant variant*. J Neurosurg Pediatr, 2009. **3**(2): p. 147-50.
7. Lee, C.H., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma arising from the maxillary sinus: a case report*. Kaohsiung J Med Sci, 2010. **26**(3): p. 154-7.
8. Birchler, M.T., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma arising in the ethmoid sinus of an 8-year-old girl with severe epistaxis*. Head Neck, 2006. **28**(8): p. 761-4.
9. Chang, J.M., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma arising from the internal auditory canal*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(4): p. 931-3.
10. Kim, D.W., et al., *Laryngeal kaposiform hemangioendothelioma: case report and literature review*. Auris Nasus Larynx, 2010. **37**(2): p. 258-62.
11. Rekhi, B., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma in tonsil of a child associated with cervical lymphangioma: a rare case report*. World J Surg Oncol, 2011. **9**: p. 57.
12. Deraedt, K., et al., *Multifocal kaposiform haemangioendothelioma*. Virchows Arch, 2006. **448**(6): p. 843-6.
13. Gelston, C.D., S. Said, and V.D. Durairaj, *Orbital kaposiform hemangioendothelioma*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2012. **49**(3): p. e1-4.
14. Cho, S.H. and K.S. Na, *Haemangioendothelioma on the conjunctiva of the upper eyelid*. Clin Experiment Ophthalmol, 2006. **34**(8): p. 794-6.
15. Lisle, J.W., H.A. Bradeen, and A.N. Kalof, *Kaposiform hemangioendothelioma in multiple spinal levels without skin changes*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(9): p. 2464-71.

16. Ma, J., et al., *Primary kaposiform hemangioendothelioma of a long bone: two cases in unusual locations with long-term follow up*. Pathol Int, 2011. **61**(6): p. 382-6.
17. Beaton, A., et al., *Hemangioendothelioma: A Rare Case of a Primary Intracardiac Tumor*. Pediatr Cardiol, 2012.
18. Indolfi, P., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma of the kidney: an unusual presentation of a rare vascular neoplasm*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. **32**(5): p. e195-8.
19. Terui, K., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma of the choledochus*. J Pediatr Surg, 2010. **45**(9): p. 1887-9.
20. Veening, M.A., et al., *Kaposiform (spindle cell) hemangioendothelioma in a child with an unusual presentation*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. **32**(3): p. 240-2.
21. Funato, M., et al., *Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive kaposiform hemangioendothelioma of the temporomastoid region: Case report and review of the literature*. Head Neck, 2012.
22. Enjolras, O., et al., *Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(2 Pt 1): p. 225-35.
23. Hall, G.W., *Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management*. Br J Haematol, 2001. **112**(4): p. 851-62.
24. Gruman, A., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(4): p. 616-22.
25. Enjolras, O., M. Wassef, and R. Chapot, *Color atlas of vascular tumors and vascular malformations* 2007, Cambridge: Cambridge University Press. x, 299 p.
26. Hammill, A.M., et al., *Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children*. Pediatr Blood Cancer, 2011. **57**(6): p. 1018-24.
27. Nauck, M., et al., *Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells*. Eur J Pharmacol, 1998. **341**(2-3): p. 309-15.
28. Zukerberg, L.R., B.J. Nickoloff, and S.W. Weiss, *Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis*. Am J Surg Pathol, 1993. **17**(4): p. 321-8.
29. Lyons, L.L., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma*. Am J Surg Pathol, 2004. **28**(5): p. 559-68.
30. Le Huu, A.R., et al., *Expression of prox1, lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in Kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(11): p. 1563-73.

