

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie

Klinikum rechts der Isar

**Die extra-abdominelle Fibromatose: Bewertung  
operativer und strahlentherapeutischer Maßnahmen mit  
besonderer Berücksichtigung des Rezidivfalles**

MATTHIAS KELLER

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. – Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ. – Prof. Dr. Dr. H. P. Rechl

2. Univ. – Prof. Dr. R. von Eisenhart - Rothe

Die Dissertation wurde am 03.01.2013 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.01.2014  
angenommen.

## WIDMUNG

Bedanken möchte ich mich für den Zuspruch von meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Rechl und meinem Betreuer Herrn Dr. Peter Prodinger, die zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen und die richtige Balance zwischen „Druck machen“ und „Zeit geben“ gefunden haben.

Auch geht mein Dank an meine Eltern, die mich nicht nur in finanzieller Hinsicht unterstützt haben, sondern mir auch ab und zu einen kleinen, notwendigen Motivationsschubser gegeben haben.

Bei Svenja Schauer möchte ich mich „ein letztes Mal“ für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Weiter geht mein Dank an Raphael Stich, meinem langjährigen Freund und Studienkollegen. Mit seiner Fähigkeit Kontakte herzustellen und zu nutzen hat er mir diese Arbeit vermittelt und war mir beim Schreiben der Arbeit als strenger Korrekteur eine große Hilfe.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Verlobten Alexandra Schmid bedanken. Sie hat mich in jeder Hinsicht unterstützt und mir somit die Zeit geschaffen die Arbeit zu Ende zu bringen. Als weniger strenge Korrekturleserin half sie mir nicht den Mut zu verlieren.

# INHALTSVERZEICHNIS

|  |          |
|--|----------|
| <b>1. EINLEITUNG</b> .....                                   | <b>8</b> |
| 1.1. HISTOLOGIE.....   | 9        |
| 1.2. EPIDEMIOLOGIE .....                                     | 11       |
| 1.3. PATHOGENESE .....                                       | 12       |
| 1.3.1. <i>Wnt/<math>\beta</math>-Catenin-Signalweg</i> ..... | 12       |
| 1.3.2. <i>Östrogenrezeptoren</i> .....                       | 16       |
| 1.3.3. <i>Physikalische Einflussgrößen</i> .....             | 17       |
| 1.4. REZIDIVRISIKO.....                                      | 17       |
| 1.5. DIAGNOSTIK .....  | 18       |
| 1.6. THERAPIE.....   | 23       |
| 1.6.1. <i>Chirurgie</i> .....                                | 23       |
| 1.6.2. <i>Radiotherapie</i> .....                            | 24       |
| 1.6.3. <i>Medikamentöse Therapie</i> .....                   | 25       |
| 1.6.3.1. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....          | 26       |
| 1.6.3.2. Hormontherapie.....                                 | 28       |
| 1.6.3.3. Zytotoxische Chemotherapeutika .....                | 29       |
| 1.6.3.4. Interferon .....                                    | 32       |
| 1.6.3.5. Imatinib .....                                      | 34       |
| 1.6.4. <i>Morbidität der Behandlung</i> .....                | 36       |
| 1.6.5. <i>Limitationen</i> .....                             | 36       |
| 1.7. DATENLAGE.....  | 37       |
| 1.7.1. <i>Chirurgie</i> .....                                | 39       |
| 1.7.2. <i>Chirurgie und adjuvante Strahlentherapie</i> ..... | 42       |
| 1.7.3. <i>Radiotherapie</i> .....                            | 43       |
| 1.7.4. <i>Zusammenfassung</i> .....                          | 44       |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>2. METHODIK .....</b>                        | <b>46</b> |
| 2.1. PATIENTEN.....                             | 46        |
| 2.1.1. <i>Identifikation</i> .....              | 46        |
| 2.1.2. <i>Bestätigung</i> .....                 | 47        |
| 2.1.3. <i>Auswertung</i> .....                  | 47        |
| 2.1.4. <i>Follow-up</i> .....                   | 49        |
| 2.2. STATISTIK.....                             | 55        |
| <b>3. ERGEBNISSE.....</b>                       | <b>55</b> |
| 3.1. PATIENTENKOLLEKTIV (TABELLE 3 UND 4) ..... | 55        |
| 3.2. DIAGNOSESTELLUNG .....                     | 58        |
| 3.3. BILDGEBUNG .....                           | 58        |
| 3.4. THERAPIE.....                              | 58        |
| 3.4.1. <i>Primärtherapie (Tabelle 5)</i> .....  | 59        |
| 3.4.2. <i>Rezidivtherapie (Tabelle 6)</i> ..... | 62        |
| 3.5. MORBIDITÄT DER BEHANDLUNG (TABELLE 7)..... | 66        |
| <b>4. DISKUSSION.....</b>                       | <b>68</b> |
| 4.1. ANTEIL WEIBLICHER PATIENTEN.....           | 70        |
| 4.2. PRIMÄRTHERAPIE .....                       | 71        |
| 4.3. REZIDIVTHERAPIE.....                       | 73        |
| 4.4. RADIOTHERAPIE .....                        | 75        |
| 4.5. MORBIDITÄT UND FOLLOW UP .....             | 76        |

## Abbildungsverzeichnis

|              |   |       |
|--------------|---|-------|
| ABBILDUNG 1  | MAKROSKOPISCHE UND MIKROSKOPISCHE DARSTELLUNG DER AGGRESSIVEN FIBROMATOSE.....  | 10    |
| ABBILDUNG 2  | DER WNT/B-CATENIN-SIGNALWEG.....  | 16    |
| ABBILDUNG 3  | MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIEBILDER DER AGGRESSIVEN FIBROMATOSE.....  | 20    |
| ABBILDUNG 4  | MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIEBILDER DER AGGRESSIVEN FIBROMATOSE.....  | 21    |
| ABBILDUNG 5  | MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIEBILDER DER AGGRESSIVEN FIBROMATOSE.....  | 22    |
| ABBILDUNG 6  | THERAPIE FLOW CHART DER UNIVERSITÄT VON TEXAS M.D. ANDERSON CANCER CENTER FÜR DIE BEHANDLUNG DER AGGRESSIVEN FIBROMATOSE [32] ..... | 44    |
| ABBILDUNG 7  | FRAGEBOGEN ZUR VERIFIZIERUNG DES KRANKHEITSVERLAUFS.....  | 53-55 |
| ABBILDUNG 8  | ZUSAMMENSETZUNG DER PATIENTEN IN DER PRIMÄR- UND DER REZIDIVTHERAPIE .....  | 60    |
| ABBILDUNG 9  | KAPLAN-MEIER-KURVE PRIMÄRTHERAPIE.....  | 623   |
| ABBILDUNG 10 | KAPLAN-MEIER-KURVE REZIDIVTHERAPIE.....   | 67    |

## Tabellenverzeichnis

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| TABELLE 1 | ÜBERSICHT ÜBER 5 AUSGEWÄHLTE STUDIEN ÜBER DIE AGGRESSIVE FIBROMATOSE. ....          | 40 |
| TABELLE 2 | ÜBERSICHT ÜBER DIE REZIDIVQUOTEN DER UNTERSCHIEDLICHER THERAPIEOPTIONEN .....       | 42 |
| TABELLE 3 | DESKRIPTIVE STATISTIK DER 27 IM KLINIKUM RECHTS DER ISAR BEHANDELTEN PATIENTEN..... | 57 |
| TABELLE 4 | EINZELAUFLISTUNG ALLER PATIENTEN .....  | 58 |
| TABELLE 5 | ERGEBNISSE PRIMÄRTHERAPIE.....  | 62 |
| TABELLE 6 | ERGEBNISSE REZIDIVTHERAPIE .....  | 66 |
| TABELLE 7 | KOMORBIDITÄT .....  | 69 |

## **Abkürzungsverzeichnis:**

|       |                                 |
|-------|---------------------------------|
| APC:  | Adenomatöse Polyposis Coli      |
| COX:  | Cyclooxygenase                  |
| FAP:  | Familiäre adenomatöse Polyposis |
| IFN:  | Interferon                      |
| MRT:  | Magnetresonanztomographie       |
| NSAR: | Nichtsteroidale Antirheumatika  |
| PDGF: | Plateled derived growth factor  |

## **1. Einleitung**

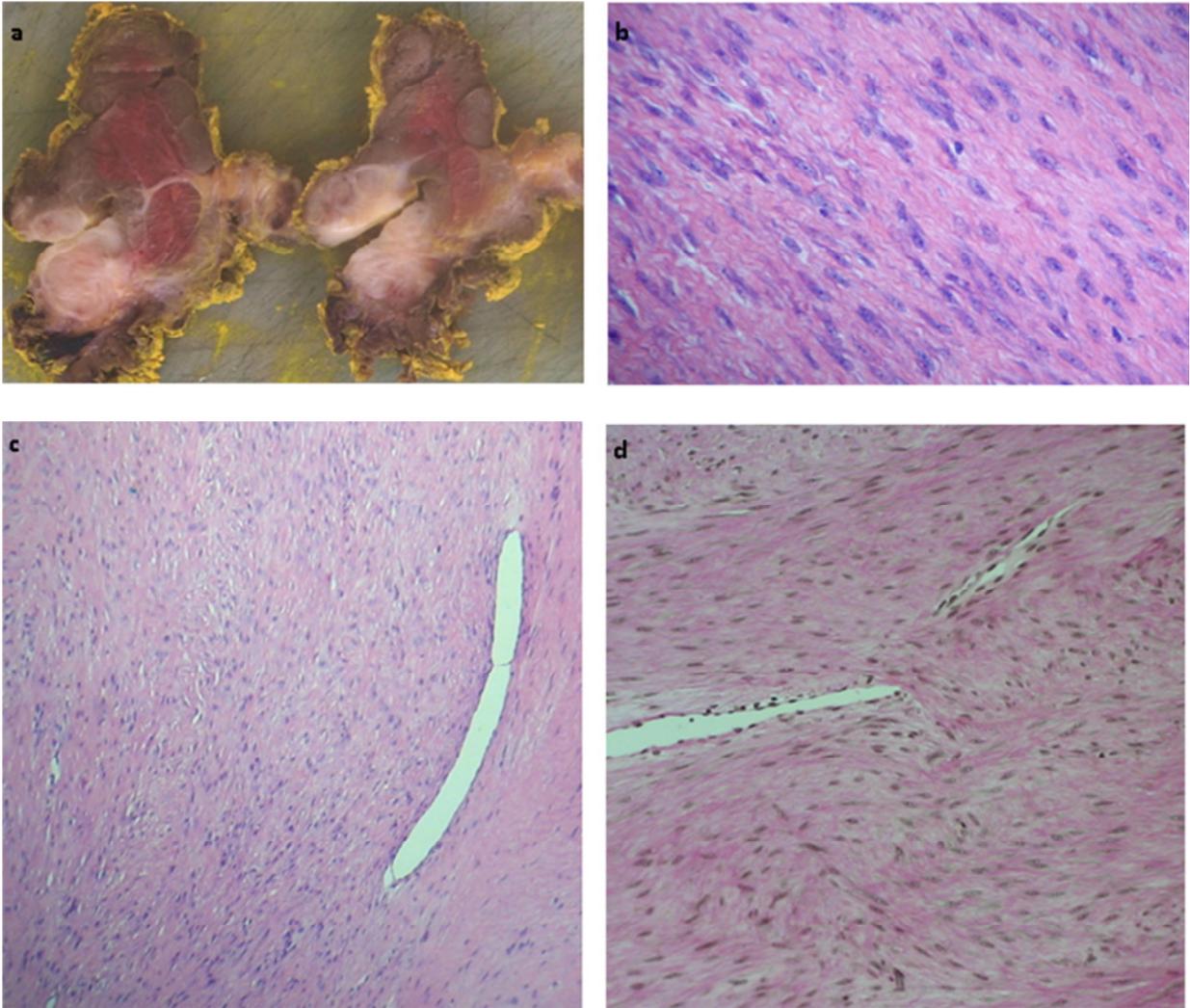
Die aggressive Fibromatose ist eine Neoplasie mit „semimalignem“ Charakter. Es handelt sich um eine Erkrankung, die aufgrund ihrer Seltenheit weniger erforscht ist als viele andere Zellwucherungen. Besonders bei Extremitätenlage weist der Tumor eine hohe Morbidität auf. Zudem bestehen multiple Therapieansätze, die sorgsam für den jeweiligen Patienten diskutiert werden müssen. Aus diesen Gründen und wegen der hohen Rezidivrate des Tumors stellt die Behandlung eine Herausforderung dar.

Die betroffenen Patienten präsentieren lokal wachsende, prall-elastische Tumore, welche bei Diagnosestellung häufig größer als 5cm sind. Die Raumforderung ist entweder nicht oder nur leicht druckschmerzhaft [67]. Das Desmoid stellt sich makroskopisch als unscharf begrenzter Tumor, mit wirbel- und faserartigem Muster auf der Schnittfläche dar. Es sitzt überwiegend im tiefen Weichteilgebe und zeigt häufig im Randbereich erkennbare Ausziehungen in die angrenzende Muskulatur und das Weichteilgewebe [34].

Entsprechend der Lage wird der Tumor in eine abdominelle, eine intra-abdominelle und eine extra-abdominelle Form eingeteilt. Das Krankheitsbild der extra-abdominellen Fibromatose ist Thema dieser Arbeit und soll im Folgenden vorgestellt werden. Der Fokus liegt auf den vorhandenen therapeutischen Optionen und deren klinischer Relevanz.

## **1.1. Histologie**

Die aggressive Fibromatose, wegen ihres bandförmigen oder sehnenförmigen Erscheinungsbildes auch Desmoid (desmos = griechisch: Band) genannt, nimmt ihren Ausgang vom Bindegewebe des Muskels und der darüber liegenden Faszie. Histologisch findet sich eine fibroblastisch/myoblastisch differenzierte Weichgewebsneoplasie mit typischen, spindelförmigen Tumorzellen, umgeben von einer kollagenfaserreichen Matrix. Im Randbereich der Läsion zeigt sich eine Infiltrationsneigung in die angrenzende, regelrechte Skelettmuskulatur mit regressiv veränderten, mehrkernigen, muskulären Riesenzellen [34] (siehe Abbildung 1). In der Literatur werden Desmoide meist als „semimaligne“ beschrieben, da sie keine Metastasen ausbilden und typische Malignitätskriterien, wie eine hohe Mitoserate oder Zellkernanomalien, fehlen. Sie wachsen jedoch lokal aggressiv und weisen eine hohe Rezidivrate auf [21].



**Abbildung 1** a) makroskopisches Bild eines Desmoids mit typischer Lokalisation in der Muskulatur und angedeutetem sehnenförmigen Erscheinungsbild. b,c) Hämatoxylin-Eosin-Färbung: Blau eingefärbt stellen sich die spindelförmigen Tumorzellen dar, umgeben von kollagenfaserreicher Matrix. d) von Gieson Färbung: Hier stellen sich die Zellkerne schwarzgräulich dar. Besonders gut zu erkennen ist das rot eingefärbte Kollagen, welches die Tumorzellen umgibt. Es finden sich keine Zellatypien oder Mitosefiguren.

## **1.2. Epidemiologie**

Mit einer Inzidenz von 2-5 Neuerkrankungen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr ist die aggressive Fibromatose eine seltene Erkrankung [50]. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer [3,26,36,43,59]. Die Erkrankung tritt meist zwischen der Pubertät und dem 40. Lebensjahr auf, wobei sich ein Gipfel um das 25. bis zum 35. Lebensjahr zeigt [50]. Je nach Lokalisation kann die Erkrankung in eine extra-abdominelle, eine in der ventralen Bauchwand wachsende, abdominelle und eine in der Bauchhöhle wachsende intra-abdominelle Form eingeteilt werden. Ein multizentrisches Auftreten ist selten [50]. Die am häufigsten vorkommende, extra-abdominelle Fibromatose ist meist stammnah, vor allem am Schultergürtel lokalisiert, gefolgt von der Thoraxwand bzw. dem Rücken und dem Oberschenkel. Vereinzelt tritt sie auch an den distalen Extremitäten, sowie in der Kopf- und Halsregion auf [50]. Die intra-abdominelle Form der Fibromatose sitzt meist im kleinen Becken an der Wurzel des Mesenteriums und steht oft in einer engen Beziehung zu den umgebenden, mesenterialen Gefäßen und Eingeweiden, weswegen sie schlechter, oft nur unter Mitentfernung von Darmabschnitten, resezierbar ist [42]. Die abdominelle Lokalisation der Fibromatose wird vor allem bei Frauen post partum beobachtet und weist die geringste Rezidivquote auf [26,31,57].

### **1.3. Pathogenese**

Obwohl die genaue Pathogenese der Erkrankung noch nicht geklärt wurde, sind genetische, endokrine und physikalische Einflussgrößen bekannt. Zahlreiche Signalkaskaden sind an der Tumorentstehung beteiligt und sind im Folgenden kurz dargestellt.

#### **1.3.1. Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg**

$\beta$ -Catenin hat in epithelialen Zellen zum einen die Rolle eines Zelladhäsionsproteins und zum anderen ist es Teil des Transkriptionsapparates im Zellkern [5]. Für multipotente, mesenchymale Stromazellen, aus denen sich ein Desmoid zusammensetzt [10], ist nur letzteres entscheidend. In der normalen Zellphysiologie ist der  $\beta$ -Catenin-Spiegel eng durch den APC (Adenomatöse Polyposis coli)-Komplex kontrolliert, in dem er  $\beta$ -Catenin phosphoryliert und somit für den Abbau in den Proteosomen markiert. Dieser Prozess wird durch die Aktivierung des Wnt-Signalwegs inhibiert, in dem ein externer Ligand die Kinasen des APC-Komplexes inaktiviert. Nicht-phosphoryliertes  $\beta$ -Catenin akkumuliert im Zytoplasma bis es dann in den Zellkern wandert um dort mit anderen Proteinen die Transkription von Genen wie CYCD1 und MYC zu aktivieren. Diese Signalkaskade wird in der Proliferationsphase der Wundheilung aktiviert und führt bei den Fibroblasten zu einer Erhöhung der Proliferationsrate, der Motilität und der Invasivität [11]. In kutanen Zellkulturen wiederum verhindert  $\beta$ -Catenin die Zellmigration, vermutlich in seiner Eigenschaft als

Zelladhäsionsprotein [62].  $\beta$ -Catenin ist somit ein zentrales Protein in der Wundheilungskaskade. Das genaue Zusammenspiel mit anderen Proteinen der Wundheilung ist aktuell noch kaum erforscht.

