

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Winkelmann  
Klinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Brüderkrankenhaus St. Josef, Paderborn

Das Dilemma bei aggressiver Fibromatose am Bewegungsapparat  
Patientenanalyse und Literaturübersicht der Therapiemodalitäten

## **Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doctor medicinae dentium  
der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

vorgelegt von

Papendorf, Christina  
aus Borghorst / Deutschland

2006

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgens

1.Berichterstatter: PD Dr. Norbert Lindner

2.Berichterstatter: PD .Dr. Christian Götze

Tag der mündlichen Prüfung: 17.3.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Winkelmann

Referent: PD Dr. N. Lindner

Koreferent: PD Dr. Ch. Götze

### Zusammenfassung

Das Dilemma bei aggressiver Fibromatose am Bewegungsapparat  
Patientenanalyse und Literaturübersicht der Therapiemodalitäten

Christina Papendorf

Die seltene aggressive Fibromatose (AF) am Bewegungsapparat stellt sehr häufig ein schwierig zu behandelndes Problem dar. Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse der operativen und adjuvanten Behandlung von Patienten mit AF auszuwerten und anhand einer aktuellen Literaturrecherche eine Übersicht über die Erfolgsraten von Therapiemodalitäten zu geben. Klinisch durchgeführt wurden hierbei operative Resektionen, teilweise in Kombination mit einer Radiotherapie, sowie weitere adjuvante Therapieformen wie Chemotherapie, Hormontherapie oder Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Auswertung ergab, dass bei einem mit mindestens weitem Sicherheitsabstand resektablen Tumor die alleinige Operation das schonendste Heilverfahren darstellt. Erhebliche funktionelle Defizite durch operative Resektionen oder gar Amputationen sollten zur Einhaltung eines weiten Resektionsrandes nur in Ausnahmefällen in Erwägung gezogen werden. Ist eine weite Resektion nicht ohne große negative Konsequenzen für den Patienten durchführbar (z.B. Amputation, Operation in Nähe vitaler Strukturen, z. B. im Becken), so sollte bei schonender marginaler oder intraläsionaler Resektion eine Nachbestrahlung erfolgen. Die Nachbestrahlung muss einen ausreichenden Sicherheitsabstand umfassen, um Rezidiven im Bereich des Strahlenrandes vorzubeugen. Ist der Tumor inoperabel, so ist die Strahlentherapie auch als primäre Therapieform geeignet. Die Wirksamkeit der adjuvanten Behandlung durch Chemotherapie, Hormontherapie oder nichtsteroidaler Antirheumatika konnte in diesem Kollektiv nicht festgestellt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2006

## **Meinen Eltern**

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Einleitung .....	1
2.	Material und Methode .....	4
3.	Ergebnisse .....	11
4.	Diskussion .....	23
5.	Zusammenfassung.....	34
6.	Literatur.....	35
7.	Literaturübersicht: Radiotherapie bei der aggressiven Fibromatose.....	41
8.	Anhang .....	I
8.1.	Tabellenverzeichnis.....	I
8.2.	Abbildungsverzeichnis .....	II
8.3.	Fragebogen .....	III
8.4.	Danksagung.....	VI
8.5.	Lebenslauf .....	VII

### 1. Einleitung

Die aggressive Fibromatose (AF) ist ein seltener in der Regel gutartiger, mesenchymaler Tumor des Bindegewebes, der von den tiefen muskulo-aponeurotischen Strukturen im Bereich von Muskelfaszien, Aponeurosen, Sehnen- und Narbengewebe ausgehen kann [2, 30, 33, 39]. Die Erkrankung ist schon lange bekannt. Erstbeschreibungen gehen bis ins 19. Jahrhundert zurück. Den Ausdruck „Desmoid“ oder „Desmoidfibrom“ (griech. „desmos“ = „Sehne“) prägte Johannes Müller 1838. Im anglo-amerikanischen Raum gilt John McFarlane aus Glasgow als Erstbeschreiber, der über diese Erkrankung 1932 berichtete. Untersucht wurden hierbei Neubildungen an der Bauchdecke von Frauen, die entbunden hatten. Ähnliche Tumoren fand man später auch an anderen Körperregionen. 1958 entdeckte Jaffe eine primär ossär entstandene aggressive Fibromatose und bezeichnete den Tumor als „desmoplastisches Fibrom“. Paget unterschied 1856 zum ersten Mal die abdominale und die extraabdominelle Form der aggressiven Fibromatose, wobei der Unterschied lediglich in der Lokalisation und nicht in der Gewebedifferenzierung liegt. 1904 führte Pfeiffer die Bezeichnung „Desmoidtumor“ für „fibromas arising in the musculoaponeurotic structures of the abdominal walls“ ein. Seitdem existieren die Bezeichnungen „Desmoidtumor“ und „aggressive Fibromatose“ nebeneinander [32]. Erstere finden sich vor allem in der englischsprachigen Literatur, die zweiten im deutschen Schrifttum.

Die Neuerkrankungen pro Jahr betragen 2 - 5 pro 1 Millionen Einwohner [11]. Die Unterscheidung je nach Lokalisation in extraabdominelle (ca. 70 %), intraabdominelle (ca. 10 %) und in der Bauchwand gelegene Desmoide (ca. 20 %) ist von prognostischer Bedeutung.

Extraabdominelle Formen neigen (selbst nach einer weiten Resektion) häufiger zu Rezidiven, und können in 8 % der Fälle letale Verläufe aufweisen. Intraabdominelle Formen sind so häufig mit dem Gardner-Syndrom (Polyposis coli) assoziiert, einer autosomal dominant vererbten Erkrankung [14], dass ein rein zufälliges Verhältnis ausgeschlossen werden kann. Nur ausnahmsweise werden andere genetische Faktoren oder ein Trauma als Ursache von Desmoiden angesehen. Selten entsteht eine AF nach chirurgischen Eingriffen im Bereich von Narben. Frauen sind häufiger als Männer betroffen (Geschlechtsverhältnis 1: 1,5 – 2,5). Bevorzugt sind jüngere Menschen in der dritten und vierten Lebensdekade betroffen, aber auch bei Kleinkindern und älteren Menschen können Desmoide vorkommen [9,30].

Histologisch finden sich große Ähnlichkeiten zu hochdifferenzierten (G1) Fibrosarkomen. Mikroskopisch herrschen kollagene Fasern mit geringer Zelldichte vor. Die mitotische Aktivität ist gering und zelluläre Atypien sind extrem selten [8, 9, 11, 17]. Die histologischen Grenzen zum normalen Gewebe sind in der Regel unscharf [36]. Berichte über eine Transformation einer AF in ein Fibrosarkom sind eine extreme Rarität [37].

Typisch für die aggressive Fibromatose ist das langsame, lokale aber aggressive und infiltrierende Wachstum und die Neigung zu Lokalrezidiven nach lokaler Resektion [40]. Manche Tumoren zeigen eine niedrige Proliferationsrate und können spontan im Wachstum sistieren, andere können riesige Ausmaße annehmen und führen dann sekundär zu krankheitsrelevanten Symptomen.



Partielle und temporäre Remissionen sind möglich [19, 16]. Manchmal kann aggressive Fibromatose auch größere Organe und Gefäße infiltrieren und dann einen letalen Verlauf aufweisen.

## 2. Material und Methode

Untersucht wurden die medizinischen Daten von 40 Patienten, die zwischen 1988 und 2002 am Universitätsklinikum Münster mit histologisch gesichertem extraabdominellen Desmoid behandelt wurden. Hierbei mussten sich einige von ihnen aufgrund einer rezidivierenden Fibromatose einer mehrfachen Behandlung unterziehen. Die Auswertung erfolgte mittels eines eigens erstellten Fragebogens (s. Anhang). Die Behandlungen umfassten die alleinige chirurgische Therapie sowie diese mit zusätzlicher postoperativer Radiatio bzw. intraoperativer Brachytherapie und darüber hinaus die alleinige Radiatio, Chemotherapie und Hormontherapie. Von den 40 Patienten waren 25 Frauen und fünfzehn Männer und das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 32 Jahren (19 - 55).