31. Debelenko, L.V., et al., *D2-40 immunohistochemical analysis of pediatric vascular tumors reveals positivity in kaposiform hemangioendothelioma*. Mod Pathol, 2005. **18**(11): p. 1454-60.
32. Wigle, J.T., et al., *An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype*. Embo J., 2002. **21**: p. 1505–1513.
33. Brasanac, D., et al., *Retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with tufted angioma-like features in an infant with Kasabach-Merritt syndrome*. Pathol Int, 2003. **53**(9): p. 627-31.
34. Kasabach HH, M.K., *Capillary hemangioma with extensive purpura, report of a case*. Am J Dis Child, 1940. **59**: p. 1063-70.
35. Michaud, A.P., et al., *Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha*. Laryngoscope, 2004. **114**(7): p. 1231-6.
36. Sarkar, M., et al., *Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma*. Plast Reconstr Surg, 1997. **100**(6): p. 1377-86.
37. Denne, C., et al., *Komplizierter Verlauf eines unklaren Halstumors*. Monatsschr Kinderheilkd, 2011. **159**(2): p. 106-109.
38. Barlow, C.F., et al., *Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy*. J Pediatr, 1998. **132**(3 Pt 1): p. 527-30.
39. Chen, Y.J., et al., *MRI of multifocal kaposiform haemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon*. Br J Radiol, 2009. **82**(975): p. e51-4.
40. Bücheler, E.L., K.J.; Thelen, M., *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Intervention*. Vol. 11. 2005, Stuttgart: Thieme.
41. Shen, W., et al., *Kasabach-Merritt syndrome: case reports of successful treatment with partial tumor resection and vincristine chemotherapy*. Ann Plast Surg, 2010. **65**(3): p. 361-3.
42. Blei, F., et al., *Successful multimodal therapy for kaposiform hemangioendothelioma complicated by Kasabach-Merritt phenomenon: case report and review of the literature*. Pediatr Hematol Oncol, 1998. **15**(4): p. 295-305.
43. Vin-Christian, K., T.H. McCalmont, and I.J. Frieden, *Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor that can mimic hemangioma of infancy*. Arch Dermatol, 1997. **133**(12): p. 1573-8.
44. Haisley-Royster, C., et al., *Kasabach-merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine*. J Pediatr Hematol Oncol, 2002. **24**(6): p. 459-62.
45. Hauer, J., et al., *Effective treatment of kaposiform hemangioendotheliomas associated with Kasabach-Merritt phenomenon using four-drug regimen*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **49**(6): p. 852-4.

46. Fuchimoto, Y., et al., *Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies*. Pediatr Int, 2012. **54**(2): p. 285-7.
47. Hu, B., et al., *Kasabach-Merritt syndrome-associated kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D*. J Pediatr Hematol Oncol, 1998. **20**(6): p. 567-9.
48. Harper, L., et al., *Successful management of a retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon using alpha-interferon*. Eur J Pediatr Surg, 2006. **16**(5): p. 369-72.
49. Blatt, J., et al., *Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **55**(7): p. 1396-8.
50. Jahnel, J., et al., *Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Phenomenon: From Vincristine to Sirolimus*. Klin Padiatr, 2012.
51. Guba, M., et al., *Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor*. Nat Med, 2002. **8**(2): p. 128-35.
52. Perry, B., et al., *AKT1 overexpression in endothelial cells leads to the development of cutaneous vascular malformations in vivo*. Arch Dermatol, 2007. **143**(4): p. 504-6.
53. Huber, S., et al., *Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis*. Kidney Int, 2007. **71**(8): p. 771-7.
54. Kobayashi, S., et al., *Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis*. Cancer Sci, 2007. **98**(5): p. 726-33.
55. Makinen, T., et al., *Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3*. EMBO J, 2001. **20**(17): p. 4762-73.
56. Salameh, A., et al., *Direct recruitment of CRK and GRB2 to VEGFR-3 induces proliferation, migration, and survival of endothelial cells through the activation of ERK, AKT, and JNK pathways*. Blood, 2005. **106**(10): p. 3423-31.
57. Fernandez-Pineda, I., et al., *Vincristine-ticlopidine-aspirin: an effective therapy in children with Kasabach-Merritt phenomenon associated with vascular tumors*. Pediatr Hematol Oncol, 2010. **27**(8): p. 641-5.
58. del Pozo, J., et al., *Capillary-lymphatic malformation, kaposiform hemangioendothelioma and delayed Kasabach-Merritt phenomenon*. Pediatr Dermatol, 2011. **28**(4): p. 439-43.
59. Leaute-Labreze, C., et al., *Propranolol for severe hemangiomas of infancy*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2649-51.