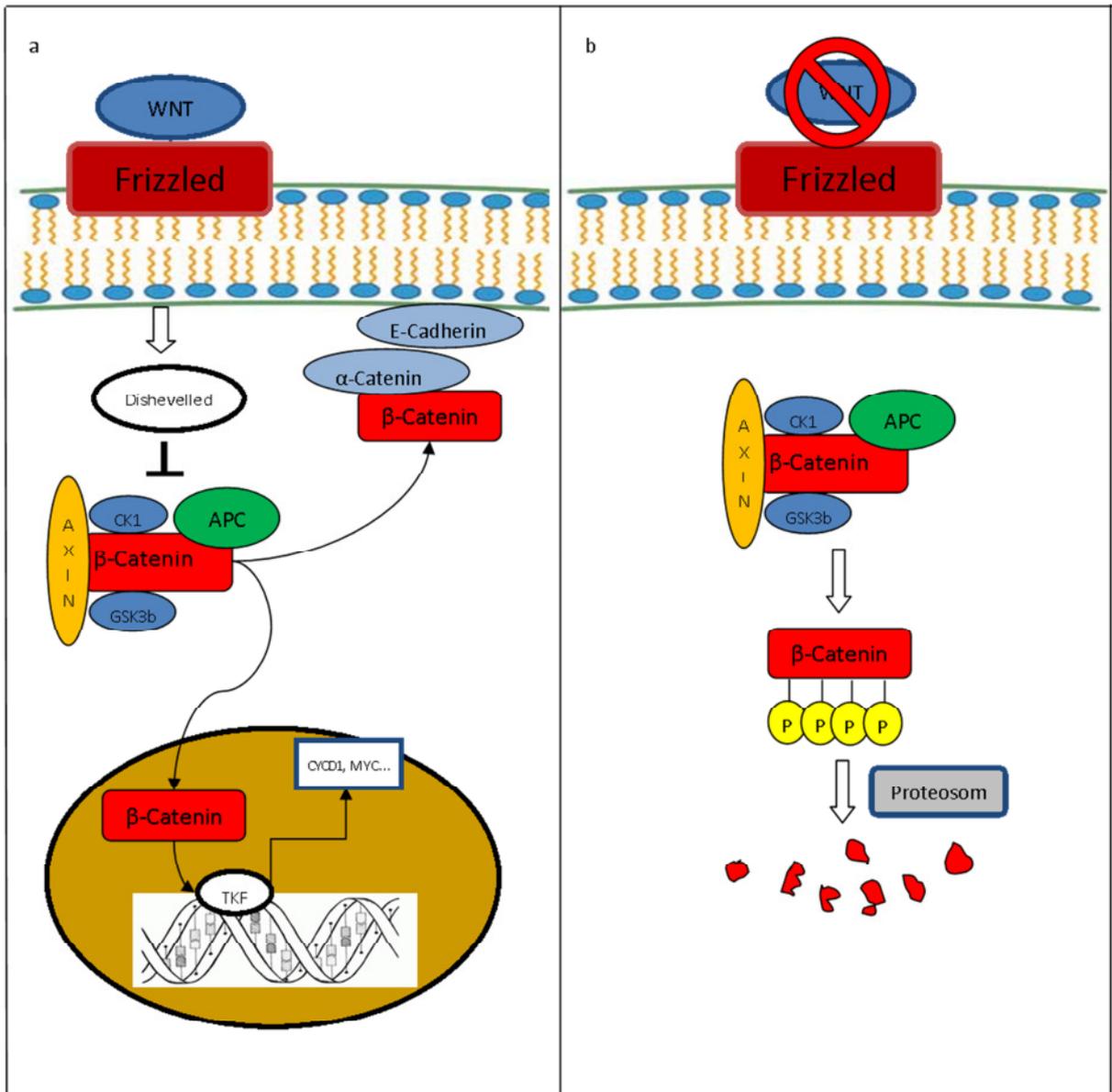
Auch in anderen Prozessen, wie zum Beispiel der Embryonalentwicklung, der Organentwicklung und dem Erhalt epithelialen Gewebes spielt der Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg eine entscheidende Rolle. In einer Vielzahl von Neoplasien scheint er als Folge von Mutationen onkogen zu wirken [35].  $\beta$ -Catenin ist auf dem CTNNB1-Gen kodiert. Die Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin erfolgt an Threonin (Position 45) durch die Kaseinkinase 1 und an Serin (Position 41, 37 und 33) durch die Glykogen-Synthase-Kinase. Beide Kinasen sind Teil des APC-Komplexes und ebenfalls auf dem CTNNB1-Gen (Exon 3) lokalisiert. Jede Unterbrechung dieses Prozesses führt zu einer Akkumulation von  $\beta$ -Catenin im Nukleus (siehe Abbildung 2).

Dieser Mechanismus wurde erstmalig in Desmoiden nachgewiesen, die in Kombination mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) auftraten (= Gardner-Syndrom) [35]. In 10-15% der Fälle treten bei FAP-Patienten Desmoide auf, allerdings macht dies schätzungsweise nur 2% aller Fibromatosen aus [67]. FAP assoziierte Desmoide sind zu 75% im kleinen Becken und im Mesenterium lokalisiert, seltener in der Bauchdecke und nur gelegentlich am Thorax oder den Extremitäten [42]. Eine Mutationslokalisierung im APC-Gen distal 3' des Codons 1444 erhöhte die Wahrscheinlichkeit für desmoidale Tumore [63]. Auch bei nicht FAP-assoziierten Desmoiden konnte in der Folge eine Akkumulation von  $\beta$ -Catenin gezeigt werden. Der fehlende Nachweis von APC-Gen-Mutationen in sporadisch auftretenden Desmoiden

ließ auf eine Mutation im CTNNB1-Gen schließen. Es wurde klar, dass die CTNNB1-Mutationen zu einer Aktivierung des Wnt-Signalwegs in diesen Tumoren führen. Wenn man bedenkt, welche tragende Rolle dieser Signalweg in der Wundheilung und der Anordnung von Narben einnimmt, ist die Überaktivierung in Desmoiden, die auch als „wildgeworden Narben“ eingestuft werden können, nicht überraschend [35].

Mutationen im CTNNB1 Gen konnten in den Studien von Amary et al. und Lazar et al. bei 85% der untersuchten Desmoide nachgewiesen werden. Nur 3 spezifische Mutationen treten dabei auf: T41A, S45F und S45P [1,35]. Dies ist ungewöhnlich, da Mutationen im CTNNB1-Gen in anderen Tumoren sehr variabel sind (z.B. Hepatozelluläres Karzinom, Prostatakarzinom, Melanom). Des Weiteren scheint eine Akkumulation von  $\beta$ -Catenin in anderen Tumoren zur Stabilisierung mit einer verminderten oder aufgehobenen Tendenz zur Metastasierung zu führen [35].

Diese Feststellungen könnten den semimalignen Charakter der aggressiven Fibromatose erklären. Das  $\beta$ -Catenin fördert zwar das Zellwachstum, verhindert aber zugleich die Streuung der Tumorzellen im Körper in seiner Funktion als Zelladhäsionsprotein.



**Abbildung 2** Der WNT/ $\beta$ -Catenin-Signalweg. Der  $\beta$ -Catenin-Spiegel in der Zelle wird durch den APC-Komplex kontrolliert. In Abbildung a) dockt WNT an die Zelle an und inhibiert den APC-Komplex. Dadurch kann  $\beta$ -Catenin im Zellkern die Transkription von CYCD1, MYC und weiteren Genen aktivieren. Des Weiteren wirkt  $\beta$ -Catenin als Zelladhäsionsprotein. In Abbildung b) wird bei fehlendem WNT,  $\beta$ -Catenin durch die Caseinkinase 1 (CK1) und die Glykogensynthasekinase 3b (GSK 3b) phosphoryliert und dann durch ein Proteosom abgebaut. Jede Unterbrechung dieses Prozesses führt zu einer Akkumulation von  $\beta$ -Catenin im Nucleus und somit zu unkontrollierten Genexpression.

### 1.3.2. Östrogenrezeptoren

Das Desmoid tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Hinzu kommt die Beobachtung, dass es während und nach einer Schwangerschaft sowie während der Menstruation zu einer Größenzunahme der Desmoide kommt, nach der Menopause zu einer spontanen Größenabnahme [50]. Diese Feststellungen legen die Vermutung nahe, dass Östrogen das Tumorwachstum der aggressiven Fibromatose beeinflusst.

Östrogenrezeptoren sind transkriptionsregulierend und befinden sich im Zellkern östrogensensitiver Zellen. Immunhistochemisch können  $\alpha$ - und  $\beta$ -Östrogenrezeptoren unterschieden werden. Sie weisen eine unterschiedliche Gewebsverteilung auf. In einigen Geweben kommen beide Rezeptoren vor, in anderen nur einer von beiden. Die Rezeptorsubtypen können unterschiedliche Co-regulator Proteine rekrutieren. Tatsächlich werden  $\beta$ -Östrogenrezeptoren in desmoidalen Tumoren meist sogar übermäßig exprimiert.  $\alpha$ -Rezeptoren können hingegen gar nicht oder nur selten nachgewiesen werden [17]. Der  $\alpha$ -Östrogenrezeptor fördert typischerweise die Expression von Genen, während der  $\beta$ -Östrogenrezeptor die Expression vieler Gene hemmt. Das Bindungsverhalten der beiden Rezeptorsubtypen weist divergente Struktur-Wirkungsbeziehungen auf. Estradiol beispielsweise besitzt zu beiden Rezeptorsubtypen die gleiche Affinität. Das Phytoestrogen Genistein weist dagegen eine 5-fach höhere Bindungsaffinität zu dem  $\beta$ -Rezeptor auf [44].

Der genaue Einfluss der übermäßig exprimierten Östrogenrezeptoren auf das Desmoidwachstum ist bisher nicht geklärt.

### **1.3.3. Physikalische Einflussgrößen**

Traumata und operative Eingriffe werden als physikalische Risikofaktoren für das Entstehen desmoidaler Tumore angegeben. Die Häufigkeit der Traumaanamnese schwankt zwischen 28 und 63%, wobei das Intervall zwischen Trauma und Diagnosestellung ca. 2 Jahre beträgt. Des Weiteren treten insbesondere nach Ileocolektomie beim Gardner-Syndrom oder bei der FAP Desmoide auf [50].

### **1.4. Rezidivrisiko**

Nach erfolgter Resektion liegt das 5-Jahres-Rezidivrisiko kumulativ, also für alle Lokalisationen zusammengenommen, in neueren Studien bei etwa 17-30% [3,26,36,41,43,59]. Die Rezidivzeit liegt zwischen 3 Monaten und bis zu 12 Jahren (Median 15-18 Monaten) [36,43].

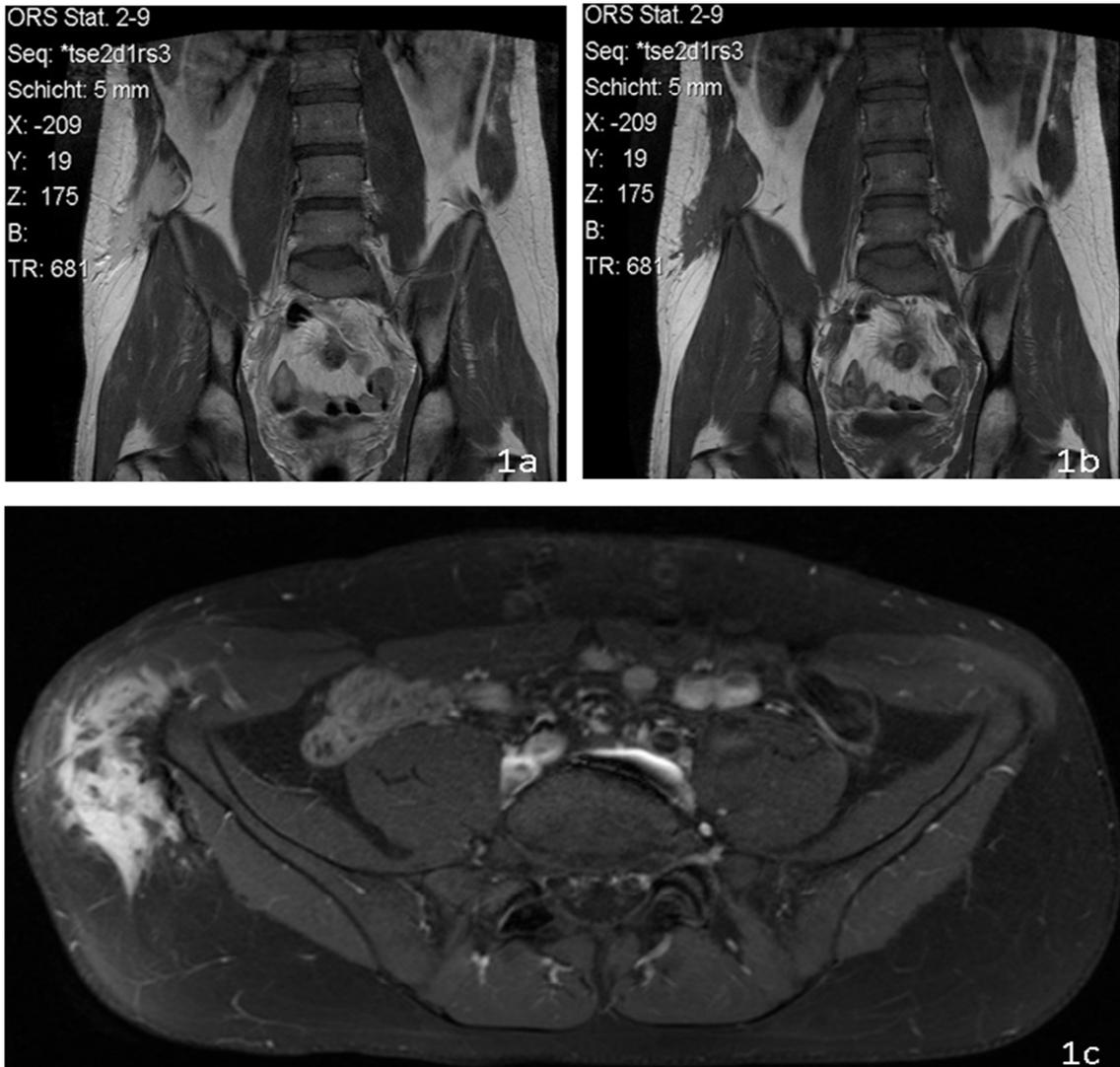
Es wurde versucht Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven zu identifizieren. Die Patienten wurden anhand folgender Kriterien unterteilt: Alter bei Erstmanifestation, Lage und Größe des Tumors, auswärtig erfolgten Vorbehandlungen. Es zeigen sich Tendenzen hinsichtlich eines erhöhten Rezidivrisikos bei Extremitätenlage, einer Größe von über 7 cm [57] und bei auswärtig vorbehandelten Tumoren [26,59]. Das Alter des Patienten bei Erstmanifestation scheint einen entscheidenden prognostischen Faktor darzustellen. Insbesondere jüngere Patienten (unter 37 Jahre) neigen in diversen Studien zu höheren Rezidivraten [55,57,59]. Auch bei Extremitätenlage zeigen sich erhöhte Rezidivraten (38–64,5%) [3,26,54,57], hier vor allem bei Lokalisation an der

unteren Extremität (10-Jahres-Rezidivquote 73% [26]). Allerdings konnten diese Ergebnisse oft nicht, oder nur teilweise, validiert werden. Ein neuer Risikofaktor hinsichtlich des Rezidivrisikos scheint die Mutation S45F im CTNNB1-Gen zu sein. Sie tritt in 28-45% der Fälle auf und ist mit einem niedrigeren  $\beta$ -Catenin-Spiegel als bei anderen Mutationen assoziiert. Zudem zeigt sich eine signifikant erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit [35]. Die Validität dieses Risikofaktors muss allerdings noch in weiteren Studien bestätigt werden.

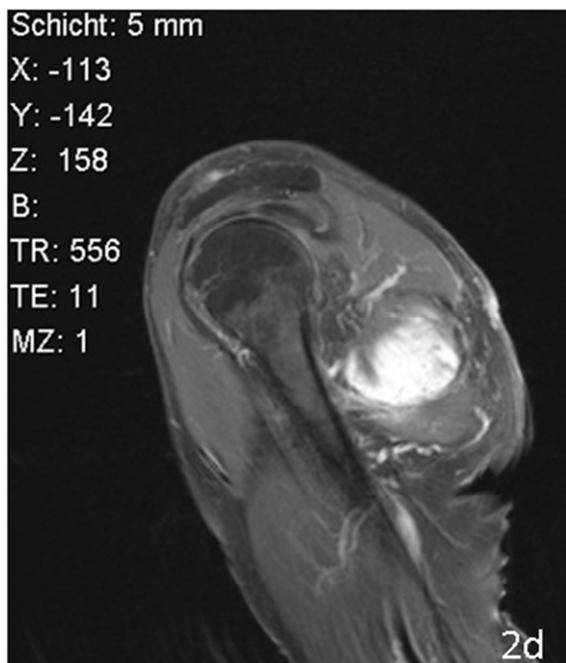
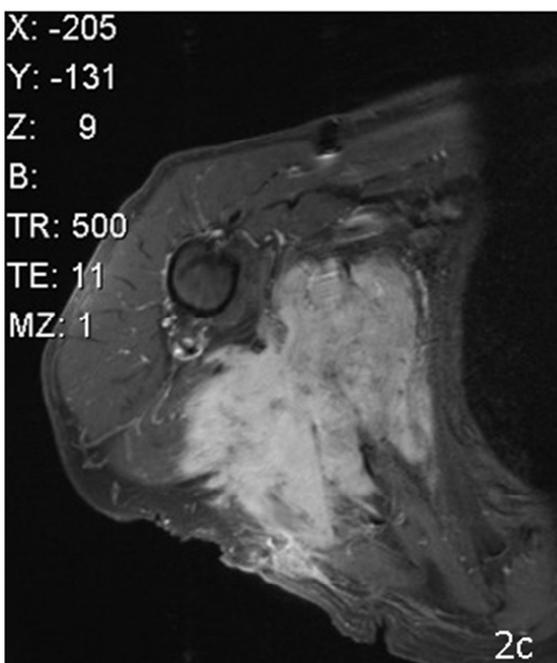
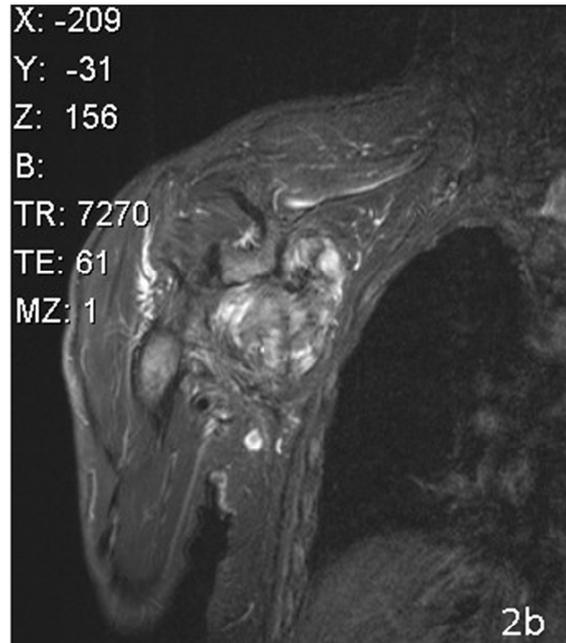
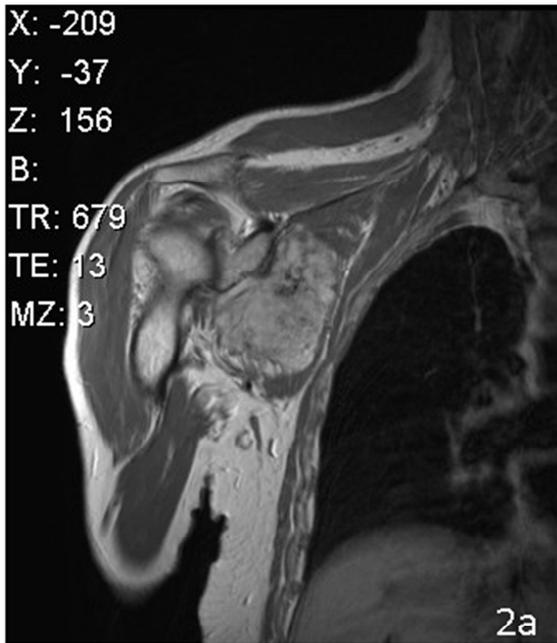
### **1.5. Diagnostik**

In der Diagnostik stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) die Methode der Wahl dar. Sie ermöglicht sowohl eine präzise Ausdehnungs- und Größenbestimmung des Tumors, als auch die Abgrenzung zu benachbarten Strukturen und ist wertvoll bei der Beurteilung von Rezidiven. Das Desmoid zeigt ein unspezifisches Signal in der T1- und der T2-Wichtung. Es können sich fibröse Stränge ausbilden, die in Richtung Haut wachsen und dort zu kutanen Einziehungen führen. Die Tumormatrix zeigt ein sofortiges Enhancement nach Kontrastmittelinjektion bei T2-gewichteten Bildern; diese Areale werden als Wachstumszonen erachtet. Daneben existieren in mindestens 86% der Fälle Zonen, die weder in T1- noch in T2-gewichteten Darstellungen eine Kontrastmittelanreicherung aufweisen. Zeigt sich also in der Magnetresonanztomographie eine Läsion, die lokal entsteht, infiltrativ wächst, sich über mehrere Kompartimente ausbreitet und große hypointense Areale ohne

sichtbare Nekrosen beinhaltet, handelt es sich vermutlich um ein Desmoid. Diese Kriterien lassen ein Desmoid differentialdiagnostisch von einem Sarkom abgrenzen [33]. In den Abbildungen 2-4 werden typische Befunden unseres Patientenkollektivs dargestellt.