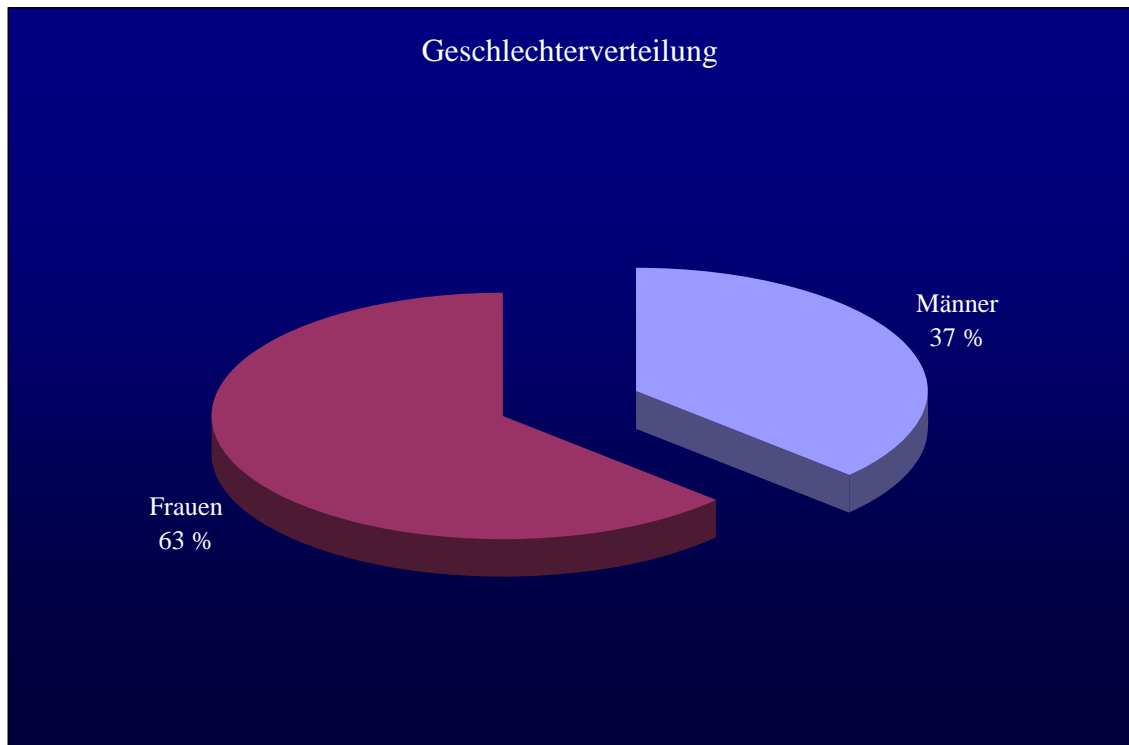


Abb.1: Geschlechterverteilung bei den Patienten

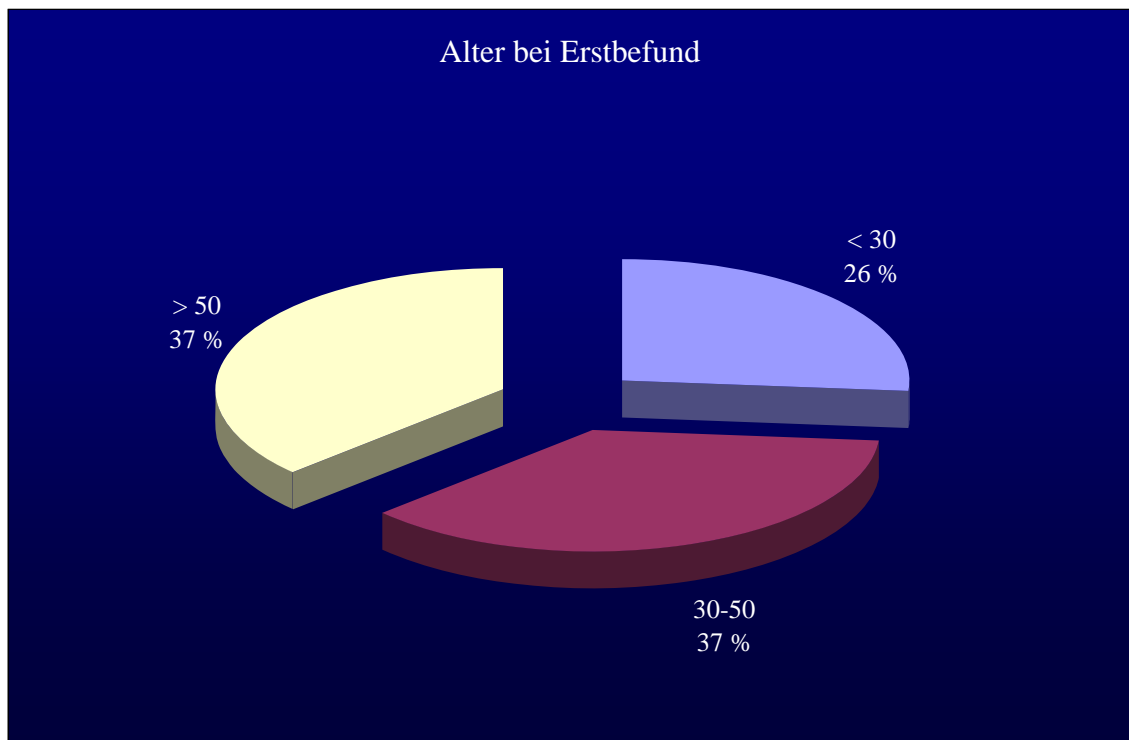


Abb.2: Alter bei Erstbefund

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 28 Monate. Die Tumoren lagen in einem Fall im Bereich des Kopfes, im Rumpfbereich in 23 Fällen, in den oberen Extremitäten (distal der Axilla und der Schulter) in elf Fällen und in den unteren Extremitäten (distal der Inguinalregion und der Glutealregion) in 25 Fällen. Tumoren im Rumpfbereich wurden unterteilt in solche der Schulterregion (fünf Fälle), des vorderen abdominalen Bereiches (drei Fälle), des Rückens (zwei Fälle), des Gesäßes (elf Fälle) und der Axilla (zwei Fälle). Tumoren der oberen Extremitäten wurden unterteilt in solche des Oberarms (drei Fälle), des ulnaren Unterarms (vier Fälle), des radialen Unterarms (drei Fälle) und Ellenbogengelenksnähe (ein Fall). Fälle der unteren Extremitäten stellten sich im Bereich des Oberschenkels (zwölf Fälle), des Knies (vier Fälle), des tibialen (drei Fälle) und des fibialen Unterschenkels (vier Fälle) sowie des Fußes (zwei Fälle) dar.

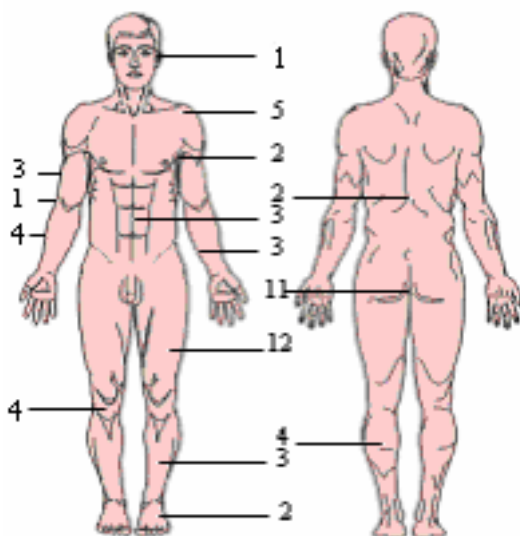


Abb.3: Anzahl der Tumoren in Abhängigkeit von der Lage

Von den 40 Patienten klagten neun über minimale, acht über mäßige und zwei über stärkere Schmerzen. 16 Patienten wiederum gaben an, keine tumorbedingten Schmerzen zu haben. Fünf machten keine Angaben. Die meisten Personen berichteten, dass sich die Schmerzen im Laufe der Zeit entwickelt hätten und anfangs lediglich eine Schwellung bestanden habe. Jedoch alle, die über spätere Schmerzen klagten, hatten die Tumoren im Bereich der Extremitäten. Ebenfalls war ein gesteigertes Schmerzempfinden mit zunehmender Tumorgröße festzustellen und meist handelte es sich um Bewegungsschmerz.