60. Hermans, D.J., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: a new indication for propranolol treatment*. J Pediatr Hematol Oncol, 2011. **33**(4): p. e171-3.
61. Chiu, Y.E., et al., *Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach-Merritt phenomenon*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **59**(5): p. 934-8.
62. Leong, E. and S. Bydder, *Use of radiotherapy to treat life-threatening Kasabach-Merritt syndrome*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2009. **53**(1): p. 87-91.
63. Kwok-Williams, M., et al., *Radiotherapy for life-threatening mediastinal hemangioma with Kasabach-Merritt syndrome*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **49**(5): p. 739-44.
64. Hesselmann, S., et al., *Case report: Kasabach-Merritt syndrome: a review of the therapeutic options and a case report of successful treatment with radiotherapy and interferon alpha*. Br J Radiol, 2002. **75**(890): p. 180-4.
65. Lindberg, S., et al., *Cancer incidence after radiotherapy for skin haemangioma during infancy*. Acta Oncol, 1995. **34**(6): p. 735-40.
66. Enomoto, Y., et al., *Transarterial embolization for cervical hemangioma associated with Kasabach-merritt syndrome*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2011. **51**(5): p. 375-8.
67. Wolfe, S.Q., et al., *Transarterial embolization of a scalp hemangioma presenting with Kasabach-Merritt syndrome*. J Neurosurg Pediatr, 2009. **4**(5): p. 453-7.
68. Lee, J.J., et al., *Successful treatment of kasabach-merritt phenomenon with intralesional corticosteroid injections: a case series*. Ann Plast Surg, 2012. **69**(6): p. 627-32.
69. Liu, X.J., et al., [Clinical analysis of 17 cases of pneumatic compression therapy in infants with Kasabach-Merritt phenomenon]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009. **89**(26): p. 1830-3.
70. Hammill, A.T., C; Wentzel, M.; Chute, C; Merrow, A.; Patel, M.; Azizkhan, R.; Adams, D., *Sirolimus for the treatment of complicated kaposiform hemangioendotheliomas – phase II study update*, 2013.
71. Amrock, S.M. and M. Weitzman, *Diverging Racial Trends in Neonatal Infantile Hemangioma Diagnoses, 1979-2006*. Pediatr Dermatol, 2013.
72. Fahrtash, F., E. McCahon, and S. Arbuckle, *Successful treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma with vincristine*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. **32**(6): p. 506-10.
73. San Miguel, F.L., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma: a rare cause of spontaneous hemothorax in infancy. Review of the literature*. J Pediatr Surg, 2008. **43**(1): p. e37-41.

74. Mac-Moune Lai, F., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma: five patients with cutaneous lesion and long follow-up*. Mod Pathol, 2001. **14**(11): p. 1087-92.
75. Beaubien, E.R., N.J. Ball, and G.S. Storwick, *Kaposiform hemangioendothelioma: a locally aggressive vascular tumor*. J Am Acad Dermatol, 1998. **38**(5 Pt 2): p. 799-802.
76. Martin, M.C., H. Harrington, and W.W. Wong, *Massive congenital kaposiform hemangioendothelioma of the eyelid in a neonate*. J Craniofac Surg, 2011. **22**(6): p. e38-41.
77. Thompson, C.V., et al., *Intra-abdominal Kaposiform hemangioendothelioma and the benefits of laparoscopic surveillance*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **58**(6): p. 992-3.
78. Tamai, N., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma arising in the deltoid muscle without the Kasabach-Merritt phenomenon*. Skeletal Radiol, 2010. **39**(10): p. 1043-6.
79. Zahir, S.T., S.S. Benrazavi, and F. Binesh, *Kaposiform hemangioendothelioma: report of a case unresponsive to usual medical treatments*. J Res Med Sci, 2009. **14**(6): p. 389-92.
80. Rodriguez, V., et al., *Kasabach-merritt phenomenon: case series and retrospective review of the mayo clinic experience*. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. **31**(7): p. 522-6.
81. O'Regan, G.M., et al., *Mediastinal and neck kaposiform hemangioendothelioma: report of three cases*. Pediatr Dermatol, 2009. **26**(3): p. 331-7.
82. Hartman, K.R., et al., *Mediastinal Kaposiform hemangioendothelioma and Kasabach-Merritt phenomenon in an infant: treatment with interferon*. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. **31**(9): p. 690-2.
83. Freeman, I., K. Ganeshan, and A.J. Emmerson, *Kasabach-Merritt syndrome in a term neonate*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012. **97**(2): p. F139-40.
84. Zhu, Y., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma with adolescent thoracic scoliosis: a case report and review of literature*. Eur Spine J, 2011. **20 Suppl 2**: p. S309-13.
85. Jiang, R.S. and R. Hu, *Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome arising from kaposiform hemangioendothelioma by systemic corticosteroid therapy and surgery*. Int J Clin Oncol, 2011.
86. Saito, M., et al., *Refractory kaposiform hemangioendothelioma that expressed vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2 and VEGFR-3: a case report*. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. **31**(3): p. 194-7.
87. Shen, W., et al., *Kasabach-Merritt syndrome with partial resection of tumor, reduction of tumor blood, and vincristine chemotherapy*. J Craniofac Surg, 2010. **21**(1): p. 215-6.