**Abbildung 3** Die Bilder 1a) und b) zeigen ein Desmoid mit Lokalisation am Becken in T1 bzw. T2-Wichtung in der Koronarebene. Das Signal ist unspezifisch. Es zeigen sich deutlich fibröse Stränge welche in Richtung Haut wachsen. Bild 1c) zeigt denselben Tumor in der Transversalebene T1-gewichtet mit deutlichem Kontrastmittelenhancement und auch hypointensen Arealen.



**Abbildung 4** Die Abbildungen 2a) und b) zeigen wieder ein Desmoid in der Frontalebene mit unspezifischem Signal in T1- und T2-Wichtung. In 2c) (T2-gewichtet) ist gut zu erkennen, dass sich der Tumor über mehrere Kompartimente ausbreitet. Die Aufnahme 2d) zeigt wiederum ein T1-gewichtetes Bild mit Kontrastmittelanreicherung.



**Abbildung 5** Bilder 3a-d) zeigen ein unterhalb des rechten Knies befindliches Desmoid in T1-Wichtung. In den Bildern nach Kontrastmittelgabe (a, b und d) kann man gut die inhomogene Anreicherung erkennen.

## **1.6. Therapie**

Ein einheitliches Behandlungsschema oder ein allgemein akzeptierter Behandlungsstandard desmoidaler Tumore wurde bisher nicht festgelegt. Lev et al. schlagen einen unverbindlichen Therapiebaum vor (Abbildung 3) [36]. Die Therapie der ersten Wahl ist meist die Operation. Bei inoperablen Tumoren oder rezidivierenden extra-abdominellen Desmoiden werden die Tumore im Allgemeinen bestrahlt. Die medikamentöse Behandlung der aggressiven Fibromatose findet vor allem bei wiederholten Rezidiven oder bei irresektabler, intra-abdomineller Lage als experimenteller Therapieversuch ihren Einsatz.

### **1.6.1. Chirurgie**

Die anatomische Lage des Tumors definiert die möglichen therapeutischen Optionen. Kriterien für die Indikation zur operativen Entfernung sind fehlende Infiltration von Gefäßen und Nerven sowie ein gutes funktionelles Outcome nach erfolgter Resektion. Amputationen sind sehr selten notwendig und werden nur bei dysfunktionalen Extremitäten oder anderen, tumorinduzierten Komplikationen angewandt.

Der prognostische Wert von mikroskopisch tumorpositiven Resektionsrändern ist noch ungeklärt. Die Studien hierzu sind kontrovers, einige zeigen einen deutlichen Anstieg des Rezidivrisikos bei mikroskopisch positiven Resektionsrand [3,45,59], andere Studien konnten keinen Unterschied im Outcome bei R1-Resektionsstatus nachweisen [26,43,54,57]. Ein mikroskopisch positiver Resektionsrand führt also nicht

zwingendermaßen zu einem Rezidiv. Ein makroskopisch positiver Resektionsrand (R2) könnte allerdings eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit bedingen [57]. Sind entstellende oder extensive Operationen notwendig, um einen histologisch tumorfreien Resektionsrand mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erhalten, wird im Allgemeinen, um die Organfunktion und Lebensqualität des Patienten zu erhalten, darauf verzichtet [42].

### **1.6.2. Radiotherapie**

Die Radiotherapie findet ihren Einsatz in der adjuvanten Therapie. Ob dabei grundsätzlich eine Kombinationstherapie zu empfehlen ist oder nur bei Tumoren, welche nicht gänzlich aus dem Körper entfernt werden können, ist umstritten. Bei Desmoiden, die nur unter Funktionsverlust oder Amputation der entsprechenden Körperpartie reseziert werden könnten, wird eine alleinige oder eine neoadjuvante Bestrahlung in Betracht gezogen. Ziel der Bestrahlung ist es das Tumorwachstum aufzuhalten oder eine partielle und bestenfalls komplette Remission zu erreichen. Ein schneller Therapieerfolg ist nicht zu erwarten. Bis es zu einer vollkommenen Rückbildung der Tumormasse kommt kann es bis zu 51 Monaten dauern [42]. Der Erfolg der Therapie zeigt sich meistens nach etwa einem Jahr [42]. Die etablierte Strahlendosis liegt zwischen 50-60 Gray, das Bestrahlungsfeld wird 5cm in das gesunde Gewebe geplant [45].

In einer Metaanalyse von 22 Studien durch Nyuttens et al. [45] konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsmodalitäten beobachtet werden. In der Gruppe, die nur einer chirurgischen Therapie unterzogen wurde, lag die Erfolgsquote bei insgesamt 61%, bei zusätzlicher Bestrahlung waren 75% für den jeweiligen Beobachtungszeitraum (Median 2-10 Jahre) rezidivfrei. Bei Patienten, die einer alleinigen Radiotherapie unterzogen wurden stabilisierte sich das Desmoid sogar in 78% der Fälle [45].

In 3 großen, monozentrischen Studien konnte der postulierte Effekt einer adjuvanten Strahlentherapie nicht bestätigt werden [24,26,43]. Die adjuvante Strahlentherapie bleibt demnach umstritten, kann aber mit einiger Berechtigung zumindest bei tumorpositivem Resektionsrand oder auf Patientenwunsch eingesetzt werden. Mit der alleinigen Strahlentherapie wird meist nur eine Stabilisierung des Tumorwachstums erreicht. Remissionen sind dagegen seltener zu erwarten [56,59]. Daher wird sie als erste Therapieoption nur bei irresektablen Tumoren eingesetzt.

### **1.6.3. Medikamentöse Therapie**

Bei Patienten, die unter der aggressiven Fibromatose leiden und nicht mit einer Operation und/oder Bestrahlung erfolgreich behandelt werden können, kommen eine Vielzahl von Medikamenten zum Einsatz. Darunter sind Hormone, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Interferone, zytotoxische Chemotherapeutika und ein

Tyrosinkinaseinhibitor (Imatinib). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem geringen Einsatz von Medikamenten existieren nur kleinere Studien und Fallberichte.

In der Auswahl der Medikamente spielt das Nebenwirkungsspektrum eine entscheidende Rolle. Generell werden zunächst nebenwirkungsärmere Medikamente wie Hormone und NSAR, einzeln oder in Kombination, eingesetzt. Auf zytotoxische Chemotherapeutika sollte erst in zweiter Linie zurückgegriffen werden. Interferone und Imatinib sind bei der Therapie der aggressiven Fibromatose noch wenig erforscht und sollten nur in Rahmen von Studien eingesetzt werden. Ein verbindliches Therapieschema existiert nicht.

#### **1.6.3.1. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)**

Der Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika beruht auf einer Zufallsbeobachtung bei einem Patienten mit einem rezidivierenden, sternalen Desmoid. Dabei kam es unter Indomethazin-Behandlung, aufgrund einer strahleninduzierten Perikarditis zu einer vollständigen Remission des Desmoids [72].

Nichtsteroidalen Antirheumatika inhibieren die Cyclooxygenase (COX) der Prostaglandin G/H-Synthase und somit die Biosynthese der Prostaglandine [71]. Dabei werden die Cyclooxygenase 1 und 2 unterschieden. Die COX 1 wird kontinuierlich in vielen Gewebearten exprimiert und spielt eine zentrale Rolle in der Thrombozytenaggregation und der Magensäureproduktion. Die COX 2 wird ständig in der Niere und im Gehirn produziert. Zusätzlich wird ihre Expression in verschiedenen

Gewebe bei Entzündungen, während der Wundheilung und beim Wachstum von Neoplasien induziert. Ibuprofen, Sulindac und Indomethazin inhibieren COX-1 und COX-2 in gleichem Ausmaß [67]. Sogenannte Coxibe sind selektive COX-2 Inhibitoren [74].

Randomisierte klinische Studien bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) zeigen, dass sowohl Sulindac [24] als auch der selektive COX-2-Inhibitor Celecoxib [62] effektiv das Wachstum von adenomatösen Polypen hemmen und eine Regression von existierenden Polypen herbeiführen.

In experimentellen Studien stimulieren NSAR die Apoptose und inhibieren die Angiogenese. Wie weiter oben ausgeführt ist der APC-Komplex und mit ihm der  $\beta$ -Catenin-Signalweg in der Entstehung der Desmoide wie bei der familiäre adenomatösen Polyposis entscheidend beeinflusst. Durch die Inaktivierung beider Allele des APC-Gens kommt es zu einer Suppression der Apoptose. In vitro stellen nichtselektive und selektive NSARs die Fähigkeit zur Apoptose in APC-defizienten Zellen wieder her [67].

Es gibt zudem Hinweise, dass selektive COX-2-Inhibitoren die Angiogenese hemmen [69]. So bleibt der exakte Mechanismus der NSAR-Wirkung unklar. Entweder stellen sie die Fähigkeit der Zellen bei APC-Defizienz zur Apoptose wieder her oder sie blockieren die überexprimierte COX-2 und fördern so die Apoptose und/oder hemmen die Angiogenese. Auch ein Zusammenspiel der Wirkungsmechanismen ist denkbar.

Verschiedene NSARs wie Indomethazin und Sulindac wurden bislang eingesetzt und führten zu partiellen und kompletten Remissionen von Desmoiden. NSARs wurden

dabei entweder alleine oder in Kombination mit hormonellen Substanzen wie Tamoxifen getestet. Die größte Studie hierzu beschreibt 14 Patienten, die mit Sulindac (300 mg/d) behandelt wurden. Es zeigte sich hierbei eine Ansprechrate von 57% (eine komplette Remission, sieben partielle Remissionen) mit einer Ansprechzeit von durchschnittlich 24 Monaten [70].

### **1.6.3.2. Hormontherapie**

Die Grundlage für die Behandlung mit antiöstrogenen Hormonen bildet zum einen die bereits erwähnte Expression von  $\beta$ -Östrogenrezeptoren in Desmoiden. Zum anderen die weibliche Prädisposition für den Tumor sowie das unterschiedliche Wachstumsverhalten der Desmoide während der Schwangerschaft, Menstruation und in der Menopause. Neben den zumeist eingesetzten, selektiven Östrogenrezeptormodulatoren Tamoxifen und Toremifen kamen Progesteron, Aromatase-Inhibitoren und Analoga des Gonadotropin-Releasing-Hormons zum Einsatz. Einige „Single-arm trials“ und Fallstudien dokumentierten sowohl eine Stabilisation als auch eine Remission der Desmoide nach alleiniger Hormontherapie oder in Kombination mit anderen, nicht zytotoxischen Therapeutika.

Tamoxifen wurde von Lev et al. 2007 bei 13 Patienten (7 männlich, 6 weiblich) mit einer Dosierung von 20 bis 80 mg/ Tag ohne andere Therapiemaßnahmen eingesetzt. Die Mehrzahl der Desmoide war dabei intra-abdominell gelegen (53,8%). Hierbei

gingen 10 Desmoide (77%) in eine partielle Remission (> 50% der ursprünglichen Tumormasse) [36].

Bei Brooks et al. in einer Studie von 1992 wurde Toremifen als alternatives Triphenylethylen zu Tamoxifen eingesetzt. Insgesamt wurden 20 Patienten behandelt, davon waren 75% weiblich und 75% der Tumore waren abdominell lokalisiert. In der First-Line Therapie lag die Ansprechrate bei 50% (12 Patienten, davon 1 komplette und 5 partielle Remissionen, zusätzlich stabilisierten sich 5 Desmoide). Bei weiteren 6 Patienten, die Toremifen als Second-line Therapie erhielten lag die Erfolgsquote bei 33,3% (2 partielle Remissionen, zusätzlich stabilisierte sich ein Desmoid) [8].

In einer zusammenfassenden Metaanalyse von 2011 zeigte sich eine Ansprechrate von 51% bei 168 Patienten [6]. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Agenzien, auch die Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika zeigte keinen Vorteil. Allein bei Tamoxifen-resistenten Desmoiden könnte der Einsatz von Toremifen einen Nutzen bringen [6].

Der Einsatz von selektiven Östrogenrezeptormodulatoren scheint demnach durchaus sinnvoll zu sein, erhält aber im klinischen Alltag wenig Aufmerksamkeit, so dass der Erfolg dieses Therapiezweiges bislang nicht endgültig evaluiert werden kann.

### **1.6.3.3. Zytotoxische Chemotherapeutika**

Der Einsatz von zytotoxischen Chemotherapeutika geht auf Behandlungsversuche von Desmoiden im Bereich des Kopfes und Nackens bei pädiatrischen Patienten zurück. Die

behandelnden Ärzte waren aufgrund des Risikos Strahlenschäden zu provozieren zögerlich beim Einsatz von Radiotherapie [32]. Die zytotoxischen Chemotherapeutika wurden in Kombination verabreicht. Die am häufigsten eingesetzten Schemata basieren auf dem Einsatz von Doxorubicin (mit Dacarbazine oder mit Cyclophosphamid und Vincristin), Aktinomycin-D oder Methotrexat zusammen mit einem Vinkaalkaloid. Die doxorubicinbasierte Chemotherapie zeigte sich mit Ansprechraten von 37-100% effektiv [32]. Ein Wachstumsstopp oder eine Remission des Tumors wurde in den Studien als Therapieerfolg gewertet. Die Dosis variierte zwischen 60 und 90 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus [32]. Diese Kombination hat jedoch eine beachtliche akute und subakute, vor allem kardiale Toxizität [7]. Um dies zu vermeiden wurde in einigen Fällen die Doxorubicingabe gestoppt und durch Carboplatin ersetzt, sobald eine kumulative Dosis von 400-500 mg/m<sup>2</sup> erreicht war [39]. Eine Alternative zur Doxorubicin-basierten Chemotherapie mit vergleichbaren Resultaten stellt das VAC-Regime (Vincristin, Aktinomycin-D, Cyclophosphamid) dar [32]. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen dieses Regimes sind Sterilität und Kanzerogenität [32]. Besonders bei langwieriger Behandlung von jüngeren Patienten sollte dies beachtet werden. Eine Low-Dose-Chemotherapie mit wöchentlicher Methotrexat- und Vinblastingabe bietet eine Alternative mit geringerer Toxizität und hat sich mittlerweile unter den chemotherapeutischen Schemata durchgesetzt. Dies gilt vor allem für pädiatrische Patienten und jüngere Patienten im gebärfähigen Alter, bei denen die Behandlung über einen langen Zeitraum angewendet werden muss. Mögliche Nebenwirkungen sind Myelotoxizität, Hepatotoxizität [2] und Neurotoxizität

[66]. Sie können vermindert werden, wenn man das Applikationsintervall von 7 auf 10 Tage verlängert [2]. Die Neurotoxizität kann durch die Substitution von Vinblastin durch Vinorelbin reduziert werden [66].

In einer Phase II Studie von Azzarelli et al. [2] wurde bei einem Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 27 Jahren (56,7% weiblich) bei 12 von 30 Patienten durch den chemotherapeutischen Ansatz mit einer wöchentlichen Administration von Methotrexat ( $30 \text{ mg/m}^2$ ) und Vinblastin ( $5 \text{ mg/m}^2$ ) für ein Jahr eine partielle Remission erreicht. Bei den übrigen Patienten kam es zu einer Stabilisierung des Tumors. Nach Beendigung der Niedrig-Dosis Chemotherapie konnte eine 5-Jahres-Rezidivquote im Sinne eines erneuten Tumorwachstums von 33% beobachtet werden [2]. In einer weiteren pädiatrischen Phase II Studie bei gleicher Medikamentendosierung über 26 Wochen wurde bei 8 von 26 Patienten (Altersmedian 120,7 Monate) eine Remission des Tumors erreicht (1 komplett, 4 partiell, 3 geringfügig) und bei 10 Patienten eine Stabilisation. 8 Desmoide zeigten noch während und 10 nach Beendigung der Therapie einen Größenzuwachs, so dass hier eine 3-Jahres-Progressionsrate von 66,5% verzeichnet wurde. Es kam im Verlauf der Studie bei 18 Kindern zu erheblichen Nebenwirkungen, wodurch die Medikamentengabe verzögert oder dosisreduziert weitergeführt werden musste. Dabei stand die Neutropenie im Vordergrund [58].

In einer 2012 erschienen Studie zeigte sich besonders Anthrazyklin beinhaltende Therapieregime erfolgreich. Hier konnte eine Tumorregression in 54% der Fälle beobachtet werden im Vergleich zu 12% bei den Therapieregimen ohne Anthrazyklin

( $p = 0,0011$ ). Allerdings zeigte sich kein Unterschied im progressionsfreien Überleben [23].

Insgesamt werden die Ansprechraten der Chemotherapie in der Literatur mit einem Median von 50% angegeben und reichen von 17% bis 100% [32]. Bis sich der Erfolg der Therapie einstellt, kann es lange dauern. Dies könnte an der einzigartigen Histologie dieser Erkrankung liegen, die durch reichlich vorhandenes Kollagen und einem nur geringen zellulären Anteil mit geringer Mitoserate gekennzeichnet ist. Damit ist zu erklären, dass sich in einer Reihe von Untersuchungen für mehrere Monate kein Ansprechen auf die zytotoxische Chemotherapie zeigte [32]. Die Behandlungsdauer sollte mindestens 20 Wochen betragen [49]. Sie kann weitergeführt werden, sofern sie gut toleriert wird [58].