Funktionsdefizite in Form von Streck- und Beugedefiziten, Versteifungen der tumornahen Gelenke und Schonhaltungen vor Behandlungsbeginn gaben 18 Patienten an. Hierbei wurde in 14 Fällen eine minimale und in zwei weiteren eine mäßige Einschränkung beschrieben. Jeweils in einem Fall kam es zu einer starken bzw. einer stärkeren Einschränkung der normalen Tätigkeit durch den Tumor. 15 Patienten fühlten sich durch den Tumor nicht eingeschränkt. Sieben machten keine Angaben.

Bei allen Patienten waren Schwellungen tastbar, von denen 21 druckdolent und 11 ohne Druckschmerz waren. In acht Fällen lagen keine diesbezüglichen Informationen vor.

In Bezug auf die Verschieblichkeit wurden in dreizehn Fällen Angaben gemacht. So waren fünf verschieblich, acht nicht.

Die Tumorgröße bei den primären Fibromatosen betrug in neun Fällen unter 5 cm, in 17 Fällen zwischen 5-10 cm und in 12 Fällen über 10 cm. In zwei Fällen wurde keine Größenangabe gemacht. Die durchschnittliche Größe im Bereich des Rumpfes betrug 11 cm, im Bereich der oberen Extremitäten 9 cm und im Bereich der unteren Extremitäten 10 cm.

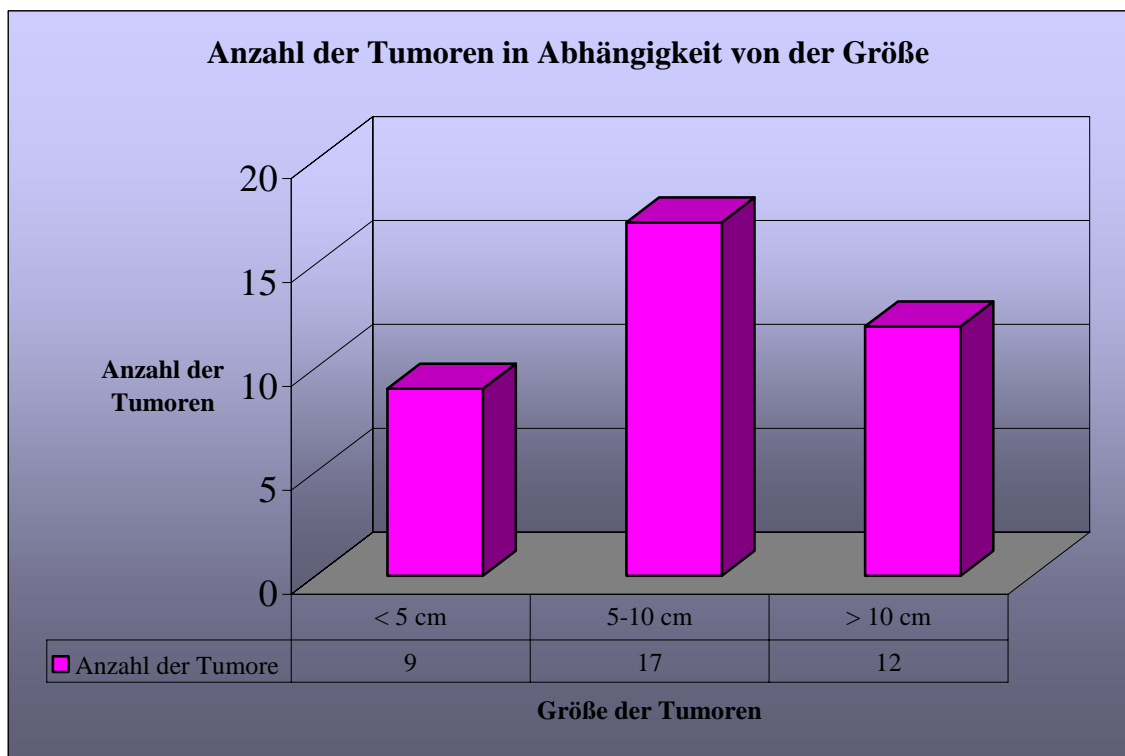


Tabelle 1 : Größenverteilung der Primärtumoren

Aufgrund der Erkenntnis, dass die aggressive Fibromatose in seltenen Fällen die Tendenz zeigt, sich im Bereich von älteren Narben zu entwickeln [36], konnte bei zwei Patienten eine frühere Verletzung im späteren Ersterkrankungsgebiet anamnestisch ergründet werden.

Das häufiger in Zusammenhang mit aggressiver Fibromatose genannte Gardner Syndrom trat bei keinem unserer Patienten auf.

Eine häufige Koinzidenz von leichteren, knöchernen Fehlbildungen mit der aggressiven Fibromatose, wie sie manchmal in der Literatur beschrieben wird, wurde nur in einem unserer Fälle bemerkt [15, 35].

Von den bei uns in der Uni-Klinik Münster vorstellig gewordenen Patienten waren 26 schon in anderen Kliniken, teilweise mehrfach, vorbehandelt worden.

14 Erkrankte kamen ohne jegliche vorherige Therapie zu uns.

Die Therapie in der Uni-Klinik Münster erfolgte bei 34 Patienten zunächst rein chirurgisch. Hierbei wurden 50 Operationen durchgeführt und somit jeder Erkrankte im Schnitt 1,4 -mal operiert. Die Eingriffe beinhalteten sowohl Ersteingriffe als auch operative Behandlungen von Rezidiven. Es schlossen sich zum Teil weitere Behandlungen auch anderer Art zu einem späteren Zeitpunkt an.

Bei 23 Erkrankten erfolgte ein Eingriff, zwei Eingriffe erfolgten bei acht Erkrankten, drei bei einem und vier Operationen bei zwei Patienten.

Einer Bestrahlungstherapie unterzogen sich in unserem Haus insgesamt 26 Patienten (davon einige mehrfach). Mittels einer adjuvanten Bestrahlung wurden 15 Patienten hierbei 26-mal therapiert. Die Radiatio als Monotherapie kam sechsmal bei insgesamt fünf Patienten zum Einsatz. Die Brachytherapie mit Kathetereinlage über mehrere Tage (im Mittel fünf Tage) wurde bei sechs Patienten insgesamt siebenmal angewandt.

Chemotherapie wurde in fünf Fällen bei insgesamt zwei Patienten, angewandt.

Die Hormontherapie erfolgte dreimal bei zwei Erkrankten.

Sowohl bei der Hormontherapie als auch bei der Chemotherapie waren chirurgische Eingriffe vorausgegangen. Einige Patienten mussten sich hierbei mehreren Eingriffen bzw. unterschiedlichen Behandlungsmethoden nacheinander unterziehen.

Das Ziel der chirurgischen Behandlung waren tumorfreie Ränder von 1-5 cm, wobei zum Teil zur Erhaltung der Funktion und Schonung wichtiger anatomischer Strukturen eine Einbuße der tumorfreien Ränder in Kauf genommen wurde. Auch zeigte sich in sechs Fällen, dass trotz geplanter weiter oder radikaler Operationsausführung die Resektionsränder mikroskopisch positiv waren.

Die Indikationen für die Bestrahlung waren lokale Inoperabilität, intraläsionale und marginale Resektionen. Die Bestrahlung erfolgte postoperativ in konventioneller Fraktionierung mit Gesamtdosen von 50 – 55 Gy und bei der primären Radiotherapie mit 60 - 65 Gy.