88. Walsh, M.A., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma presenting antenatally with a pericardial effusion*. J Pediatr Hematol Oncol, 2008. **30**(10): p. 761-3.
89. Bolde, S.A., et al., *Kasabach-Merritt syndrome: a case report*. Indian J Pathol Microbiol, 2005. **48**(1): p. 27-9.
90. Hsiao, C.C., et al., *A case of axillary kaposiform hemangioendothelioma resembles a soft tissue sarcoma*. J Pediatr Hematol Oncol, 2005. **27**(11): p. 596-8.
91. Gianotti, R., C. Gelmetti, and E. Alessi, *Congenital cutaneous multifocal kaposiform hemangioendothelioma*. Am J Dermatopathol, 1999. **21**(6): p. 557-61.
92. DeFatta, R.J., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma: case report and literature review*. Laryngoscope, 2005. **115**(10): p. 1789-92.
93. Deb, G., et al., *Spindle cell (Kaposiform) hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome in an infant: successful treatment with alpha-2A interferon*. Med Pediatr Oncol, 1997. **28**(5): p. 358-61.
94. Wilken, J.J., F.A. Meier, and M.J. Kornstein, *Kaposiform hemangioendothelioma of the thymus*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(10): p. 1542-4.
95. Walker, G.M., et al., *Kasabach-Merritt syndrome in a neonate caused by a kaposiform haemangioendothelioma*. Med Pediatr Oncol, 2002. **38**(6): p. 424-7.
96. Iwami, D., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma of the mediastinum in a 7-month-old boy: a case report*. J Pediatr Surg, 2006. **41**(8): p. 1486-8.
97. Drolet, B.A., et al., *Early surgical intervention in a patient with Kasabach-Merritt phenomenon*. J Pediatr, 2001. **138**(5): p. 756-8.
98. Chung, M.T., et al., *Successful nonoperative therapy for Kaposiform hemangioendothelioma involving the neck: report of 1 case*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. **129**(5): p. 605-7.
99. Enjolras, O., et al., *Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas*. J Pediatr, 1997. **130**(4): p. 631-40.
100. Kajiwara, R., et al., *Kaposiform Hemangioendothelioma Infiltrates the Gut Wall: A Rare Case Report*. J Pediatr Hematol Oncol, 2013.
101. Lopez, V., et al., *Successful management of Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon using vincristine and ticlopidine*. Pediatr Dermatol, 2009. **26**(3): p. 365-6.
102. Mendez, R., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma associated with Milroy's disease (primary hereditary lymphedema)*. J Pediatr Surg, 2003. **38**(7): p. E9-12.
103. Rapp, M., et al., *Prenatal suspicion of Kaposiform hemangioendothelioma in siblings: different clinical manifestation and emergency relief*. Klin Padiatr, 2012. **224**(6): p. 390-1.

104. Thomson, K., et al., *Vincristine for the treatment of Kasabach-Merritt syndrome: recent New Zealand case experience*. N Z Med J, 2007. **120**(1249): p. U2418.
105. Wanrukul, S., I. Nuchprayoon, and P. Seksarn, *Treatment of Kasabach-Merritt syndrome: a stepwise regimen of prednisolone, dipyridamole, and interferon*. Int J Dermatol, 2003. **42**(9): p. 741-8.
106. Fukunaga, M., S. Ushigome, and E. Ishikawa, *Kaposiform haemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt syndrome*. Histopathology, 1996. **28**(3): p. 281-4.
107. Mukerji, S.S., et al., *Kaposiform hemangioendothelioma (with Kasabach Merritt syndrome) of the head and neck: case report and review of the literature*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009. **73**(10): p. 1474-6.
108. Maseda, E., et al., *[Oropharyngeal kaposiform hemangioendothelioma]*. Acta Otorrinolaringol Esp, 2008. **59**(4): p. 198-9.
109. McPartlin, D.W., et al., *A rare case of cutaneous kaposiform haemangioendothelioma*. Int J Clin Pract, 1999. **53**(7): p. 562-3.
110. Zhang, H., J. Luo, and X. Feng, *Kaposiform hemangioendothelioma in the uterine cervix of a 5-year girl*. Fetal Pediatr Pathol, 2012. **31**(5): p. 273-7.

6.7 Eidestattliche Versicherung

Klenk, Anne Katrin Clara

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Kaposiforme Hämangioendotheliome - Merkmale, Therapieoptionen und Behandlungsempfehlungen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

6.8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben:

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Rainer Grantzow für die freundliche Überlassung des Themas, für seine fachlichen Anregungen und die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Frau PD Dr. med. Irene Schmid für die Betreuung meiner Dissertation, ohne ihr Engagement, ihren fachlichen Rat und ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Frau Prof. Dr. med. Ewa Koscielniak und Herrn Dr. med. Tobias Dantonello von der Co-operative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS), sowie den teilnehmenden Zentren für die Überlassung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglichten und mich stets bedingungslos in all meinen Vorhaben unterstützten.