#### **1.6.3.4. Interferon**

Interferone (IFN) können in 2 Hauptklassen unterteilt werden. Typ 1 Interferone, zu denen IFN  $\alpha$  und  $\beta$  gehören, aktivieren den IFN  $\alpha$ -Rezeptor und induzieren einen antiviralen und antiproliferativen Effekt. Typ 2 IFN, zu denen IFN  $\gamma$  gehört, aktivieren den IFN  $\gamma$ -Rezeptor und besitzen eine starke immunmodulatorische Aktivität, wie die Aktivierung und Rekrutierung von Mediatoren des Immunsystems [51].

Im Mausmodell wird dem Typ 1 Interferonen ein antikanzergener Effekt zugeschrieben [15]. Auch IFN  $\gamma$  hat einen antikanzerogenen Effekt, zeigt aber bei

einigen Tumorentitäten, vor allem beim Medulloblastom, eine fördernde Wirkung auf die Tumorgenese [38].

Bei der aggressiven Fibromatose konnte eine vermehrte Transkription der Interferon-Responder-Gene nachgewiesen werden [14]. Dies bildet den theoretischen Hintergrund für den Einsatz von Interferonen in der Fibromatose-therapie.

Die klinische Erfahrung ist allerdings, im Vergleich mit der hormonellen Manipulation oder dem Einsatz zytotoxischer Chemotherapeutika, gering. In den meisten Studien wurde IFN  $\alpha$  eingesetzt, während zu IFN  $\gamma$  nur Fallstudien existieren. Bei in der Literatur insgesamt 11 mit Interferon behandelten Patienten kam es in 6 Fällen zur Remission (3 davon komplett). Bei den verbleibenden 5 Patienten stabilisierte sich die Erkrankung über einen Zeitraum von 6 bis zu 53 Monaten [27,32,53]. Ein Fallbericht zum Einsatz von pegyliertem Interferon  $\alpha$ 2b beschreibt eine radiologisch nachgewiesene Stabilisierung der Tumormasse und eine klinische Besserung [61].

Die Wirksamkeit der Interferone wird allerdings zunehmend angezweifelt. In einer *in vivo* Studie an Mäusen konnte eine verminderte Prävalenz der aggressiven Fibromatose bei IFN  $\alpha$ -negativen Mäusen nachgewiesen werden. In derselben Studie wurde *in vitro* der antiproliferative Effekt auf einen Teil der Tumorzellen nachgewiesen. Bei den restlichen Tumorzellen, die von den Autoren als mögliche tumorinitiierende Zellen betrachtet werden, zeigte sich jedoch keine Wirkung [65]. Aufgrund dieser Erkenntnisse und der geringen Patientenzahl sollte der Einsatz von Interferon in der Desmoidtherapie nur in Ausnahmefällen erfolgen.

### 1.6.3.5. Imatinib

Imatinib ist ein selektiver Inhibitor der potentiell onkogenen, intrazellulären Tyrosinkinase KIT (Stammzellfaktorrezeptor), ABL (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1), ARG (ABL-related gene product), CSF-1R (colony-stimulating factor-1 receptor) und PDGF-Rezeptor A/B (Platelet-derived growth factor) [9,16,19,28]. Es ist ein kompetitiver Antagonist der Adenosintriphosphatbindungsstelle und blockiert den Transport von Phosphatgruppen der Tyrosinkinase auf deren Substrate. Dies verursacht eine Unterbrechung der Signalkaskade, die letztlich zur Zellproliferation führt [28]. Imatinib wird erfolgreich in der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie [18] und bei gastrointestinalen Stromatumoren [13] eingesetzt. Beide Erkrankungen sind charakterisiert durch spezifische molekulare Defekte, die als Zielstrukturen für Imatinib dienen [20].

Bei der aggressiven Fibromatose wurden bislang noch keine spezifischen Defekte der Tyrosinkinase identifiziert. KIT und PDGF-Rezeptor A werden in Desmoiden nicht oder nur in geringem Maße exprimiert und es zeigt sich auch kein Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg und ihrem Vorkommen. PDGF-B-Rezeptoren sind auf den Tumorzellen in vergleichbarer Anzahl zu normalen Fibroblasten exprimiert. Sie sind nur zu einem kleinen Teil phosphoryliert, zeigen also nur ein geringes Aktivitätsniveau. Jedoch scheinen die Plasmalevel von PDGF AA und PDGF BB bei Patienten mit Desmoiden erhöht zu sein. In der Studie von Heinrich et al. korrelierte ein hoher PDGF BB-Plasmaspiegel invers mit dem Zeitraum bis zum Therapieversagen bei Desmoiden [30].

Imatinib inhibiert zudem den WNT/ $\beta$ -Catenin-Signalweg in humanen Kolonkarzinomen und Schilddrüsenkarzinomen [64], es konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen der Imatinibtherapie und einer Abweichung in diesem Signalweg nachgewiesen werden [30].

Obwohl man den genauen Wirkungsmechanismus von Imatinib in Desmoiden nicht kennt, zeigen sich positive Effekte. Bei den ersten beiden Patienten die mit Imatinib behandelt wurden, beobachtete man radiologisch und klinisch eine Regression der multimodal vorbehandelten Tumore [40]. In zwei folgenden Studien wurden 39 multimodal vorbehandelte Patienten mit einer Tagesdosis von 800mg Imatinib therapiert. Bei 5 Patienten (12,8%) kam zu einer partiellen Rückbildung der Tumormasse und bei 12 Patienten (30,8%) zeigte sich kein weiteres Wachstum [29,30]. Eine prospektive, multizentrische Phase II- Studie der "Sarcoma Alliance for Research through Collaboration" (SARC) zeigt ebenfalls einen möglichen Nutzen der Imatinibgabe bei einem 1-Jahres-progressionsfreien Überleben von 66%. Zu einer Reduktion der Tumormasse kam es nur in 3 von 51 Fällen (6%) [12]. In einer weiteren Phase II Studie der „French Sarcoma Group“ konnte ein 1-Jahres-progressionsfreies Überleben von 67% beobachtet werden. Bei 4 von 35 Patienten (12%) konnte eine Regression der Tumormasse dokumentiert werden [48].

Somit bleibt die Imatinibgabe eine Therapieoption bei inoperablen oder multimodal vorbehandelten Patienten.

#### **1.6.4. Morbidität der Behandlung**

Komplikationen, die bei beiden Haupttherapieformen, also der Resektion und der Bestrahlung, auftreten können sind bisher wenig untersucht. In einer Studie von Goy et al. [25] wurden sie unterteilt in:

- milde Komplikationen wie Ödeme, Schmerzen, Parästhesien, Schwäche und Einsteifung,
- moderate Schädigungen, die einen plastisch chirurgischen Eingriff nötig machen und
- schwere Komplikationen (Majoramputation oberhalb des Knies und Invalidität des Patienten).

Bei dem Vergleich der Kombination von Operation und Bestrahlung mit der alleinigen operativen Therapie traten milde (36% vs. 20%) und moderate (9% vs. 7%) Komplikationen bei der Kombinationstherapie häufiger auf [45]. Amputation und Invalidität traten nur bei chirurgischer Therapie auf (4%). Strahleninduzierte, maligne Sekundärtumore sind eine Rarität, dokumentiert wurden die Entstehung eines mandibularen Osteosarkoms und eines uterinen Adenosarkoms [45].

#### **1.6.5. Limitationen**

Limitierend für alle Studien ist die Tatsache, dass sowohl eine Stabilisierung als auch eine Remission im spontanen Verlauf der Erkrankung beobachtet werden können [4,57].

Rock et al. stellte, meist auf Patientenwunsch, die Behandlung von 68 vorbehandelten Desmoiden ein. In 97,1% der Fälle, also bei 66 Patienten, stabilisierte oder verkleinerte sich das Desmoid im Verlauf. Bei einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 6,8 Jahren klagten einige der Erkrankten über leichte Schmerzen, die sich mit Analgetika erfolgreich behandeln ließen [55]. Aufgrund dieser Beobachtung muss die Erfolgsquote der oben genannten Therapieansätze immer kritisch betrachtet werden. Es ist letztlich nicht sicher zu differenzieren, ob das eingesetzte Medikament bzw. die gewählte Therapie den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst hat, oder ob auch ohne Therapie eine Regression oder Stabilisierung der Tumormasse eingetreten wäre.

### **1.7. Datenlage**

Entsprechend der präferentiellen Therapie mittels Resektion bzw. Radiatio sollen im Folgenden eine Auswahl einiger großer Studien kurz dargestellt werden.

Es existieren insgesamt 5 retrospektive Studien, welche über 100 Patienten einschließen und bezüglich Alter (Median zwischen 29 und 36 Jahren) und Geschlecht (Ø66% weiblich; 57–76%) vergleichbar sind und welche die unterschiedlichen Therapiegruppen genau differenzieren [3,26,36,43,59]. Sie stammen aus 4 Instituten: Dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York (Merchant et al.) [43]; dem Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori, Mailand, Italy (Gronchi et al.) [26]; dem Anderson Cancer Center, Houston, Texas, (Ballo et al., Lev et

al.) [3,36] und dem General Hospital, Harvard University Medical School, Boston, Massachusetts (Spear et al.) [59].

Unterschiede, und damit auch mögliche Bias innerhalb dieser Studien stellen zum einen der unterschiedliche Anteil an Patienten mit auswärtig vorbehandelten Desmoiden, unterschiedlichen Tumorlokalisation (2 Studien enthalten Patienten mit intra-abdomineller Tumorlokalisation [3,36]) und die unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten dar. Generell wurde in allen Zentren versucht, den Tumor primär chirurgisch zu entfernen. Als adjuvante oder zum Teil alternative Maßnahme wurde zumeist die Radiotherapie eingesetzt. Pharmaka wurden speziell in der aktuellsten Studie von Lev et al. mit einbezogen, hier wurden 52 Patienten vor allem unter dem Einsatz von Doxorubicin und Tamoxifen medikamentös behandelt, davon 18 Patienten adjuvant, 29 Patienten rein medikamentös und 5 mit einer kombinierten Radiochemotherapie [36]. Alle anderen Patientenkollektive wurden nicht, oder nur zu einem geringen Anteil, einer medikamentösen (Zusatz-) Therapie unterzogen.

Insgesamt wurden in diesen 5 Studien 793 Patienten behandelt, das 5-Jahres-Rezidivrisiko betrug im Median 26% (20-30%) [3,26,36,43,59].

|                                 | Spear 1998<br>(Boston) | Merchant<br>1999<br>(New York) | Ballo 1999<br>(Houston) | Gronchi 2003<br>(Mailand) | Lev 2007<br>(Houston) |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Patientenzahl<br>(davon primär) | 107<br>(56)            | 105<br>(105)                   | 189<br>(85)             | 203<br>(128)              | 189<br>(140)          |
| Frauenanteil                    | 65%                    | 74%                            | 57%                     | 76%                       | 61%                   |
| Alter in Jahren                 | Ø 31,6                 | Median 35                      | Median 29               | Median 35                 | Median 35             |
| 5-Jahres-<br>Rezidivfreiheit    | <b>74%</b>             | <b>75%</b>                     | <b>70%</b>              | <b>73%</b>                | <b>80%</b>            |
| Follow-up in<br>Monaten         | ?                      | 49                             | 133                     | 135                       | 63                    |

**Tabelle 1** Der Anteil an primär behandelten Tumoren liegt zwischen 45% (Ballo) und 100% (Merchant). Die Patientenkollektive von Ballo und Lev beinhalten intra-abdominelle Tumorlokalisationen (9 bzw. 47), dies schlägt sich aber nicht in der Kontrollrate nieder. Das Follow-up bei Spear wird nicht für die Gesamtpopulation angegeben. In den Subgruppen ist es meist aber länger als 5 Jahre und mindestens über 12 Monate.

### 1.7.1. Chirurgie

Betrachtet man die operativ erreichten Resultate der verschiedenen Institute (einschließlich der Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten) scheint mit unterschiedlicher Radikalität vorgegangen worden zu sein. Während bei Spear et al. der Anteil an tumorpositiven Resektionsrändern überwiegt [59], bilden bei allen anderen Patientenkollektiven die R0-resezierten Tumore den Hauptanteil [3,26,36,43]. Dabei sticht besonders die Studie von Gronchi et al. hervor, in der 2/3 der Patienten R0 klassifiziert wurden [26]. Wie in Tabelle 2 ersichtlich brachte die erhöhte operative

Radikalität keinen deutlichen Vorteil bei der 5-Jahres-Rezidivfreiheit. Über funktionelle Einschränkungen der Patienten nach der Therapie wird in keiner der Studien berichtet. Insgesamt wurden zusammengenommen 524 Patienten ausschließlich chirurgisch behandelt, die 5-Jahres-Rezidivfreiheit lag hier bei 72% (62-83%) [3,26,36,43,59]. Bei primärer Tumormanifestation war umgekehrt also die Rezidivrate relativ gering (20-23%) [26,43,59]. Es bestand scheinbar auch kein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen R0- und R1/2-resezierten Desmoiden [26,43]. Im Rezidivfall war ein erneutes Tumorwachstum nach Therapie deutlich häufiger zu beobachten (35-53%) [26,59]. Gronchi et al. wiesen in dieser Subgruppe einen Trend hinsichtlich einer geringeren Rezidivquote bei tumornegativem Resektionsrand nach (R0: 35%, R1: 53%;  $p = 0,17$ ). In den Studien von Spear und Ballo, die Primärtumore und Rezidive zusammenfassen, konnte jeweils ein signifikanter Vorteil in der Rezidivfreiheit bei Erreichen einer R0-Situation gesehen werden (siehe Tabelle 2).

Die alleinige chirurgische Therapie ist nach den Ergebnissen der hier untersuchten Studien vor allem für Patienten mit Primärtumoren geeignet. Die Rolle eines tumornegativen Resektionsrandes kann nicht eindeutig geklärt werden. Sie ist möglicherweise abhängig davon, ob es sich um ein Rezidiv oder einen Primärtumor handelt.

|   | Spear 1998<br>(Boston) *         | Merchant 1999<br>(New York)    | Ballo 1999<br>(Houston)                | Gronchi<br>2003<br>(Mailand) | Lev 2007<br>(Houston)**            |
|---|----------------------------------|--------------------------------|--|------------------------------|------------------------------------|
| Patientenzahl<br>(davon primär)                 | 107<br>(56)                      | 105<br>(105)                   | 189<br>(85)                            | 203<br>(128)                 | 189<br>(140)                       |
| Follow-up in<br>Monaten                         | ?                                | 49                             | 133                                    | 135                          | 63                                 |
| Tumorfreier<br>Resektionsrand                   | 29<br>(31,5%)                    | 58<br>(55,2%)                  | 91<br>(54,2%)                          | 146<br>(71,9%)               | 77<br>(53,1%)                      |
| Tumorpositiver<br>Resektionsrand                | R1: 24 (35,6%)<br>R2: 26 (32,9%) | R1: 45 (42,9%)<br>R2: 2 (1,9%) | R1: 73 (43,4%)<br>R2: 4 (2,4%)         | 57 (28,1%)                   | R1: 53 (36,6%)<br>R2: 15 (10,3%)   |
| Alleinige OP<br>(Rezidivfreiheit)               | 51<br><b>(71%)</b>               | 74<br><b>(77%)</b>             | 122<br><b>(65%)</b>                    | 163<br><b>(72%)</b> (5J)     | 93<br><b>(83%)</b>                 |
| Adjuvante<br>Radiotherapie<br>(Rezidivfreiheit) | 41<br><b>(73%)</b>               | 31<br><b>(77%)</b>             | 46<br><b>(78%)</b>                     | 40<br><b>(78%)</b> (5J)      | 35<br><b>(91%)</b>                 |
| Alleinige<br>Radiotherapie<br>(Rezidivfreiheit) | 15<br><b>(93%;</b> alle S)       | --                             | 21<br><b>(76%;</b> 6 S, 4<br>PR, 6 CR) | --                           | 9<br><b>(100%;</b> 7PR, 2<br>CR 3) |

**Tabelle 2** Die 3. und 4. Zeile der Tabelle zeigen die Operationsergebnisse aller Patienten in den betreffenden Studien, also auch von denjenigen Patienten, die später eine adjuvante Therapie erhielten. Die Zeilen 5-7 zeigen die Ergebnisse der einzelnen Therapiezweige. Bei Gronchi et al. wird die 5-Jahres-Rezidivfreiheit angegeben, alle anderen Ergebnisse beziehen sich auf den jeweiligen Beobachtungszeitraum.

\* 13 Patienten mit unbekanntem Resektionsstatus

\*\* 17 operierte Patienten wurden einer adjuvanten Chemo- und/ oder Radiotherapie unterzogen. S = Stabilisation, PR = Partielle Remission (> 50%), CR = Komplette Remission

### **1.7.2. Chirurgie und adjuvante Strahlentherapie**

In den hier präsentierten Studien wurde bei 79% (73-91%) der 193 chirurgisch und adjuvant radiotherapeutisch behandelten Patienten eine Rezidivfreiheit für den Beobachtungszeitraum erreicht [3,26,36,43,59]. Wie schon bei der oben erwähnten Studie von Nyuttens et al. [45] zeigt sich auch hier eine verminderte Rezidivquote gegenüber der alleinigen Resektion. 2 Studiengruppen testeten ein neoadjuvantes Therapieschema [3,36], in der Studie von Merchant et al. kam zusätzlich die Implantation von Iridium 192 Seeds und Iodine 125 Seeds zur Anwendung [43]. Die kumulative Dosis, die dabei zum Einsatz kam, schwankte zwischen 10 und 72 Gray, der Großteil der Patienten wurde mit 50 bis 60 Gray bestrahlt [3,26,36,43,59].

In den Studien von Lev, Merchant und Gronchi konnte kein signifikanter Benefit bei Applikation einer adjuvanten Radiotherapie ermittelt werden [26,36,43]. Spear et al. und Ballo et al. zeigen, dass bei makroskopisch und mikroskopisch tumorpositiven Resektionsrändern das Risiko eines Lokalrezidivs mit dem Einsatz adjuvanter Strahlentherapie signifikant sinkt [3,59]. Besonders bei Rezidiven wird daher der Einsatz von adjuvanter Strahlentherapie unabhängig vom Resektionsrand empfohlen [59].