Die adjuvante Chemotherapie wurde in einem Therapieversuch mit Carboplatin und Vincistin, in einem Fall mit Tamoxifen und Voltaren durchgeführt. Zweimal erfolgte die Therapie mit Methotrexat und Vinblastin sowie in einem Fall mit Ifosfamid und Adriamycin. Die an unserer Klinik mit einer Chemotherapie behandelten Patienten waren beide mittels insgesamt vier chirurgischen Eingriffen vorbehandelt worden (ein Patient einmal, ein Patient dreimal).

Bei allen chemotherapeutisch oder per Radiatio behandelten Erkrankten handelte es sich um Patienten, die von mehrfach rezidivierenden Tumoren betroffen waren. Alle chemotherapeutisch behandelten Tumoren betrafen die Extremitäten.

Das gleiche gilt für die bei zwei Patienten dreimal durchgeführte Hormontherapie. Hierbei wurden Farlutal und Novaldec eingesetzt. Einer der so behandelten Tumoren lag retroperitoneal, während zwei extraabdominal im Bereich der Extremitäten zu finden waren.



### 3. Ergebnisse

Im Verlauf der Nachbeobachtung waren von 40 Patienten 25 nach Behandlung in der Klinik von einem oder mehreren Rezidiven betroffen. Dies ergibt eine Rezidivhäufigkeit von 62,5 %. Eine Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von der Lage des Primärtumors war nicht zu erkennen.

Ein auffälliger Zusammenhang mit dem Alter der Patienten, wie er oft in der Literatur beschrieben wird, war im Bereich der mittleren Altersgruppierung zu sehen. Von einem oder mehreren Rezidiven waren in der Gruppe der unter 30 jährigen drei von zehn betroffen (30%). In der Altersgruppe von 30-50 Jahren erlitten 14 von 16 Patienten (87,5 %) und bei den über fünfzig Jahre alten Patienten acht von 14 (57,14 %) ein Rezidiv.

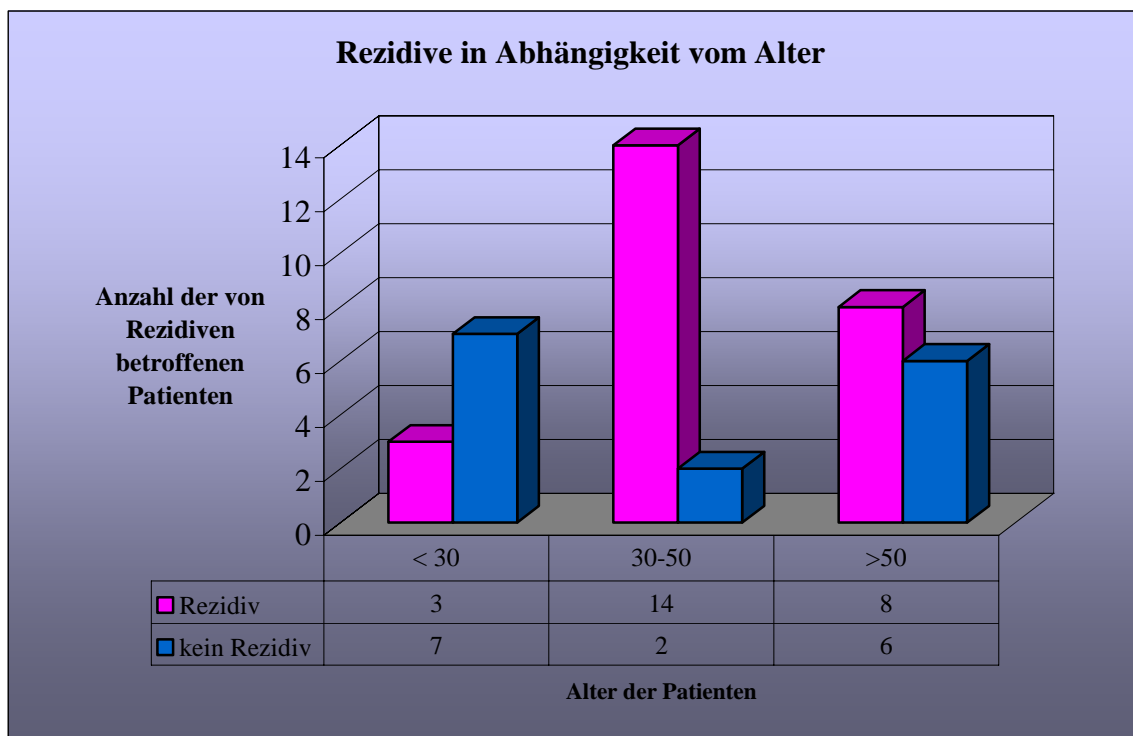


Tabelle 2: Rezidive in Abhängigkeit vom Alter

Auch bei der Anzahl der mehrfachen Rezidive pro Patient konnte eine Betonung der mittleren Altersgruppe festgestellt werden.

So kam es bei der jüngsten Gruppe von Patienten nur einmal zu einem Rezidiv, nach einer Therapie in unserem Haus.

Bei den 30-50 jährigen kam es in neun Fällen und bei den über 50 Jahre alten Patienten siebenmal zu einem wiederholten Rückfall.

Zwei Rezidive wurden bei der jüngsten Gruppe einmal, bei der mittleren viermal und bei der letzten Gruppe keinmal beobachtet. Drei und mehr Rezidive waren bei allen Gruppen einmal zu beobachten.

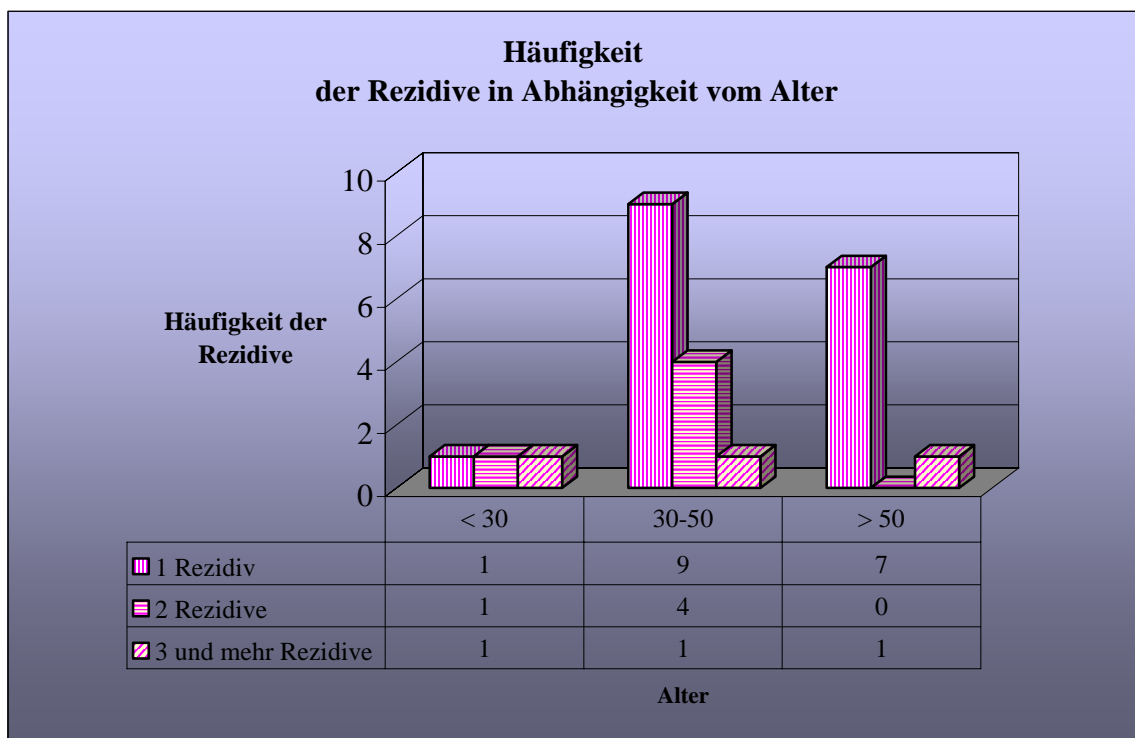


Tabelle 3: Häufigkeit der Rezidive in Abhängigkeit vom Alter

Die durchschnittliche Zeit nach der Behandlung bis zum Rückfall betrug 10,78 Monate. Ein Großteil der Rückfälle ereignete sich innerhalb des ersten halben Jahres nach der Behandlung. Der Zeitraum erstreckte sich dabei von zwei Monaten bis zu vier Jahren und zwei Monaten.

Die Patienten, die mit einer rezidivierenden Fibromatose nach Behandlung in einer anderen Einrichtung zu uns kamen, bzw. die Patienten, die einen Rückfall nach Therapie in unserem Haus erlitten hatten, wurden sowohl chirurgisch, chirurgisch mit postoperativer Bestrahlung, rein radiologisch sowie chirurgisch mit zusätzlicher Chemotherapie und alleiniger Chemotherapie bzw. Hormontherapie behandelt.

Bei den 50 an der Universitätsklinik Münster rein chirurgisch behandelten Tumoren (Rezidive und Primärtumore) traten in 34 Fällen Rezidive auf (Rezidivrate von 68 %). Ganz entscheidend war der Erfolg hierbei von dem Resektionsstatus abhängig. So traten nach allen sechs intraläsionalen Eingriffen (100 %) und nach 18 von 20 marginal durchgeführten Operationen (90 %) Rezidive auf. In einem Fall musste die OP abgebrochen werden und daher konnte die Situation gar nicht verbessert werden. Einmal führte ein marginaler Eingriff zum Stop des Krankheitsverlaufs.

Wie erwartet stieg aber die Erfolgchance mit größer werdendem Sicherheitsabstand. So war nach einer alleinigen weiten Resektion bei vier von zehn so durchgeführten Operationen ein Rezidiv zu finden (40 %). Bei 14 radikalen Entfernungen wurden sechs Rückfälle beobachtet (42,86 %).

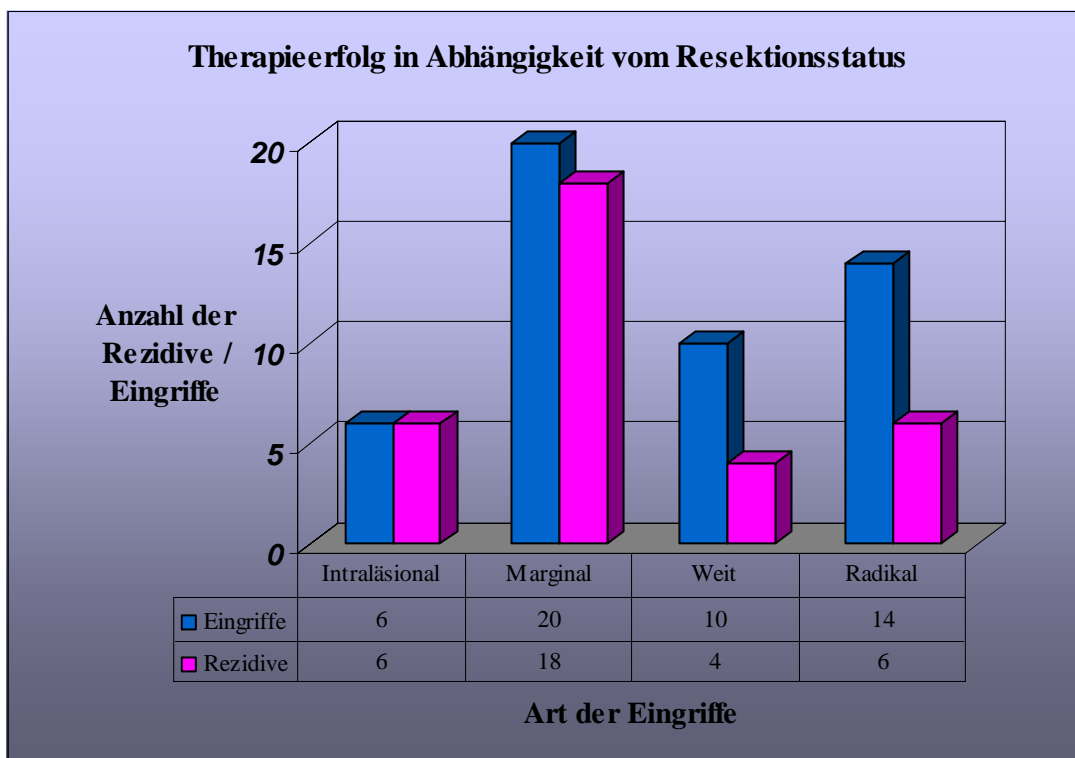


Tabelle 4: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Postoperative Komplikationen traten in 23 Fällen bei 21, davon z. T. mehrfach betroffenen Patienten auf.

Im Detail handelte es sich nach intraläsionalen Eingriffen in einer Gruppe von fünf Patienten um folgende Beschwerden. Ein Patient war zweimal von Wundheilungsstörungen betroffen. Zwei weitere Patienten klagten über starke, ausstrahlende postoperative Schmerzen. Eine Dysästhesie im Bereich des N. ulnaris, sowie ein Spitzfuß bzw. Streckdefizit wurden jeweils einmal angegeben.

Neun Patienten waren von Komplikationen nach marginalen Operationen betroffen. Hierbei handelte es sich neben einer Pseudoarthrose um drei neurologische Ausfälle (eine Peroneusläsion, zwei nicht näher beschriebene Nervenläsionen im OP-Gebiet). Darüber hinaus wurden zweimal eine Wundheilungsstörung mit starken postoperativen Schmerzen, eine oberflächliche Nekrose, ein Lymphödem, ein Erysipel und eine Pseudoarthrose im Hüftgelenk festgestellt.

Bei zwei weit durchgeführten Operationen klagte ein Patient über eine Hypersensibilität des rechten Oberschenkels und bei einem anderen Patienten kam es zu einer Wundheilungsstörung.

Bei sechs radikalen Operationen, durchgeführt an fünf Patienten, waren zwei Nervenschädigungen (eine distale Pallhypästhesie, eine Parästhesie der linken Hand) sowie eine Osteoporose des linken Humerus festzustellen. Weiter kam es einmal zu starken Nachblutungen, die eine Hämatomdrainage nötig machten, und zu einem subkutanen Abszess.

Insgesamt waren somit bei 96 durchgeführten Operationen (sowohl rein chirurgisch als auch chirurgisch mit einer adjuvanten Therapien) in 23 Fällen postoperative Beschwerden zu beobachten (23,95 %).

Funktionelle Ergebnisse der Operationen äußerten sich einmal in Form einer eingeschränkten Gehfähigkeit sowie sechsmal in einer Bewegungseinschränkung (eine Rotationseinschränkung der Schulter, zwei Fußhebeschwächen, eine Kniesehnenverkürzung, eine Beinlängendifferenz von 2,5 cm, eine starke Immobilitätsatrophie der handgelenksnahen Knochen mit einer Sudeck-Dystrophie ).

26 Patienten wurden in unserem Haus 39-mal unterschiedlich radiologisch therapiert.

Chirurgie mit postoperativer Bestrahlung erfolgte 26-mal bei insgesamt 15 Patienten.

Hierbei wurde 19-mal mittels eines chirurgischen Eingriffes und sich anschließender Radiatio therapiert. Siebenmal machte ein Rezidiv eine weitere Operationen und adjuvante Therapien notwendig.

Rein radiologisch, also ohne vorherigen chirurgischen Eingriff, wurde in unserem Haus sechsmal bei fünf Patienten therapiert und auch hier wurde eines der darauf entstandenen Rezidive durch eine weitere radiologische Therapie behandelt.