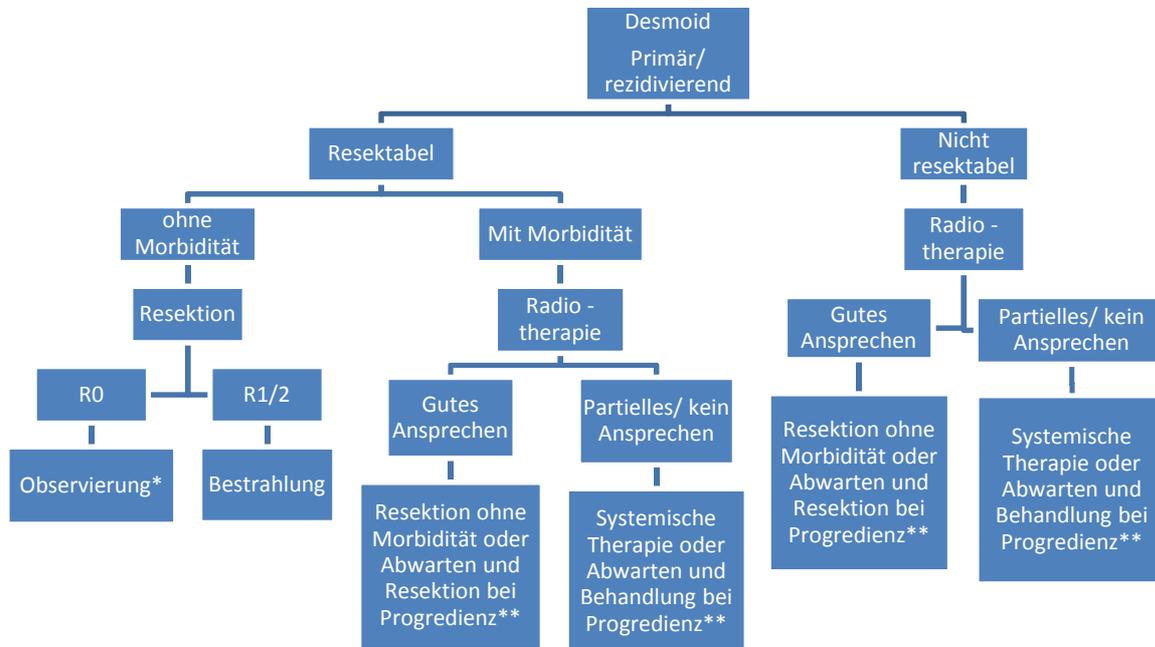
Die Autoren sind sich einig, dass bei einem Rezidivtumor mit R1/2-Resektionsstatus, eine adjuvante Strahlentherapie indiziert ist. Bei inkompletter Resektion von Primärtumoren und bei Erreichen einer R0-Resektion bei Rezidivtumoren ist die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit einer adjuvanten Strahlentherapie nicht eindeutig.

### **1.7.3. Radiotherapie**

Die Behandlung mit alleiniger Radiotherapie erfolgte mit der gleichen kumulativen Dosis, die bei der adjuvanten Bestrahlung gewählt wurde. Die alleinige Bestrahlung kam nur bei 3 Studien zum Einsatz (n = 45 Patienten). Der Therapieerfolg beträgt 76-100%, davon hat mit 47% die Stabilisierung des Tumorwachstums den größten Anteil. Eine Verkleinerung der Tumormasse um mehr als 50% konnte bei 24% der Patienten registriert werden, eine komplette Remission bei 18% [3,36,59]. Wie bereits bei der Studie von Nuyttens et al. erwähnt bleibt die Frage, welchen Anteil diese Therapieform an der Stabilisation der Tumormasse letztlich hat.

### 1.7.4. Zusammenfassung

Lev et al. schlagen aufgrund ihrer Erfahrungen folgendes Therapieschema vor [36]:



**Abbildung 6 Therapie Flow Chart der Universität von Texas M.D. Anderson Cancer Center für die Behandlung der aggressiven Fibromatose [36];**

**\*ausgenommen rezidivierende oder multifokale Desmoide. Weitere klinische Studien zur Validierung benötigt**

**\*\* Behandlung mit kombinierter Chemotherapie falls Lebens / Extremitäten-bedrohend, ansonsten Einsatz von Tamoxifen, weitere klinische Studien zur Validierung benötigt**

Die in der zugrundeliegenden Arbeit beschriebene Datenlage unterstützt diesen Therapiebaum. Die primäre Resektion ist Therapie der Wahl bei günstiger Lage des Tumors und zeigt bei einem tumorfreien Resektionsrand ein gutes Ansprechen. Bei tumorpositivem Resektionsrand ist die Datenlage nicht eindeutig und erfordert die

Unterscheidung zwischen primären und rezidivierenden Desmoiden. Während bei primären Desmoiden der Resektionsstatus nicht entscheidend zu sein scheint (s.o.), ist beim Rezidiv ein differenziertes Vorgehen angezeigt. Bei primärer Manifestation der aggressiven Fibromatose ist ein weniger radikales Vorgehen zu erwägen und ein Verzicht der adjuvanten Bestrahlung zu diskutieren. Bei rezidivierenden Desmoiden ist auch bei Erreichen einer R0-Situation eine Radiotherapie in Betracht zu ziehen.

Bei nicht operablen Desmoiden ist die primäre Radiotherapie angezeigt. Sie stellt nach dem operativen Verfahren die am besten erforschte Option dar. In den hier untersuchten Studien ist in mindestens 76% der Fälle ein Ansprechen mit einer Stabilisation oder sogar Remission des Tumors zu erwarten [3,36,59]. Sollte auch diese Versagen, bleibt die systemische Therapie als letzte Wahl. Die verschiedenen Medikamente sind im vorherigen Teil beschrieben, eine generelle Therapieempfehlung ist aufgrund der geringen Fallzahlen allerdings kaum zu treffen. Lev et al. empfehlen in ihrem Therapieschema den Einsatz einer kombinierten Chemotherapie bei lebens- oder extremitätenbedrohender Tumormanifestation und die Gabe von Tamoxifen bei unbedenklicher Lokalisation [36].

## **2. Methodik**

### **2.1. *Patienten***

#### **2.1.1. Identifikation**

In der Tumorkonferenz des Klinikums rechts der Isar wurden von 1997 bis 2009 40 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer aggressiven Fibromatose/ Desmoid besprochen. Anhand der mitgeschriebenen Protokolle erfolgte eine erste Identifikation dieser Patienten.

Von diesen 40 Patienten wurden die Akten aus dem Archiv und aus dem Sekretariat der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie angefordert. Dies erforderte die Erlaubnis des leitenden Oberarztes Professor Rechl sowie eine Erklärung zur Schweigepflicht. Mit Hilfe des Stammdatenblattes wurden das Alter und das Geschlecht der Patienten bestätigt und die Kontaktdaten für die spätere telefonische Befragung ermittelt.

Einschlusskriterien der Arbeit war die histopathologische Bestätigung der Diagnose durch das Pathologische Institut des Klinikums rechts der Isar und die operative Therapie in der orthopädischen Klinik des Hauses. Aufgrund der Rarität der Erkrankung und der daraus resultierenden kleinen Studienpopulation wurden keine Ausschlusskriterien festgelegt.

### **2.1.2. Bestätigung**

Zur Verifizierung der Diagnose wurde der jeweilige Befund aus dem Institut für Pathologie des Klinikums rechts der Isar ausgewertet. Hierbei konnte in 31 Fällen die Diagnose einer aggressiven Fibromatose bestätigt werden. In 9 Fällen zeigte sich in der endgültigen histopathologischen Begutachtung eine differente Diagnose. Dabei wurde im endgültigen Befundbericht 4 Mal ein desmoplastisches Fibrom beschrieben. Jeweils 1 Mal wurden die Diagnosen benignes fibröses Histiocytom, fibromyxoides Sarkom, solitärer fibröser Tumor, noduläre Fasziiitis und Fibrom gestellt. In 2 Fällen wurden auswärtig behandelte Patienten vorgestellt und lediglich eine Empfehlung zur weiteren Therapie gegeben, so dass keine ausführlichen Aufzeichnungen vorlagen. Diese Patienten wurden nicht in die Arbeit eingeschlossen

Von den verbliebenen 29 Patienten wurden die Akten weiter ausgewertet.

### **2.1.3. Auswertung**

Zur Evaluation der klinischen Symptomatik und zur Ermittlung des Krankheitsverlaufes wurden das Anamneseblatt, die entsprechenden Arztbriefe und auswärtige Arztbriefe eingesehen. Aus den Aufzeichnungen der Aufnahmeuntersuchung konnten die genaue Symptomatik und funktionelle Defizite vor Behandlungsbeginn erfasst werden. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose wurde anhand des Datums des histopathologischen Befundberichts ermittelt. Auch vorangegangene Operationen und Traumata im Bereich, des sich später entwickelnden Desmoids wurden festgehalten.

Nebendiagnosen wurden ebenfalls aufgezeichnet. Insbesondere wurden die Akten nach den desmoidassoziierten Krankheiten (familiäre adenomatöse Polyposis und Morbus Gardner) durchsucht. Keiner der Patienten hatte eine dieser beiden Erkrankungen. Es konnten auch keine anderen, relevanten Begleiterkrankungen festgestellt werden.

Anhand der histopathologischen Befunde und der Operationsberichte wurde der jeweilige Resektionsstatus mit Hilfe der TNM-Klassifikation für Sarkome bestimmt [22]:

- Histopathologisch tumorfreier Resektionsrand: R0
- Histopathologisch tumorpositiver Resektionsrand: R1
- Makroskopisch sichtbarer Tumor am Resektionsrand: R2

Die bildgebenden Untersuchungen sowie die radiologischen Befunde wurden erfasst und ausgewertet. Dabei wurde zur Größenermittlung des Tumors die maximal beschriebene Ausdehnung im MRT herangezogen. Wenn die Ausdehnung in den schriftlichen Befunden nicht beschrieben wurde erfolgte die Ausmessung selbstständig anhand der vorliegenden Bildgebung.

Die Operationsdaten der Tumorprotokolle wurden abgeglichen und somit der Nullpunkt für das rezidivfreie Intervall gesetzt. Als Rezidiv wurde ein erneutes, in der Magnetresonanztomographie festgehaltenes Tumorwachstum gewertet. Das rezidivfreie Intervall errechnet sich somit aus der Zeitspanne zwischen Operation und in der Magnetresonanztomographie gesichertem Tumorwachstum. Ist kein Rezidiv

aufgetreten, wurde das rezidivfreie Intervall als Zeitraum zwischen der ersten Resektion und dem Ende der Datenerfassung (01.06.2010) definiert.

Im Falle eines Rezidivs wurde der Zeitpunkt der Rezidivoperation als neuer Nullpunkt gewählt. Das (re-) rezidivfreie Intervall wurde analog zu der Methode nach Erstoperation ermittelt. 2 Patienten lehnten eine erneute Resektion ab. Sie wählten eine medikamentöse Therapie. Bei ihnen wurden die letzten MRT-Befunde angefordert und die Entwicklung der Tumormasse beschrieben (Stable disease = kein weiteres Tumorwachstum; Größenprogredienz = erneutes Tumorwachstum).

Therapeutischen Maßnahmen, die außerhalb des Klinikums rechts der Isar durchgeführt wurden, konnten entweder durch vorliegende Arztbriefe oder durch eigens angeforderte Arztberichte nachvollzogen werden. Hierzu wurde eine Enthebung der Schweigepflicht vom Patienten erbeten und vorgelegt.

#### **2.1.4. Follow-up**

Das Follow-up der Patienten wurde mittels telefonischer Abfrage sichergestellt. 2 Patienten konnten weder telefonisch noch schriftlich erreicht werden, daher konnten 27 Patienten in die Auswertung aufgenommen werden.

Die telefonische Befragung erfolgte standardisiert nach dem unten abgebildeten Fragebogen (Abbildung 7). Dabei wurde der Krankheitsverlauf noch einmal verifiziert und der Patient nach der letzten Bildgebung befragt. Sollte diese auswärts angefertigt worden sein, wurde diese mit Hilfe einer Einverständniserklärung des betreffenden

Patienten angefordert. Auch die Erhebung der momentanen Schmerzsymptomatik, der Bewegungseinschränkung und bestehender Parästhesien erfolgte telefonisch.

Zur Schmerzquantifizierung bestehen numerische Ratingskalen. Sie wurden bei anderen Tumorerkrankungen validiert [47] und in dieser Arbeit verwendet. Bewegungseinschränkungen wurden in „leicht“ und „schwer“ sowie „den Alltag beeinflussend“ und „den Alltag nicht beeinflussend“ unterteilt. Die erfassten Komplikationen wurden in leicht, mittel und schwer eingeteilt. Als leichte Komplikationen galten dabei Ödembildung, Schmerzen, welche nicht medikamentös behandelt werden mussten, Bewegungseinschränkungen, die den Patienten nicht in seinem Alltag beeinflussen und Parästhesien. Als mittelschwere Komplikationen wurden Medikamenteneinnahme aufgrund der Schmerzsymptomatik, den Alltag erschwerende Bewegungseinschränkungen und der Einsatz von rekonstruktiver Chirurgie aufgrund von Wundheilungsstörungen angesehen. Patienten mit geminderter Erwerbsfähigkeit oder amputierten Gliedmaßen wurden der Gruppe mit schweren Komplikationen zugeordnet. Als Orientierung wurde die Studie von Goy et al. [25] herangezogen. Die Einteilung der Komplikationen wurde fast analog zu dieser Studie durchgeführt. Allein die Schmerzsymptomatik und die Bewegungseinschränkung wurden weiter diversifiziert. Goy et al. stuft Schmerzen und Bewegungseinschränkungen jeglicher Intensität als „leichte“ Morbidität ein. In der vorliegenden Arbeit werden Schmerzen, die eine regelmäßige Analgetikaeinnahme erforderten und Bewegungseinschränkungen, die den Alltag beeinflussen als „mittelschwer“ eingestuft. Als Komplikationen wurden sämtliche Beschwerden

gewertet, die nach der Operation oder der Radiotherapie neu aufgetreten sind. Beschwerden die bereits vor der Therapie bestanden wurden nicht als behandlungsbezogene Morbidität gewertet.

## 1. Hausarzt

Name: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 2. Krankheitsverlauf:

Wo und wann wurde das letzte Mal eine Aufnahme (MRT) der operierten Stelle gemacht?

Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Wurden außerhalb des Rechts der Isar diagnostische Maßnahmen getätigt?

Wenn ja:

• Bildgebung (MRT): Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

• Punktion: Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Wurden außerhalb des Klinikums Rechts der Isar therapeutische Maßnahmen getätigt?

Wenn ja:

• Operation: Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

• Bestrahlung: Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

• Chemotherapie: Institut: \_\_\_\_\_ Jahr: \_\_\_\_\_

### 3. Aktuelle Beschwerden:

Haben sie Beschwerden die im Zusammenhang mit der aggressiven Fibromatose stehen?

#### Funktional:

- keine Beschwerden; freie Beweglichkeit
- leichte Bewegungseinschränkung
- starke Bewegungseinschränkung die mich im Alltag jedoch nicht einschränkt
- starke Bewegungseinschränkung die mich im Alltag einschränkt

#### Schmerzen:

- Schmerzintensität 0**  
Keine Schmerzen
- Schmerzintensität 1**  
Sehr geringe Schmerzen, die sich kaum bemerkbar machen
- Schmerzintensität 2**  
Die Schmerzen sind gering, aber man nimmt sie langsam mehr wahr
- Schmerzintensität 3**  
Die Schmerzen werden etwas hartnäckiger, aber sie sind gut erträglich
- Schmerzintensität 4**  
Mittlere Schmerzen, die sich langsam auf das Befinden auswirken
- Schmerzintensität 5**  
Etwas stärkere Schmerzen, störend, aber noch immer auszuhalten
- Schmerzintensität 6**  
Stärkere Schmerzen, evtl. auch verbunden mit Schlafstörungen
- Schmerzintensität 7**  
Starke Schmerzen, die hartnäckig, stechend und für den Patienten sehr erschöpfend sein können
- Schmerzintensität 8**  
Sehr starke Schmerzen, Unruhe, verbunden mit dem unbändigen Wunsch nach Linderung der Schmerzen, evtl. auch Verwirrtheits- oder Delirium artige Zustände

- Schmerzintensität 9**  
Immense Schmerzen, verbunden mit großer Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit, Ohnmacht
- Schmerzintensität 10**  
Unerträgliche Schmerzen, diese können mit Aggressionen, Depressionen oder auch Selbstmordgedanken verbunden sein

Empfindungsstörungen:

- keine Empfindungsstörungen
- Schmerzen, um die Narbe oder ausstrahlend unterhalb des OP-Gebietes
- Taubheitsgefühl, um die Narbe herum oder unterhalb der Narbe

Sonstige Beschwerden:

---

---

#### 4. Medikamente

Nehmen Sie derzeit Medikamente, aufgrund der Aggressiven Fibromatose?

Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### 5. Rezidiv:

Haben Sie seit dem letzten Krankenhausaufenthalt erneut eine Verhärtung aufgetreten?

- Ja
- Nein

Abbildung 7 Fragebogen zur Verifizierung des Krankheitsverlaufes

## **2.2. Statistik**

Der Graph zur Schätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit wurde mit der Kaplan-Meier Methode erstellt. Die 5-Jahres-Rezidivrate ergibt sich aus dieser Berechnung. Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen nominalen Variablen wurde der exakte Fisher Test verwendet. Für alle Tests wurde das Signifikanzniveau auf 5% gesetzt. Das 95%-Konfidenzintervall wurde bei nominalen Werten mit dem exakten Binomialtest errechnet.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Patientenkollektiv (Tabelle 3 und 4)**

Von den 27 Patienten konnten anhand der Akten die deskriptive Statistik und die Krankheitsverläufe ausgewertet werden. Alle Patienten konnten telefonisch erreicht werden und stellten sich der Befragung zur Verfügung.

Die 27 Patienten hatten bei Diagnosesicherung ein durchschnittliches Alter von 41,1 Jahren (Median 45 Jahre). 16 der Patienten waren männlich, dies entspricht einem Anteil von 59,3%. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 64,6 Monate (12-170 Monate). 6 der Patienten wurden in auswärtigen Kliniken vorbehandelt.

| <b>Patienten</b>                                |                               |
|---|-------------------------------|
| - Anzahl  | 27                            |
| - Davon männlich                                | 59,3% (16)                    |
| - Durchschnittsalter bei Manifestation          | 41,1 Jahre (8-76 Jahre)       |
| - Erstdiagnose (Patientenanzahl)                | 21                            |
| - Größe des Desmoids                            | Ø 5,5 cm (0,8-14cm)           |
| - Beobachtungszeitraum                          | Ø 64,6 Monate (12-170 Monate) |
| <b>Klinik</b>                                   |                               |
| - Trauma/OP im Bereich des Desmoids erinnerlich | 33,3% (9)                     |
| - Schmerzen (Druckdolenz)                       | 63,0% (17)                    |
| - Bewegungseinschränkung                        | 33,3% (9)                     |
| <b>Lokalisation</b>                             |                               |
| - Schulter                                      | 29,6% (8)                     |
| - Arm   | 11,1% (3)                     |
| - Rücken  | 7,4% (2)                      |
| - Hüfte   | 7,4%(2)                       |
| - Bein  | 44,4% (12)                    |

**Tabelle 3** Deskriptive Statistik der 27 im Klinikum rechts der Isar behandelten Patienten. Auffällig ist der relativ hohe Anteil an männlichen Patienten sowie der hohe Anteil an Desmoiden, die an den Extremitäten lokalisiert waren (92,6%). Im Bereich des Desmoids war bei einem Drittel der Patienten ein Trauma erinnerlich oder es wurde eine Operation aufgrund einer anderen medizinischen Indikation durchgeführt. Bei zwei Drittel war das Desmoid druckdolent, bei 9 Patienten war die Beweglichkeit der entsprechenden Extremität eingeschränkt.

| Alter (in Jahren) | Ge-<br>schlecht | Lokalisation       | Größe   | Primär –<br>tumor | Anzahl<br>Rezidive | Bestrah-<br>lung  | Beobachtungs-<br>zeitraum<br>(in Monaten) |
|-------------------|-----------------|--------------------|---------|-------------------|--------------------|-------------------|---|
| 18                | M               | Becken             | 8,5 cm  | 1                 | 1                  | -                 | 29  |
| 58                | M               | Knie               | 4,0 cm  | 1                 | 0                  | -                 | 38  |
| 11                | W               | Fuß                | 5,0 cm  | 1                 | 2                  | -                 | 126                                       |
| 51                | W               | Becken             | 0,8 cm  | 0                 | 0                  | -                 | 12  |
| 11                | M               | Schulter           | 4,9 cm  | 1                 | 3                  | 54Gray            | 64  |
| 57                | W               | Schulter           | 2,4 cm  | 1                 | 1                  | 50 Gray           | 58  |
| 60                | M               | Oberarm            | 8,0 cm  | 1                 | 0                  | 54 Gray           | 38  |
| 20                | W               | Knie               | 6,0 cm  | 1                 | 1                  | 50 Gray           | 64  |
| 25                | M               | Ellenbogen         | 2,5 cm  | 0                 | 0                  | IORT *<br>12 Gray | 194                                       |
| 69                | M               | Unter-<br>schenkel | 3,6 cm  | 1                 | 1                  |                   | 82  |
| 27                | W               | Unter-<br>schenkel | 7,5 cm  | 1                 | 3                  | 60 Gray           | 72  |
| 54                | M               | Knie               | 2,5 cm  | 1                 | 0                  |                   | 12  |
| 80                | M               | Rücken             | 6,0 cm  | 1                 | 0                  |                   | 34  |
| 15                | M               | Ellenbogen         | 6,0 cm  | 0                 | 2                  | 60 Gray           | 129                                       |
| 46                | M               | Schulter           | 3,4 cm  | 1                 | 0                  |                   | 41  |
| 63                | W               | Ober-<br>schenkel  | 3,8 cm  | 1                 | 0                  |                   | 19  |
| 25                | W               | Schulter           | 1,4 cm  | 1                 | 0                  |                   | 37  |
| 45                | W               | Schulter           | 6,0 cm  | 1                 | 0                  | 50 Gray           | 58  |
| 58                | M               | Schulter           | 6,0 cm  | 1                 | 0                  | 54 Gray           | 54  |
| 76                | M               | Schulter           | 10,0 cm | 1                 | 1                  | 56 Gray           | 31  |
| 22                | W               | Unter-<br>schenkel | 8,0 cm  | 1                 | 1                  | 52 Gray           | 20  |
| 29                | W               | Rücken             | 5,2 cm  | 0                 | 0                  | 50 Gray           | 123                                       |
| 53                | M               | Unter-<br>schenkel | 11,8 cm | 0                 | 1                  | 60 Gray           | 88  |
| 8                 | M               | Unter-<br>schenkel | 4,0 cm  | 1                 | 3                  | 56 Gray           | 170                                       |
| 37                | M               | Schulter           | 4,3 cm  | 0                 | 0                  | 60 Gray           | 31  |
| 48                | M               | Unter-<br>schenkel | 9,8 cm  | 1                 | 1                  | 56 Gray           | 39  |
| 43                | W               | Knie               | 7,0 cm  | 1                 | 3                  | 60 Gray           | 82  |

**Tabelle 4 Einzelaufstellung aller Patienten mit Alter bei Erstmanifestation in Jahren, Geschlecht (w = weiblich, m = männlich), Lokalisation und Größe der Desmoide, Status bei Erstvorstellung (1 = Erstdiagnose, 0 = auswärts vorbehandeltes Desmoid), Anzahl der Rezidive, Radiotherapie (3 Patienten wurden 2 Mal einer Bestrahlung unterzogen) und dem Beobachtungszeitraum in Monaten. \* IORT: intraoperative Radiotherapie**

### **3.2. Diagnosestellung**

Die 27 Patienten stellten sich in der Ambulanz der orthopädischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar vor. Bei 6 Patienten war die Diagnose bereits auswärts gestellt worden

Bei 9 Patienten war ein Trauma oder eine Operation im Bereich der aggressiven Fibromatose erinnerlich. 2/3 der Patienten gaben einen Druckschmerz bei der Palpation des Tumors an, 1/3 der Patienten war in der Beweglichkeit eingeschränkt.

### **3.3. Bildgebung**

Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung erfolgte zur weiteren Differenzierung und OP-Planung eine Darstellung der Raumforderung mittels Magnetresonanztomographie.

Die Desmoide maßen in der maximalen Ausdehnung durchschnittlich 5,5 cm und waren vor allem am Bein lokalisiert, gefolgt von der Lokalisation im Bereich der Schulter. Seltener fand sich der Tumor an Arm, Hüfte oder Rücken (siehe Tabelle 3).

### **3.4. Therapie**

Bei allen 27 Patienten wurde eine Resektion des Desmoids in domo vorgenommen. Die adjuvante Radiotherapie bei 14 Patienten wurde mit einer Gesamtdosis zwischen 50

und 60 Gray durchgeführt. Ein Patient wurde intraoperativ mit einer Gesamtdosis von 12 Gray bestrahlt.

Die Gesamtzahl der Patienten rekrutiert sich aus 21 Patienten, bei denen die Erstdiagnose und die Primärtherapie der aggressiven Fibromatose im Klinikum rechts der Isar erfolgten. 6 Patienten wurden bereits in einem auswärtigen Krankenhaus auf Grund des Desmoids behandelt und stellten sich zur Rezidivtherapie vor. 11 Patienten, die im Klinikum rechts der Isar primär behandelt wurden, hatten ein Rezidiv und wurden ebenfalls in die Rezidivgruppe eingeschlossen (Abbildung 8).



Abbildung 8 zeigt die Zusammensetzung der Patienten in der Primär- und der Rezidivtherapie

### 3.4.1. Primärtherapie (Tabelle 5)

Bei 21 Patienten wurde im Klinikum rechts der Isar die Erstdiagnose der aggressiven Fibromatose gestellt. Hiervon waren 12 männlich (57,1%). 11 Desmoide waren am Bein lokalisiert (52,3%), 6 am Schultergürtel (28,6%), 2 am Arm (9,5%) und jeweils eines an der Hüfte oder am Rücken (4,8%).

Die 5-Jahres-Rezidivfreiheit dieser Patientengruppe betrug 33,2% (95% Konfidenzintervall: 22,3%-44,1%) (Siehe Abb. 9). Insgesamt konnte bei 9 Patienten eine R0-Situation erreicht werden. Bei 12 Patienten war histopathologisch Tumorgewebe im Resektat nachweisbar. 5 dieser 12 Desmoide wurden adjuvant bestrahlt. Makroskopisch waren alle Resektatränder tumorfrei.

In der Gruppe mit ausschließlich chirurgischem Therapieansatz wurde im Verlauf der Nachbeobachtung in 10 von 16 Fällen (62,5%) ein erneutes Tumorwachstum registriert.

Von den 9 R0-resezierten Patienten waren 5 (54,6%) während des Beobachtungszeitraumes rezidivfrei. Die anderen 4 Patienten erlitten ein Rezidiv und entschieden sich eine erneute Resektion des Desmoids vornehmen zu lassen. Die Rezidivpatienten werden im nächsten Teil ausführlich beschrieben.

Von den 7 Patienten mit tumorpositiven Resektionsrand (R1) blieb lediglich einer im Verlauf rezidivfrei. 5 der Rezidivpatienten wählten ebenfalls ein erneutes operatives Vorgehen während ein Patient eine medikamentöse Therapie vorzog. Der Unterschied in der Rezidivfreiheit zwischen R0 und R1 resezierten Patienten zeigte einen Trend hinsichtlich eines günstigeren Verlaufes bei R0-Resektion, erreichte jedoch keine Signifikanz ( $p = 0.145$ ).

Die adjuvante Strahlentherapie kam als primärtherapeutische Maßnahme in 5 Fällen bei durchwegs R1-resezierten Patienten zum Einsatz. In 40,0% (2 Patienten) der Fälle wurde in den Verlaufsbeobachtungen kein erneutes Tumorwachstum registriert. Von

den 3 Rezidivpatienten dieser Gruppe wurden 2 erneut operiert. Ein Patient wählte eine medikamentöse Therapie.

Vergleicht man die Patienten mit tumorpositiven Resektionsrand (insgesamt 12), die adjuvant radiotherapiert wurden, mit denen die lediglich operiert wurden, so ist ein Vorteil für die Radiotherapie hinsichtlich der Rezidiventwicklung zu verzeichnen, auch dieser ist jedoch nicht signifikant (40,0% vs. 14,3%,  $p = 0,523$ ).

Bezüglich der Geschlechterverteilung bei den Rezidiven ergab sich kein signifikanter Unterschied. Von den 9 Frauen hatten 6 (66,7%) ein Rezidiv im Verlauf, bei den 12 Männern trat in 7 von 12 Fällen ein Rezidiv auf (58,3%;  $p = 0,53$ ).

| Therapie                             | Rezidivfreiheit |
|--------------------------------------|-----------------|
| <b>Chirurgie</b>                     |                 |
| - R0 (9)                             | 55,6% (5)       |
| - R1 (7)                             | 14,3% (1)       |
| - Gesamt (16)                        | 37,5% (6)       |
| <b>Chirurgie &amp; Radiotherapie</b> |                 |
| - R0 (0)                             | ---             |
| - R1 (5)                             | 40,0% (2)       |
| - Gesamt (5)                         | 40,0% (2)       |
| -                                    |                 |
| <b>Gesamt</b>                        |                 |
| - 21                                 | 38,1% (8)       |

Tabelle 5 Die Primärtherapie aller Patienten bestand aus der operativen Entfernung des Desmoids. 9 Patienten konnten dabei R0 reseziert werden, bei 12 Patienten war der Resektionsrand tumorpositiv. Bei den ausschließlich chirurgisch behandelten Patienten zeigte sich zwischen diesen Gruppen ein deutlicher Unterschied in der Rezidivfreiheit, dieser war allerdings nicht signifikant ( $p = 0,145$ ). Ebenso wie der Unterschied zwischen den R1 resezierten Patienten mit oder ohne adjuvante Radiotherapie ( $p = 0,523$ ).

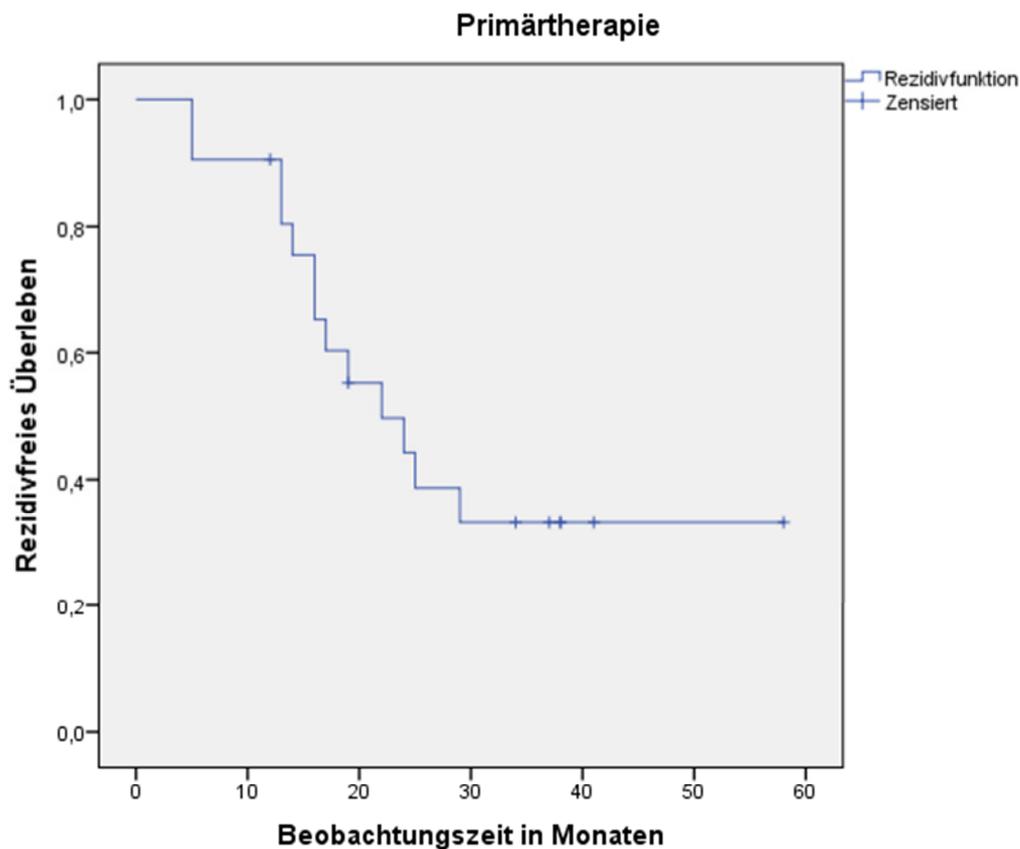


Abbildung 9 zeigt eine Kaplan-Meier-Kurve von Patienten mit Erstdiagnose eines Desmoids. Insgesamt konnte eine 5-Jahres-Rezidivfreiheit von 33,2% erreicht werden. Die meisten Rezidive traten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Ersttherapie auf.

### 3.4.2. Rezidivtherapie (Tabelle 6)

Die Gruppe der Rezidivpatienten (insgesamt 17) setzt sich aus den 6 auswärts vorbehandelten Patienten und den 11 Patienten, die nach Primärresektion im Klinikum rechts der Isar ein Rezidiv entwickelten, zusammen. 10 der Patienten waren männlich (58,8%). 8 Desmoide waren an der unteren Extremität lokalisiert (47,1%), 5 am

Schultergürtel (29,4%), 2 am Arm (11,8%) und jeweils eines an der Hüfte und am Rücken (5,9%).

Bei dieser Patientengruppe konnte eine 5-Jahres-Rezidivfreiheit von 46,9% (30,5%-63,4%) erzielt werden (Abbildung 10). In der Rezidivtherapie wurden 8 Patienten einer alleinigen Operation unterzogen (4 R0, 4R1). In einem Fall wurde war eine Amputation bei langstreckigem Gefäßverschluss notwendig. Die adjuvante Strahlentherapie kam bei 9 Patienten zum Einsatz (2 R0; 7 R1).

Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der Re-rezidivfreiheit für die Patienten mit adjuvanter Radiotherapie (25% vs. 88,8%,  $p = 0,015$ ).

Auch bei der Re-Rezidivrate zeigte sich kein signifikanter geschlechterspezifischer Unterschied. Von 7 männlichen und 6 weiblichen hatten jeweils 3 ein Rezidiv (42,9% vs. 50,0%,  $p = 0,617$ ).

Von den 17 Rezidivpatienten erlitten 8 Patienten ein Re-Rezidiv. 3 Patienten hatten insgesamt 2 Re-Rezidive, die jeweils erneut operativ entfernt wurden, 1 Patient sogar 3. All diese Patienten sind aktuell seit mindestens einem Jahr ohne weiteres Rezidiv.

2 Patienten wurden mit Tamoxifen in Kombination mit Sulindac adjuvant behandelt. Dabei kam es in einem Fall nach Beendigung der Medikamenteneinnahme zu einem erneuten Größenwachstum. Das zweite Desmoid stabilisierte sich unter dieser Therapie über 36 Monate, sie wurde zum Zeitpunkt der letzten Datenerfassung fortgeführt.

Ein Patient mit einem Re-Rezidiv, der mit Methotrexat ( $20 \text{ mg/m}^2$ ) und Vinblastin ( $3 \text{ mg/m}^2$ ) behandelt wurde, blieb 10 Monate lang rezidivfrei. Die Therapie musste

aufgrund von übermäßiger Emesis abgebrochen werden. Es erfolgte eine Umstellung auf Tamoxifen in Kombination mit Sulindac. Hierunter rezidierte der Tumor.

| Therapie   | Rezidivfreiheit                     |
|--|-------------------------------------|
| <b>Alleinige Chirurgie</b>   |                                     |
| - R0 (4)   | 50,0% (2)                           |
| - R1 (4)   | 0% (0)                              |
| - Gesamt (8)   | 25% (2)                             |
| <b>Chirurgie &amp; Radiotherapie</b>                                   |                                     |
| - R0 (2)   | 100% (2)                            |
| - R1 (7)   | 87,5% (6)                           |
| - Gesamt (9)   | 88,8% (8)                           |
| <b>Gesamt</b>  |                                     |
| - 17   | 58,8% (10)                          |
| <b>Medikamente</b>   |                                     |
| - Sulindac + Tamoxifen<br>(2 Patienten)                                | 1 Größenprogredienz, 1 SD<br>(2007) |
| <b>Weiterführende Rezidivtherapie<br/>(6 Patienten)</b>                |                                     |
| - OP 3   | Rezidivfrei 03/09                   |
| - OP 3 + Radiotherapie (2 Patienten)                                   | Rezidivfrei seit `03 bzw. `08       |
| - OP 3+4; Radiotherapie  | Rezidivfrei seit `99                |
| - OP 3; IORT; OP4  | Rezidivfrei seit 01/09              |
| - MTX/Vinbl.; dann Tamoxifen & Sulindac → Prog.<br>OP3 + Radiotherapie | Rezidivfrei seit 08/03              |

**Tabelle 6** Die Tabelle dokumentiert die Rezidivtherapie. Von 8 Patienten, die ausschließlich chirurgisch behandelt wurden, sind 2 Patienten rezidivfrei geblieben. In der adjuvanten Strahlentherapie konnte trotz eines höheren Anteils an R1-resezierten Patienten ein signifikant besseres Outcome erzielt werden ( $p = 0,015$ ).

2 Patienten wurden nach dem 1. Rezidiv einer medikamentösen Therapie unterzogen, worunter sich ein Tumor stabilisierte (SD). 6 Patienten wurden dreimal operiert (OP 3), ein Patient wurde einer vierten Operation unterzogen (OP 4). Bei 4 Patienten wurde die adjuvante Radiotherapie eingesetzt, eine davon erfolgte intraoperativ (IORT). Ein Patient wurde mit Metothrexat und Vinblastin behandelt (MTX/Vinbl.). Alle Patienten sind aktuell seit mindestens einem Jahr rezidivfrei.