Brachytherapie wurde siebenmal bei sechs Patienten eingesetzt.

Von den neun, die mehrfach bestrahlt wurden, wurde einer mit zweimaliger Brachytherapie, sechs Patienten mit zweimaliger postoperativer Radiatio und jeweils ein Patient mit dreifacher bzw. vierfacher postoperativer Radiatio behandelt. 17 Patienten wurden nur einmal bestrahlt.

Insgesamt trat im Laufe der Nachbeobachtung bei 13 Patienten 18 Mal nach Tumorremission erneut ein Rezidiv auf.

Dies geschah im Schnitt nach 16,7 Monaten und entspricht einer langfristigen lokalen Kontrollrate von 53,85 %. Die Rezidive lagen hierbei in 10 Fällen, und somit zum großen Teil, außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Es fanden sich geringe Unterschiede der lokalen Kontrollrate bei Patienten, die eine primäre Strahlentherapie (50 %) erhielten und denen, die adjuvant postoperativ (61,53 %) bestrahlt wurden.

So kam es bei 26 adjuvanten Therapien zu zehn Rezidiven. Die insgesamt sechsmalige primäre Radiatio führte dreimal zum gewünschten Ergebnis und bei siebenmaliger Brachytherapie kam es zu fünf Rezidiven (Kontrollrate 28,57 %)

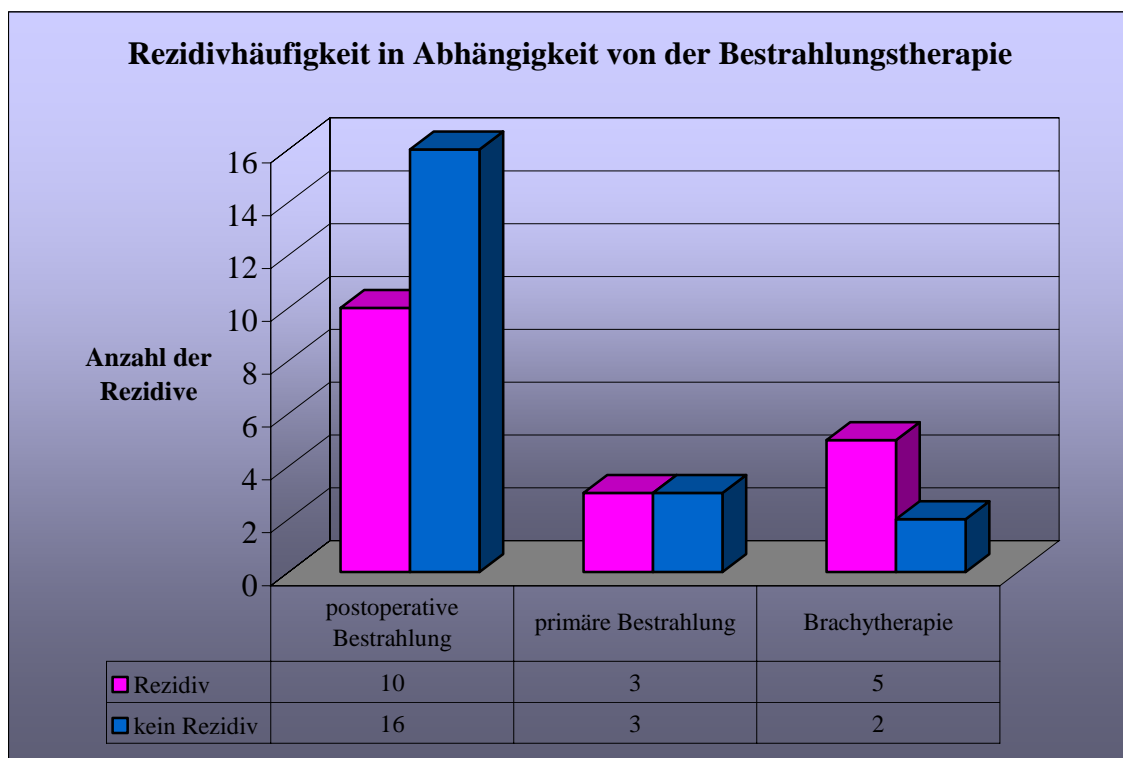


Tabelle 5: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Bestrahlungstherapie

Eine Abhängigkeit des Erfolges von der Bestrahlungsintensität war insofern zu erkennen, als dass 70,83 % der mit 50-59 Gy bestrahlten Patienten rezidivfrei blieben, was im Umkehrschluss eine Rezidivrate von nur 29,17 % bedeutete.

Wider Erwarten war auch keine entscheidende Steigerung des Erfolgs bei einer Erhöhung der Strahlenintensität über bzw. auf 60 Gy zu beobachten. So war hier eine wesentlich höhere Rezidivhäufigkeit von 62,5 % zu sehen.



Allerdings handelte es sich bei den auf diese Art und Weise therapierten Tumoren um mehrfach rezidivierende und somit therapieresistente Tumoren.

Die weitere Reduzierung der Strahlendosis auf Werte von 40-49 Gy oder sogar unter 40 Gy waren mit einer sehr hohen Rezidivrate verbunden (Rezidivrate 75 % bzw. 100 %).

Auffällig war die Erfolgssteigerung bei einer zweiten Bestrahlung. Bei 26 Erstbestrahlungen waren insgesamt 16 Rezidive zu beklagen (Erfolgsrate von 38,47 %).

Nach einer weiteren Bestrahlung (13-mal bei insgesamt neun Patienten) erhöhte sich die Erfolgsrate auf 84,62 % (nur zweimal war ein Rezidiv zu beobachten).

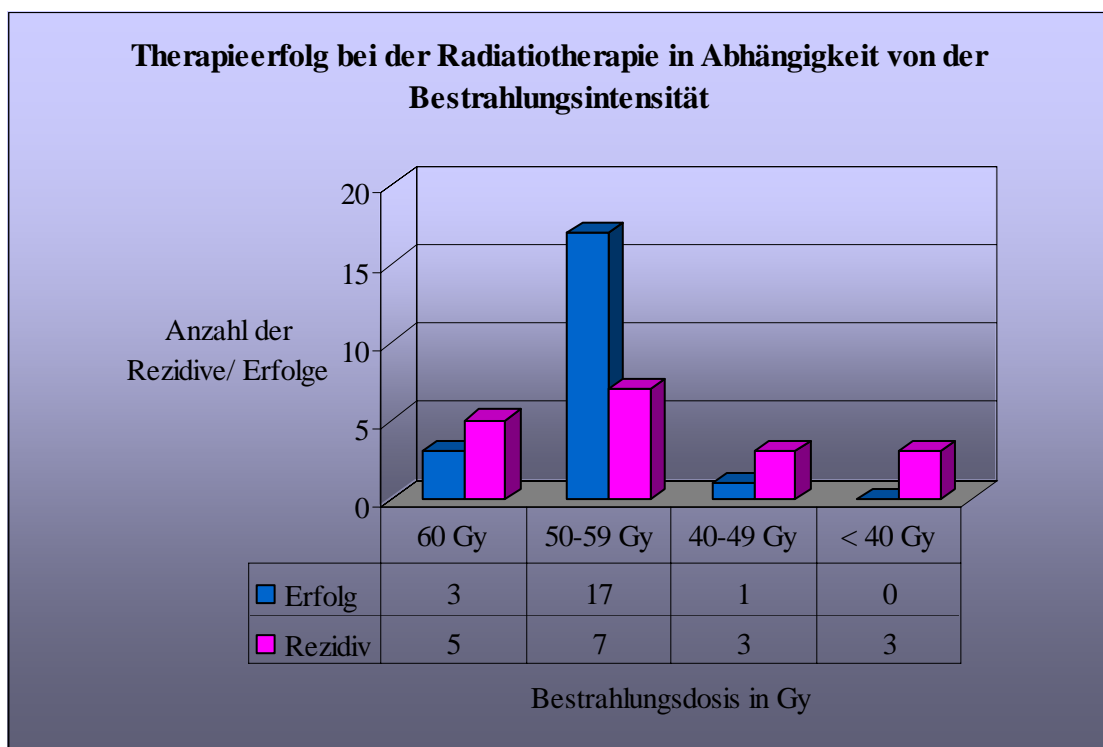


Tabelle 6: Therapieerfolg bei der Radiotherapie in Abhängigkeit von der Bestrahlungsintensität

Die Bestrahlungsdauer betrug im Schnitt 22,15 Tage. Davon wurden neun Therapien mit einer Länge von zwei bis sechs Tagen, fünf Therapien im Zeitraum von 7-13 und ebenfalls fünf Bestrahlungen mit einer Dauer von 14-20 Tagen durchgeführt. Zweimal dauerte die Therapie zwischen 21 und 27, neunmal 28 bis 39 und siebenmal zwischen 40 und 59 Tagen. Zweimal wurde eine Therapie im Zeitraum von 50 bis sechzig Tagen vorgenommen.