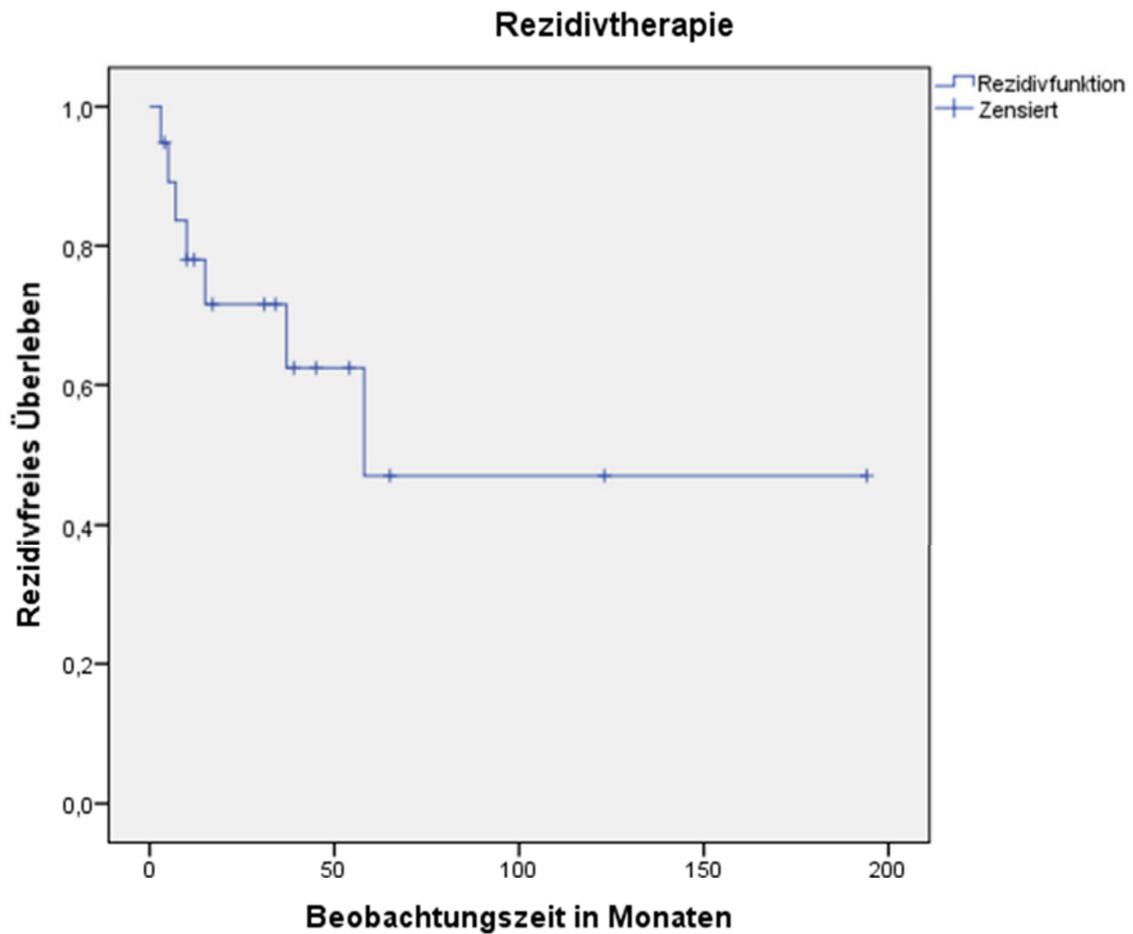


Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Rezidivpatienten. Insgesamt konnte eine 5-Jahres-Residivfreiheit von 46,9% erreicht werden.

### 3.5. Morbidität der Behandlung (Tabelle 7)

Als Folge der Therapie traten bei 18 Patienten Beschwerden auf. Beschwerden die bereits vor Therapiebeginn bestanden wurden nicht berücksichtigt.

Sie wurden in drei Schweregrade eingeteilt. Beschwerdefrei waren 9 (33,3%) Patienten, 15 (55,6%) Patienten hatten zumindest eine leichte, 13 (48,1%) mindestens eine mittelschwere und zwei (7,4%) eine schwere Einschränkung der Lebensqualität. 10 Patienten gaben lediglich eine Beschwerde an, die restlichen 8 eine Kombination aus verschiedenen Beschwerden. Besonders häufig (13) wurden Bewegungseinschränkungen der operierten Extremität angegeben, diese empfanden 9 Patienten als im Alltag einschränkend und ein Patient wurde als zu 70% erwerbsgemindert eingestuft. Der Rest gab keine Einschränkungen im Alltag an. 2 Patienten nahmen aufgrund von neu aufgetretenen Schmerzen dauerhaft Analgetika ein. 2 Patienten wurden aufgrund von Wundheilungsstörungen rekonstruktiven Operationsverfahren unterzogen. Eine Amputation war in einem Fall notwendig. Ein Unterschied im Auftreten der Komplikationen in Bezug auf die Behandlungsmodalitäten oder die Lage der Tumore konnte im vorliegenden Kollektiv nicht nachvollzogen werden.

| Morbidity                                       |            |
|---|------------|
| Light   |            |
| Ödem  | 7,4% (2)   |
| Schmerz (ohne Analgetikagebrauch)               | 0% (0)     |
| Bewegungseinschränkung                          | 11,1% (3)  |
| Parästhesien, ohne wesentliche Einschränkung    | 37,0% (10) |
| Medium  |            |
| Plastische Chirurgie                            | 7,4% (2)   |
| Schmerz (Analgetikaeinnahme)                    | 7,4% (2)   |
| Bewegungseinschränkung, im Alltag einschränkend | 33,3% (9)  |
| Severe  |            |
| Amputation                                      | 3,7% (1)   |
| Minderung der Erwerbsfähigkeit                  | 3,7% (1)   |

**Tabelle 7** Dargestellt sind die neu aufgetretenen, postoperativen Beschwerdesymptomatik. 10 Patienten beklagten nur eine Beschwerde, 8 Patienten mindestens 2 verschiedene, weshalb die Summe der Beschwerden die Patientenzahl übertrifft. Am häufigsten traten Bewegungseinschränkungen auf, davon wurden 3 (11,1%) als leicht, 9 (33,3%) als mittelschwer und eine (3,7%) als schwer eingestuft. In Klammern ist die jeweilige Anzahl der Patienten vermerkt.

#### 4. Diskussion

Die Behandlung der aggressiven Fibromatose ist, aufgrund ihres semimaligen Charakters, ihres unstillen und nicht einschätzbaren Wachstumsverhaltens und ihrer Rarität eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte. Die Optionen reichen von

einem konservativen „watchful waiting“ bis hin zu einem radikalen, chirurgischen Eingriff mit adjuvanten lokalen und systemischen Maßnahmen. Dabei sollte bei der Wahl des Vorgehens das Risiko der Tumorprogression bzw. das Rezidivrisiko gegenüber einer Therapie und deren Folgen abgewogen werden. Hierfür wiederum wäre ein individuelles Risikoprofil äußerst nützlich.

Die Probleme Risikofaktoren zu ermitteln sind offensichtlich: Die ohnehin kleinen Fallzahlen der meisten Studien erlauben kaum valide Ergebnisse. Hinzu kommt, dass extra-abdominelle, abdominelle und intra-abdominelle Desmoide oft zusammengefasst ausgewertet werden [3,36] und somit eine genauere Differenzierung hinsichtlich des biologischen Verhaltens unterschiedlich lokalisierter Tumore schwer möglich ist. Die Beobachtungszeiträume erstrecken sich zum Teil über 3 Jahrzehnte [3,26], in dieser Zeit verändern sich auch die technischen Möglichkeiten und eine genaue Nachverfolgung der Patienten ist erschwert.

Die kumulative 5-Jahres-Rezidivrate ohne Beachtung von Behandlungsmodalitäten und Zusammensetzung des Patientenkollektivs liegt in der Literatur bei 17-30% [3,26,36,41,43,59]. Die Rezidivzeit zwischen 3 Monaten und bis zu 12 Jahren (Median 15- 18 Monaten) [36,43].

Augenscheinlich wurden in der vorliegenden Untersuchung vor allem bezüglich der Rezidivrate deutlich schlechtere Ergebnisse erzielt. Bei genauerer Betrachtung kann dieses Ergebnis jedoch sehr genau auf die Besonderheiten in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs zurückgeführt werden.

#### **4.1. Anteil weiblicher Patienten**

Im vorliegenden Kollektiv wurden mit 59,3% deutlich mehr Männer als Frauen operiert. Dies unterscheidet die untersuchte Gruppe maßgeblich von den großen Literaturkollektiven und könnte dadurch entstanden sein, dass in der orthopädischen Klinik ausschließlich extra-abdominelle Fibromatosen behandelt wurden. Beim weiblichen Geschlecht treten, insbesondere post partum, bevorzugt in der Bauchwand gelegene Fibromatosen auf [26,31,37]. Gerade diese zeigen aber einerseits viele spontane Remissionen und stellen andererseits wegen der guten Resektabilität keine besondere Herausforderung für die chirurgische Therapie dar. Somit ist in dieser Patientengruppe isoliert ein besseres Outcome zu erwarten [31,57].

Durch den Einschluss der mengenmäßig häufigen, abdominell lokalisierten Fibromatosen bei Frauen in die großen Studienkollektive werden also prognostisch unterschiedliche Tumorlokalisationen gemeinsam untersucht und führen maßgeblich zu besseren Resultaten hinsichtlich der Rezidivrate.

Im hier untersuchten Kollektiv zeigte sich allerdings kein geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich des Outcomes. Sowohl in der Primärtherapie (Rezidivrate m: 58,3%; w: 66,7%;  $p = 0,53$ ), als auch in der Rezidivtherapie (Rezidivrate m: 42,9%; w: 50,0%,  $p = 0,617$ ) ergab sich kein signifikanter Unterschied. Kein Desmoid war abdominell gelegen. Es lässt die Vermutung zu, dass bei extra-abdomineller Tumorlokalisation kein geschlechtsspezifischer Unterschied der Rezidivrate existiert.

In der Literatur findet sich sogar einmalig der Hinweis, dass speziell bei extra-abdominellen Fibromatosen des weiblichen Geschlechtes sogar eine erhöhte

Rezidivrate vorliegen könnte [55]. Diese wurde jedoch ansonsten nicht bestätigt und im Großteil der übrigen, das Thema behandelnden Studien konnte diesbezüglich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ermittelt werden [3,43,59].

## **4.2. Primärtherapie**

Die 5-Jahres-Rezidivquote bei Patienten mit Erstdiagnose eines Desmoids lag in dieser Arbeit bei 66,8%. Im Vergleich zur allgemeinen Datenlage, in der die Rezidivquote zwischen 19-35% [26,43,52,59] beschrieben wird, erscheint diese in Summe relativ hoch. Bei genauerer Betrachtung finden sich jedoch einige Besonderheiten, die das schlechtere Outcome des dargestellten Kollektivs begründen.

Als Erstes muss beachtet werden, dass die Lokalisation des Desmoids die Rezidivwahrscheinlichkeit maßgeblich beeinflusst. So ermittelte Gronchi et al. bei der Subgruppenanalyse in ihrem Patientengut (Rezidivfreiheit des gesamten Kollektivs mit 81% angegeben) eine erhöhte Rezidivquote bei Extremitätenlage (10-Jahres-Rezidivfreiheit 62%) [26]. Ballo errechnete eine 5-Jahres-Rezidivfreiheit von lediglich 27% (also im Umkehrschluss eine Rezidivrate von 73%) bei der Tumorlokalisation an den unteren Extremitäten [3]. Eine vergleichbare nur extra-abdominell behandelnde Studie von Ozger et al. zeigt ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit. Dabei entwickelten von 38 Patienten (15 (39,4%) männlich; Altersdurchschnitt 24 Jahre (von 6 bis 61 Jahren) mittlere Beobachtungszeitraum 87,6 Monate) 20 Patienten ein Rezidiv

(52,6%). Dies entspricht einer 8-Jahres-Rezidivfreiheit von 35,7% ( $\pm 8,5\%$ ) [46]. Auch in der bislang größten Studie von Salas et al. zeigt sich eine signifikant höhere Rezidivrate bei extra-abdominell lokalisierten Desmoiden. Die 5-Jahres-Rezidivfreiheit wurde hier mit 36,5% beschrieben, die 10-Jahres-Rezidivfreiheit mit 26,9%. Noch gravierender waren die Rezidivquoten bei an den distalen Extremitäten lokalisierten Tumoren (5-Jahres-Rezidivfreiheit: 22,8%; 10-Jahres-Rezidivfreiheit 18,9%) [57].

Nahezu alle, die in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Desmoide waren an den Extremitäten lokalisiert. Diese Verteilung erklärt die im Vergleich relativ hohe Rezidivrate. Ein Grund für dieses Phänomen könnte die schlechtere Resektionsmöglichkeit bei Extremitätenlage darstellen. Oft befindet sich der Tumor in der Nähe funktionell wichtiger Strukturen (Nerven, Gefäße) oder er umschließt diese bereits [60]. Im Sinne des Patienten wird folglich bei der Resektion zugunsten der Funktion weniger radikal vorgegangen, was letztlich die höhere Rezidivquote mit beeinflussen könnte.

Wenn man nun die Radikalität des Eingriffs als prognostischen Faktor in Betracht zieht, so müsste der Resektionsstatus folglich die Rezidivquote maßgeblich beeinflussen. Tatsächlich rezidierten R0 resezierte Desmoide in unserem Kollektiv deutlich seltener als R1 resezierte (R0: 44,3%; R1: 85,7%;  $p = 0,145$ ), dieser Unterschied zeigte sich jedoch lediglich einen Trend und erreichte kein Signifikanzniveau. Möglicherweise liegt dies an der kleinen Fallzahl, da sich der vermutete Vorteil in der Rezidivfreiheit bei R0-Resektion unter anderem durch die Arbeiten von Spear und Ballo, bei deutlich größeren Kollektiven, gestützt werden konnte [3,59]. Jedoch scheint gerade bei

primärer Tumormanifestation die Datenlage nicht eindeutig. So beschreibt Merchant in einer großen Studie keinen Unterschied im Outcome zwischen diesen beiden Gruppen [43].

Von den 12 R1-resezierten Patienten wurden 5 einer adjuvanten Strahlentherapie unterzogen. Diese Gruppe blieb zu 40% im Beobachtungszeitraum rezidivfrei, die alleinig chirurgisch behandelte Gruppe nur zu 14,3% ( $p = 0,118$ ). Der Einsatz der Strahlentherapie bei operierten Patienten mit tumorpositiven Resektionsrändern scheint diesbezüglich eine prognoseverbessernde Option darzustellen. Die Metaanalyse von Nyuttens bestätigt diese These [45]. In vielen Einzelstudien ist dieser Effekt jedoch nicht zu beobachten [36,43].

### ***4.3. Rezidivtherapie***

Rezidivpatienten neigen bei erneuter Operation vermehrt zu einem wiederholten Tumorwachstum [26,59]. In der vorliegenden Arbeit konnte durch den Einsatz adjuvanter Bestrahlungsverfahren eine signifikant niedrigere Rezidivquote als bei alleiniger Operation erreicht werden (11.1% vs. 75%  $p = 0,015$ ). Dies scheint unabhängig vom Resektionsstatus vorteilhaft zu sein. Bei den allein chirurgisch behandelten Patienten hatten 50% eine R0-Situation während dies bei lediglich 23% der Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie der Fall war. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Arbeit von Spear et al. in der ebenfalls ungeachtet des Resektionsstatus die

adjuvante Radiotherapie in der Rezidivtherapie eine signifikant geringere Rezidivrate aufwies [59].

Die Bedeutung des Resektionsstatus hinsichtlich des Re-rezidivrisikos kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Ist in der Patientenhistorie bereits ein Rezidiv bekannt, profitiert dieser Patient in größerem Maße von einer R0 Resektion als Patienten mit Erstmanifestation der aggressiven Fibromatose. Dies konnte in der Subgruppenanalyse von Gronchi et al. gezeigt werden [26]. Auch in einer weiteren Studie von Huang et al. wurde dies im Vergleich eines Kollektives von Patienten mit ausschließlich extra-abdomineller Fibromatose, und damit erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit, zu Patienten mit abdomineller Fibromatose festgestellt. Es konnte dabei ein signifikanter Unterschied in der 5-Jahres-Rezidivfreiheit zwischen Patienten mit extra-abdominell gelegener Fibromatose und differenten Resektionsstatus festgestellt werden (R0 82% vs. R1 47%;  $p = 0,002$ ). Dieser war bei abdomineller Lokalisation und somit erleichterter Resezierbarkeit nicht mehr signifikant (R0 78% vs. R1 93%;  $p = 0,37$ ) [31].

Insgesamt zeigt sich, dass bei erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit durch Extremitätenlage oder einem vorangegangenen Rezidiv, eine vollständige Entfernung der Neoplasie prognoseverbessernd ist. Bei geringem Risikoprofil, also primärer Tumormanifestation und abdomineller Tumorage, können bei R0 und R1 resezierten Patienten hingegen ähnliche Rezidivraten beobachtet werden. Da diese Arbeit nur extra-abdominelle Fibromatosen einschließt, die zudem zum Großteil an Armen und Beinen gelegen waren, erklärt dies zufriedenstellend die höhere Rezidivrate. Die

erhöhte Rezidivgefahr dieses Kollektivs könnte dazu geführt haben, dass in dieser Subgruppe anders als bei den Studien von Merchant und Lev [36,43] die R0- Resektion der R1- Resektion überlegen war.

#### ***4.4. Radiotherapie***

Auch der Einsatz der adjuvanten Radiotherapie bleibt umstritten. Die größeren Arbeiten von Lev und Merchant verzeichnen hierbei keinen signifikanten Vorteil durch zusätzliche Bestrahlung der operierten Patienten [36,43]. In beiden Studien ist jedoch eine vergleichsweise geringe Rezidivquote bei R1 resezierten Patienten mit allein chirurgischem Therapiekonzept zu erkennen. Diese liegt bei lediglich 17-23% [36,43] und ist damit deutlich geringer als in dem hier vorgestellten oder auch anderen, vergleichbaren Kollektiven. Das Ansprechen der Desmoide auf die adjuvante Strahlentherapie war also nicht schlechter als in vergleichbaren Studien, sondern die rein chirurgische Therapie war besser. Somit bildete sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsformen aus was für ein geringes Risikopotential des Patientenkollektivs spricht. Beide Studien beinhalten keine oder nur wenige Rezidivpatienten und einen, im Vergleich geringen Anteil an Extremitäten-Desmoiden. Dadurch weisen die Patienten an sich ein geringeres Rezidivpotenzial auf. Zusätzlich scheint in diesen erfahrenen Tumorzentren eine gute Patientenselektion hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens stattgefunden zu haben. Es ist zu überlegen, ob bei Erstdiagnose eines Desmoids und initial guter Resektabilität trotz einer R1-Situation,

auf eine additive Bestrahlung verzichtet werden kann. Die zugrundeliegende Arbeit stützt diese Hypothese.

Im Rezidivfall profitierten die Patienten in dieser Arbeit von einer adjuvanten Strahlentherapie. Dies unterstreicht die Bedeutung der adjuvanten Radiotherapie bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Interessant ist, dass hier die Patienten anscheinend auch ungeachtet des Resektionsstatus von der additiven Therapiemaßnahme profitieren. Somit scheint die Strahlentherapie bei Rezidivpatienten unverzichtbar zu sein. In der Arbeit von Spear et al. wird diese Ansicht unterstützt [59].

#### ***4.5. Morbidität und Follow up***

66,7% der Patienten unseres Kollektivs klagten im Follow-up über Beschwerden. 13 von 27 Patienten berichteten über, nach der hier verwendeten Definition, mittelschwere Komplikationen. Zwei Drittel der Patienten gaben an unter Bewegungseinschränkungen zu leiden. Diese sind bei einer Operation, aufgrund der typischen Lokalisation der aggressiven Fibromatose im Bindegewebe zwischen Muskel und Faszie, selten vollständig zu vermeiden.

Die Datenlage bezüglich der postoperativen Komplikationen ist gering. Lediglich die Studie von Goy et al. beschäftigt sich ausführlicher mit dieser Thematik und beschreibt bei etwa einem Drittel der Patienten, also halb so häufig wie in unserem Kollektiv, Komplikationen.