Hierbei zeigte sich eine verhältnismäßig hohe Erfolgsquote in den kürzeren Behandlungsspannen zwischen einem und sechs Tagen, sowie ab einer Behandlungszeit zwischen 28 und 59 Tagen. Sowohl Zeiträume dazwischen, als auch Behandlungen über diesen Zeitraum hinaus, waren mit weniger Erfolg zu bewerten.

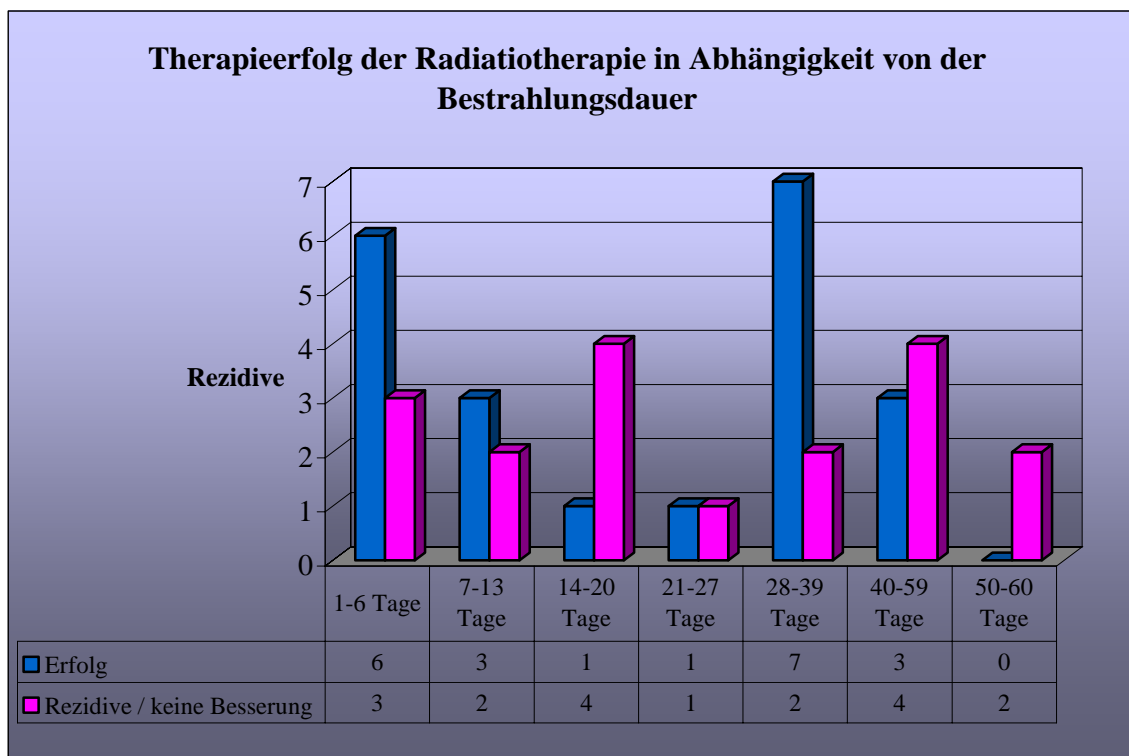


Tabelle 7: Therapieerfolg der Radiotherapie in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer

Die bei sieben Patienten angewandte Brachytherapie führte nur in zwei Fällen zum Erfolg (28,57 %).

Schwerwiegende radiogene Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet. Die hauptsächlich auftretenden Beschwerden waren unter anderem Epitheliolyse (fünfmal), Teleangiektasien (einmal), Lymphödeme (dreimal), Erytheme (dreimal), oberflächliche Hautulcerationen (einmal), Strahlendermatitis (einmal) und eine Fibrose 2.Grades.

Chemotherapie als adjuvante Therapie erfolgte einmal im Rahmen eines einmaligen vorherigen chirurgischen Eingriffes.

Bei einem weiteren Patienten schloss sich die chemotherapeutische Therapie nach drei vorangegangenen chirurgischen Behandlungen an.

Alleinige Chemotherapie wurde dreimal angewandt.

Eine Hormontherapie erfolgte in drei Fällen bei zwei Patienten.

Keiner unserer Patienten verstarb im Laufe der Behandlung aufgrund der Krankheit.

Sowohl die Chemotherapien als auch die Hormontherapien zeigten nicht den erwünschten Erfolg, unabhängig von der Behandlungsdauer und der jeweiligen Dosierung der Medikamente.

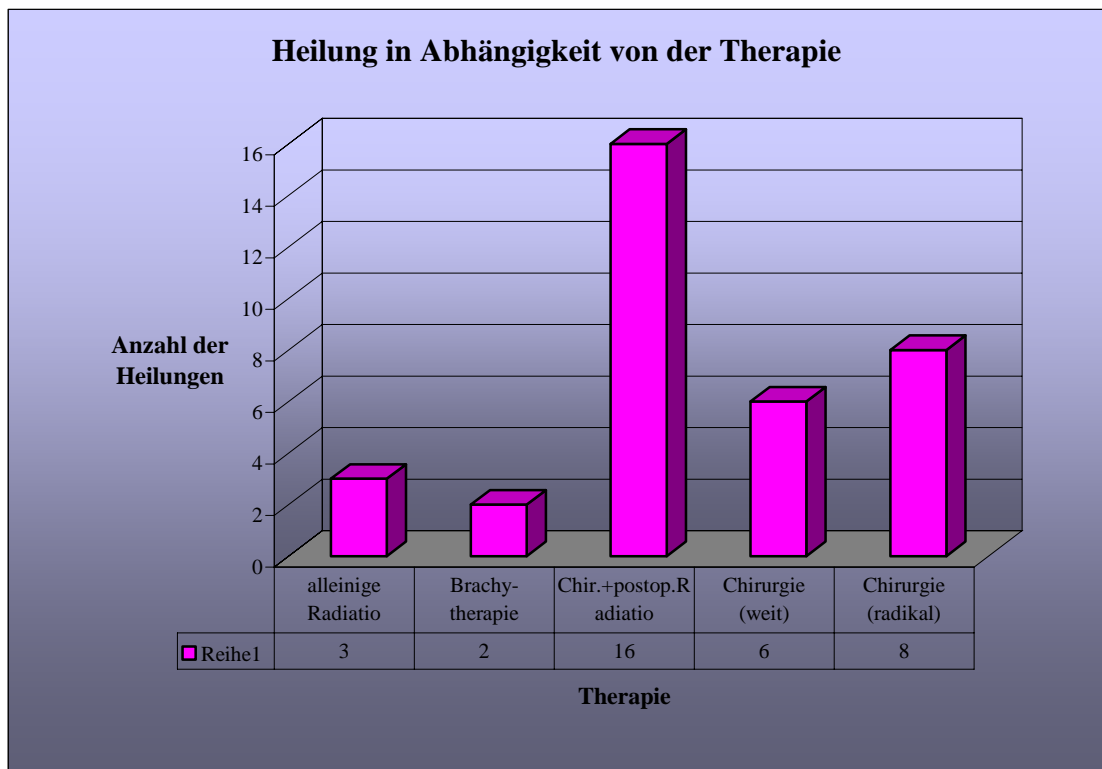


Tabelle 8: Heilung in Abhängigkeit von der Therapie

Die letztlich zum Erfolg führende Behandlung der in unserem Haus behandelten Patienten war in acht Fällen die radikale Operation, hiervon unter anderem eine innere Hemipelvektomie sowie drei Amputationen. Sechsmal war die weite Resektion das Mittel zum Erfolg. Darüber hinaus brachte dreimal eine alleinige Radiatio und 16-mal die Chirurgie mit postoperativer Bestrahlung den gewünschten Erfolg. Die Brachytherapie führte zweimal zum gewünschten Ergebnis.