Auch hier könnte die Lage der Desmoide eine Rolle spielen. Bei Goy et al. waren nur 28% der Tumore an den Extremitäten lokalisiert [25], in unserem Kollektiv wiesen über die Hälfte der Patienten eine Extremitätenlage ihrer Desmoide und eine damit verbundene, erhöhte Komorbidität auf.

Hinsichtlich der hohen Morbidität sollte überlegt werden, ob das Konzept des „watchful waiting“ in einigen Fällen angezeigt ist. Das Wachstumsverhalten der aggressiven Fibromatose ist nicht vorhersehbar. So berichten einige Studien über einen Wachstumsstopp bei Rezidivpatienten, ohne dass weitere therapeutische Schritte unternommen wurden [37,43,55]. Betrachtet man die Ätiologie der Erkrankung, wonach operative Eingriffe das Wachstum eines Desmoids bedingen können [50] und die enge Beziehung zwischen den Signalkaskaden von Narben- und Desmoidbildung [35], so wäre ein konservativer Ansatz in der primären Therapie bei kleinen, asymptomatischen Desmoiden, welche nicht an vital oder funktionell wichtigen Strukturen angrenzen, zu vertreten. Dadurch könnte möglicherweise die Komplikationsrate der Behandlung gesenkt werden. Denkbar wäre auch der Einsatz einer medikamentösen Therapie, wie zum Beispiel Tamoxifen und Sulindac. Ein „watchful waiting“ könnte beispielsweise bei einem konservativen Ansatz mit halbjährlicher MRT-Kontrolle für 2 Jahre gewählt werden. In diesem Zeitraum werden die meisten Rezidive beobachtet (Median 15-23 Monate [3,26,36]). In Einzelfällen wurden Rezidive auch noch nach 8 Jahren beobachtet. [3,26,43]. Demnach müsste eine jährliche Kontrolle für weitere 6 Jahre weitergeführt werden.

#### **4.6. Limitationen**

Diese retrospektive Betrachtung, des Patientenkollektivs des Klinikum rechts der Isar, schließt nur eine kleine Anzahl an Patienten ein. Bei retrospektiven Arbeiten können Confounder nie ausgeschlossen werden, sie dienen zur Stärkung von Hypothesen, können aber keine prospektiven Studien ersetzen.

## Literaturverzeichnis

1. Amary, M. F., Pauwels, P., Meulemans, E., Roemen, G. M., Islam, L., Idowu, B., Bousdras, K., Diss, T. C., O'Donnell, P., Flanagan, A. M.  
Detection of beta-catenin mutations in paraffin-embedded sporadic desmoid-type fibromatosis by mutation-specific restriction enzyme digestion (MSRED): an ancillary diagnostic tool  
Am.J.Surg.Pathol. 31 (2007) 1299 - 1309
2. Azzarelli, A., Gronchi, A., Bertulli, R., Tesoro, J. D., Baratti, D., Pennacchioli, E., Dileo, P., Rasponi, A., Ferrari, A., Pilotti, S., Casali, P. G.  
Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis  
Cancer 92 (2001) 1259 - 1264
3. Ballo, M. T., Zagars, G. K., Pollack, A., Pisters, P. W., Pollack, R. A.  
Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy  
J Clin.Oncol. 17 (1999) 158 - 167
4. Barbier, O., Anract, P., Pluot, E., Larouserie, F., Sailhan, F., Babinet, A., Tomeno, B.  
Primary or recurring extra-abdominal desmoid fibromatosis: assessment of treatment by observation only  
Orthop.Traumatol.Surg.Res. 96 (2010) 884 - 889
5. Barker, N.  
The canonical Wnt/beta-catenin signalling pathway  
Methods Mol.Biol. 468 (2008) 5 - 15
6. Bocale, D., Rotelli, M. T., Cavallini, A., Altomare, D. F.  
Anti-oestrogen therapy in the treatment of desmoid tumours: a systematic review  
Colorectal Dis. 13 (2011) e388 - e395
7. Broder, H., Gottlieb, R. A., Lepor, N. E.  
Chemotherapy and cardiotoxicity  
Rev.Cardiovasc.Med. 9 (2008) 75 - 83

8. Brooks, M. D., Ebbs, S. R., Colletta, A. A., Baum, M.  
Desmoid tumours treated with triphenylethylenes  
Eur J Cancer 28A (1992) 1014 - 1018
9. Buchdunger, E., Cioffi, C. L., Law, N., Stover, D., Ohno-Jones, S., Druker, B. J., Lydon, N. B.  
Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors  
J Pharmacol. Exp. Ther. 295 (2000) 139 - 145
10. Carothers, A. M., Rizvi, H., Hasson, R. M., Heit, Y. I., Davids, J. S., Bertagnolli, M. M., Cho, N. L.  
Mesenchymal stromal cell mutations and wound healing contribute to the etiology of desmoid tumors  
Cancer Res. 72 (2012) 346 - 355
11. Cheon, S. S., Cheah, A. Y., Turley, S., Nadesan, P., Poon, R., Clevers, H., Alman, B. A.  
beta-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 99 (2002) 6973 - 6978
12. Chugh, R., Wathen, J. K., Patel, S. R., Maki, R. G., Meyers, P. A., Schuetze, S. M., Priebat, D. A., Thomas, D. G., Jacobson, J. A., Samuels, B. L., Benjamin, R. S., Baker, L. H.  
Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial  
Clin. Cancer Res. 16 (2010) 4884 - 4891
13. Demetri, G. D., von Mehren M., Blanke, C. D., Van Den Abbeele, A. D., Eisenberg, B., Roberts, P. J., Heinrich, M. C., Tuveson, D. A., Singer, S., Janicek, M., Fletcher, J. A., Silverman, S. G., Silberman, S. L., Capdeville, R., Kiese, B., Peng, B., Dimitrijevic, S., Druker, B. J., Corless, C., Fletcher, C. D., Joensuu, H.  
Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors  
N. Engl. J. Med. 347 (2002) 472 - 480

14. Denys, H.,Jadidizadeh, A.,Amini, Nik S.,Van, Dam K.,Aerts, S.,Alman, B. A.,Cassiman, J. J.,Tejpar, S.  
Identification of IGFBP-6 as a significantly downregulated gene by beta-catenin in desmoid tumors  
Oncogene 23 (2004) 654 - 664
15. Deonarain, R.,Verma, A.,Porter, A. C.,Gewert, D. R.,Platanias, L. C.,Fish, E. N.  
Critical roles for IFN-beta in lymphoid development, myelopoiesis, and tumor development: links to tumor necrosis factor alpha  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 100 (2003) 13453 - 13458
16. Dewar, A. L.,Cambareri, A. C.,Zannettino, A. C.,Miller, B. L.,Doherty, K. V.,Hughes, T. P.,Lyons, A. B.  
Macrophage colony-stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib  
Blood 105 (2005) 3127 - 3132
17. Deyrup, A. T.,Tretiakova, M.,Montag, A. G.  
Estrogen receptor-beta expression in extraabdominal fibromatoses: an analysis of 40 cases  
Cancer 106 (2006) 208 - 213
18. Druker, B. J.,Talpaz, M.,Resta, D. J.,Peng, B.,Buchdunger, E.,Ford, J. M.,Lydon, N. B.,Kantarjian, H.,Capdeville, R.,Ohno-Jones, S.,Sawyers, C. L.  
Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia  
N.Engl.J Med. 344 (2001) 1031 - 1037
19. Druker, B. J.,Tamura, S.,Buchdunger, E.,Ohno, S.,Segal, G. M.,Fanning, S.,Zimmermann, J.,Lydon, N. B.  
Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells  
Nat.Med. 2 (1996) 561 - 566
20. Duffaud, F., Le, Cesne A.  
Imatinib in the treatment of solid tumours  
Target Oncol. 4 (2009) 45 - 56

21. Fletcher, C. D.  
The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification  
*Histopathology* 48 (2006) 3 - 12
22. Fukuma, H.,Beppu, Y.,Yokoyama, R.,Omiya, K.  
[TNM classification of bone and soft tissue sarcomas]  
*Gan To Kagaku Ryoho* 24 (1997) 1035 - 1040
23. Garbay, D.,Le, Cesne A.,Penel, N.,Chevreau, C.,Marec-Berard, P.,Blay, J. Y.,Debled, M.,Isambert, N.,Thyss, A.,Bompas, E.,Collard, O.,Salas, S.,Coindre, J. M.,Bui, B.,Italiano, A.  
Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG)  
*Ann.Oncol.* 23 (2012) 182 - 186
24. Gluck, I.,Griffith, K. A.,Biermann, J. S.,Feng, F. Y.,Lucas, D. R.,Ben-Josef, E.  
Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors  
*Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 80 (2011) 787 - 792
25. Goy, B. W.,Lee, S. P.,Eilber, F.,Dorey, F.,Eckardt, J.,Fu, Y. S.,Juillard, G. J.,Selch, M. T.  
The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors  
*Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 39 (1997) 659 - 665
26. Gronchi, A.,Casali, P. G.,Mariani, L.,Lo, Vullo S.,Colecchia, M.,Lozza, L.,Bertulli, R.,Fiore, M.,Olmi, P.,Santinami, M.,Rosai, J.  
Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution  
*J Clin.Oncol.* 21 (2003) 1390 - 1397
27. Hardell, L.,Breivald, M.,Hennerdal, S.,Fernberg, J. O.,Strander, H.  
Shrinkage of desmoid tumor with interferon alfa treatment: a case report  
*Cytokines Cell Mol.Ther.* 6 (2000) 155 - 156

28. Heinrich, M. C.,Griffith, D. J.,Druker, B. J.,Wait, C. L.,Ott, K. A.,Zigler, A. J.  
Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor  
Blood 96 (2000) 925 - 932
29. Heinrich, M. C.,Joensuu, H.,Demetri, G. D.,Corless, C. L.,Apperley, J.,Fletcher, J. A.,Soulieres, D.,Dirnhofer, S.,Harlow, A.,Town, A.,McKinley, A.,Supple, S. G.,Seymour, J.,Di, Scala L.,van, Oosterom A.,Herrmann, R.,Nikolova, Z.,McArthur, A. G.  
Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases  
Clin.Cancer Res. 14 (2008) 2717 - 2725
30. Heinrich, M. C.,McArthur, G. A.,Demetri, G. D.,Joensuu, H.,Bono, P.,Herrmann, R.,Hirte, H.,Cresta, S.,Koslin, D. B.,Corless, C. L.,Dirnhofer, S.,van Oosterom, A. T.,Nikolova, Z.,Dimitrijevic, S.,Fletcher, J. A.  
Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor)  
J Clin.Oncol. 24 (2006) 1195 - 1203
31. Huang, K.,Fu, H.,Shi, Y. Q.,Zhou, Y.,Du, C. Y.  
Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution  
J Surg.Oncol. 100 (2009) 563 - 569
32. Janinis, J.,Patriki, M.,Vini, L.,Aravantinos, G.,Whelan, J. S.  
The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review  
Ann.Oncol. 14 (2003) 181 - 190
33. Kind, M.,Stock, N.,Coindre, J. M.  
Histology and imaging of soft tissue sarcomas  
Eur J Radiol. 72 (2009) 6 - 15
34. Kuhnen, C.,Helwing, M.,Rabstein, S.,Homann, H. H.,Muller, K. M.  
[Desmoid-type fibromatosis (aggressive fibromatosis)]  
Pathologie 26 (2005) 117 - 126

35. Lazar, A. J.,Hajibashi, S.,Lev, D.  
Desmoid tumor: from surgical extirpation to molecular dissection  
Curr.Opin.Oncol. 21 (2009) 352 - 359
36. Lev, D.,Kotilingam, D.,Wei, C.,Ballo, M. T.,Zagars, G. K.,Pisters, P. W.,Lazar, A.  
A.,Patel, S. R.,Benjamin, R. S.,Pollock, R. E.  
Optimizing treatment of desmoid tumors  
J Clin.Oncol. 25 (2007) 1785 - 1791
37. Lewis, J. J.,Boland, P. J.,Leung, D. H.,Woodruff, J. M.,Brennan, M. F.  
The enigma of desmoid tumors  
Ann.Surg. 229 (1999) 866 - 872
38. Lin, W.,Kemper, A.,McCarthy, K. D.,Pytel, P.,Wang, J. P.,Campbell, I. L.,Utset, M.  
F.,Popko, B.  
Interferon-gamma induced medulloblastoma in the developing cerebellum  
J Neurosci. 24 (2004) 10074 - 10083
39. Lynch, H. T., Fitzgibbons, R., Jr.  
Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and  
literature review  
Am J Gastroenterol. 91 (1996) 2598 - 2601
40. Mace, J.,Sybil, Biermann J.,Sondak, V.,McGinn, C.,Hayes, C.,Thomas, D.,Baker, L.  
Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate  
Cancer 95 (2002) 2373 - 2379
41. Mankin, H. J.,Hornicek, F. J.,Springfield, D. S.  
Extra-abdominal desmoid tumors: a report of 234 cases  
J.Surg.Oncol. 102 (2010) 380 - 384
42. Melis, M.,Zager, J. S.,Sondak, V. K.  
Multimodality management of desmoid tumors: how important is a negative  
surgical margin?  
J Surg.Oncol. 98 (2008) 594 - 602

43. Merchant, N. B., Lewis, J. J., Woodruff, J. M., Leung, D. H., Brennan, M. F.  
Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome  
Cancer 86 (1999) 2045 - 2052
44. Mohr, K.  
[The pharmacology of estrogens]  
Pharm.Unserer Zeit 33 (2004) 360 - 364
45. Nuyttens, J. J., Rust, P. F., Thomas, C. R., Jr., Turrisi, A. T., III  
Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or  
desmoid tumors: A comparative review of 22 articles  
Cancer 88 (2000) 1517 - 1523
46. Ozger, H., Eralp, L., Toker, B., Agaoglu, F., Dizdar, Y.  
[Evaluation of prognostic factors affecting recurrences and disease-free survival  
in extra-abdominal desmoid tumors]  
Acta Orthop.Traumatol.Turc. 41 (2007) 291 - 294
47. Paice, J. A., Cohen, F. L.  
Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain  
intensity  
Cancer Nurs. 20 (1997) 88 - 93
48. Penel, N., Le, Cesne A., Bui, B. N., Perol, D., Brain, E. G., Ray-Coquard, I., Guillemet,  
C., Chevreau, C., Cupissol, D., Chabaud, S., Jimenez, M., Duffaud, F., Piperno-  
Neumann, S., Mignot, L., Blay, J. Y.  
Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors):  
an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up  
Ann.Oncol. 22 (2011) 452 - 457
49. Pilz, T., Pilgrim, T. B., Bisogno, G., Knietig, R., Koscielniak, E., Carli, M., Treuner, J.  
[Chemotherapy in fibromatoses of childhood and adolescence: results from the  
Cooperative soft tissue sarcoma study (CWS) and the Italian Cooperative study  
group (ICG-AIEOP)]  
Klin.Padiatr. 211 (1999) 291 - 295

50. Piza-Katzer, H., Rhomberg, M.  
[Extra-abdominal fibromatosis--extra-abdominal desmoid. Review and personal experiences]  
Chirurg 71 (2000) 904 - 911
51. Plataniias, L. C.  
Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling  
Nat.Rev.Immunol. 5 (2005) 375 - 386
52. Pritchard, D. J., Nascimento, A. G., Petersen, I. A.  
Local control of extra-abdominal desmoid tumors  
J.Bone Joint Surg.Am. 78 (1996) 848 - 854
53. Raguse, J. D., Gath, H. J., Oettle, H., Bier, J.  
Interferon-induced remission of rapidly growing aggressive fibromatosis in the temporal fossa  
Int.J Oral Maxillofac.Surg. 33 (2004) 606 - 609
54. Reitamo, J. J., Scheinin, T. M., Hayry, P.  
The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor  
Am.J.Surg. 151 (1986) 230 - 237
55. Rock, M. G., Pritchard, D. J., Reiman, H. M., Soule, E. H., Brewster, R. C.  
Extra-abdominal desmoid tumors  
J Bone Joint Surg.Am 66 (1984) 1369 - 1374
56. Rudiger, H. A., Ngan, S. Y., Ng, M., Powell, G. J., Choong, P. F.  
Radiation therapy in the treatment of desmoid tumours reduces surgical indications  
Eur J Surg.Oncol. 36 (2010) 84 - 88
57. Salas, S., Dufresne, A., Bui, B., Blay, J. Y., Terrier, P., Ranchere-Vince, D., Bonvalot, S., Stoeckle, E., Guillou, L., Le, Cesne A., Oberlin, O., Brouste, V., Coindre, J. M.  
Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation  
J.Clin.Oncol. 29 (2011) 3553 - 3558

58. Skapek, S. X., Ferguson, W. S., Granowetter, L., Devidas, M., Perez-Atayde, A. R., Dehner, L. P., Hoffer, F. A., Speights, R., Gebhardt, M. C., Dahl, G. V., Grier, H. E. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial  
J Clin.Oncol. 25 (2007) 501 - 506
  
59. Spear, M. A., Jennings, L. C., Mankin, H. J., Spiro, I. J., Springfield, D. S., Gebhardt, M. C., Rosenberg, A. E., Efid, J. T., Suit, H. D. Individualizing management of aggressive fibromatoses  
Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys. 40 (1998) 637 - 645
  
60. Sri-Ram, K., Haddo, O., Dannawi, Z., Tirabosco, R., Cannon, S. R., Briggs, T. W., Sinisi, M. A review of extra-abdominal fibromatosis treated at the Royal National Orthopaedic Hospital  
Eur.J.Surg.Oncol.(2012)
  
61. Stengel, G., Metze, D., Dorflinger, B., Luger, T. A., Bohm, M. Treatment of extra-abdominal aggressive fibromatosis with pegylated interferon  
J Am Acad.Dermatol. 59 (2008) S7 - S9
  
62. Stojadinovic, O., Brem, H., Vouthounis, C., Lee, B., Fallon, J., Stallcup, M., Merchant, A., Galiano, R. D., Tomic-Canic, M. Molecular pathogenesis of chronic wounds: the role of beta-catenin and c-myc in the inhibition of epithelialization and wound healing  
Am.J.Pathol. 167 (2005) 59 - 69
  
63. Sturt, N. J., Clark, S. K. Current ideas in desmoid tumours  
Fam.Cancer 5 (2006) 275 - 285
  
64. Takahashi-Yanaga, F., Sasaguri, T. The Wnt/beta-catenin signaling pathway as a target in drug discovery  
J Pharmacol.Sci. 104 (2007) 293 - 302

65. Tjandra, S. S., Hsu, C., Goh, Y. I., Gurung, A., Poon, R., Nadesan, P., Alman, B. A.  
IFN- $\beta$  signaling positively regulates tumorigenesis in aggressive fibromatosis,  
potentially by modulating mesenchymal progenitors  
Cancer Res. 67 (2007) 7124 - 7131
  
66. Weiss, A. J., Horowitz, S., Lackman, R. D.  
Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine  
Am J Clin. Oncol. 22 (1999) 193 - 195
  
67. Wong, S. L.  
Diagnosis and management of desmoid tumors and fibrosarcoma  
J Surg. Oncol. 97 (2008) 554 - 558