Insgesamt scheint die Fibromatose bei 35 von 40 (87,5 %) Patienten nach Therapie am Universitätsklinikum Münster geheilt, d.h. die Nachuntersuchungen zeigten keinen Rezidivtumor. Bei zwei Patienten erfolgte keine kausale Therapie in unserem Haus (1x Lappen-OP, 1x Schraubenentfernung) aber auch bei Ihnen scheint die Erkrankung geheilt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug hierbei 20 Monate.

#### 4. Diskussion

Nach histologischer Verifikation ist bei der aggressiven Fibromatose eine sichere, weite Resektion zu planen. Sollte diese nicht möglich sein, ist die alleinige Radiotherapie zu erwägen. Die intraläsionale Operation als reines „Tumor Debulking“ hätte zwar den Vorteil der Reduktion der Tumormasse, doch erkaufte man sich damit entscheidende Nachteile. Zum einen wird das zu bestrahlende Volumen durch den Eingriff stark vergrößert, da die gesamte Wunde einschließlich eventueller Hämatome und Drainagestellen mit einbezogen werden muss. Der zu bestrahlende rezidivgefährdete Bereich wird durch die intraläsionale Operation im Gegenteil somit sogar vergrößert. Zum zweiten nimmt der Wirkungsgrad der Strahlentherapie ab, da die Sauerstoffsättigung im operierten Gewebe, wie sie zur Entstehung der freien Radikale bei Bestrahlung notwendig ist, deutlich reduziert wird. Dies macht den Tumor weniger empfindlich für die biologische Aktivität der Strahlen.

Die Primärtherapie besteht in der Regel in einer sicher weiten (Sicherheitsabstand je nach Gewebequalität 2 – 5cm) oder wenn möglich kompartmentorientierten, radikalen Resektion [4, 9]. Nach einer sicher weiten Resektion kann zunächst eine beobachtende Haltung eingenommen werden. Selbst bei einer teilweise marginalen Resektion wird in der Literatur des öfteren eine abwartende Haltung vorgeschlagen, um zu erkennen, ob es zu einem rasch progredienten Rezidiv oder zum Tumorstillstand kommt. Diese eher zurückhaltende Einstellung rechtfertigt sich nach Literaturangaben durch eine Lokalrezidivrate von etwa 50 % nach marginaler Resektion.

Das bedeutet im Umkehrschluss, dass bereits die Hälfte aller Patienten durch den marginalen Primäreingriff langfristig kontrolliert werden kann und nicht dem Risiko radiogener Späteffekte ausgesetzt werden muss [30]. Bei den in unserem Haus so therapierten Patienten ergab sich allerdings eine Rezidivrate nach marginaler Resektion von 89,47 %. Lediglich bei einem auf diese Weise therapierten Patienten sistierte das Tumorwachstum. Die Nachsorge sollte hier im Abstand von maximal drei Monaten im ersten postoperativen Jahr durchgeführt werden.

Aggressive Fibromatosen haben eine zentrifugale Ausbreitungsrichtung. Der Tumor ist umhüllt von komprimierten nicht-neoplastischem Gewebe, welches eine weiche, ödematöse Pseudokapsel bildet. Beim Wachstum der Läsion können sich mikroskopische Tumorausstülpungen in die Pseudokapsel bilden, wo diese zu isolierten Mikro- und Makroknoten anwachsen können. Diese Knoten sind normalerweise innerhalb des Kompartments der Primärläsion aufzufinden. Die großen Faszien und Septen, der kortikale Knochen, die Gelenkflächen und neurovaskulären Scheiden bilden eine Barriere gegenüber dem Tumorwachstum. Die Tumorausbreitung in den Extremitäten verläuft typischerweise in Längsrichtung innerhalb der durch die genannten Barrierestrukturen begrenzten Kompartimente. Häufig findet sich die Ausbreitung entlang des lockeren, ortsständigen Gewebes der Gefäßnervenstränge. Die Ausbreitung in Transversalrichtung mit Durchbrechung der natürlichen Barrieren stellt ein Spätphänomen dar und tritt häufiger bei Lokalrezidiven auf.

Zur korrekten präoperativen Strategieplanung ist ein aktuelles Kernspintomogramm erforderlich. Bei knochenaher Lage kann die Szintigraphie Informationen über eine ossäre Beteiligung erbringen.

Die Technik des chirurgischen Eingriffs zur Entfernung der aggressiven Fibromatose am Skelettsystem entspricht grundsätzlich den Prinzipien der operativen Behandlung von Weichteilsarkomen. Der einzige Unterschied besteht in dem Fehlen systemischer Metastasen bei der Fibromatose. Die lokale Rezidivrate ist zwar ähnlich, doch durch das Fehlen der systemischen Metastasen bei der Fibromatose hat ein Lokalrezidiv nicht die gleichen fatalen Konsequenzen wie bei einem malignen Weichteiltumor. Eine primäre Amputation ist deshalb bei der Fibromatose in der Regel auch dann nicht indiziert, wenn eine sicher weite Resektion mit Erhalt der Extremitäten nicht möglich ist. Eine Amputation ist deshalb nur nach mehrfachen Lokalrezidiven mit der Gefahr des Befalls innerer Organe oder bei totalem Funktionsverlust durch fibromatöse Durchsetzung mit Funktionsausfall der Muskulatur bei der aggressiven Fibromatose der Extremitäten zu diskutieren. Auch dabei müssen die Resektionsränder beachtet werden. Eine weite, die Extremität erhaltende Operation, hat eine geringere Rezidivrate als eine marginale Amputation entlang des Tumors. Ebenso hat eine radikale, die Extremitäten erhaltende Therapie, eine geringere Rezidivrate als eine weite Amputation. Eine exakte und gut geplante operative Technik bei der Resektion der aggressiven Fibromatose kann viele postoperative Wundkomplikationen vermeiden. Die Anwendung pneumatischer Manschetten zur Hämostase während der Operation an Extremitäten erlaubt das Operieren in einem blutrockenen und übersichtlichen Gebiet.

Die Blutleerezeit sollte unterhalb von zwei Stunden liegen und die Manschette sollte vor Wundverschluss geöffnet werden. Wo immer möglich sollten die Hautschnitte knöcherne Prominenzen oder atrophische, schlecht vaskularisierte Haut aussparen. Fasziokutane Vollhautlappen werden angehoben, um Hautnekrosen zu vermeiden. Stumpfe Haken werden verwandt, um unachtsamer Öffnung des Tumors vorzubeugen und die Weichteilschädigung zu minimieren. Selbstspreizer verursachen eine ausgeprägte Weichteilkompression, die eine Ischämie verursachen kann und sollten daher nicht Anwendung finden. Der Biopsiezugang ist weit enbloc mit dem Resektat zu entfernen. Die Eröffnung der Faszie und die Darstellung der Gefäß-Nervenstrukturen sollte distal oder proximal des Tumors erfolgen. Eine Präparation in die Tiefe auf Höhe des Tumors ist nicht ratsam, sie führt häufig zur Eröffnung desselben. Erst wenn die tiefen Strukturen distal und proximal dargestellt sind, sollte der Tumor aus dem gesunden Gewebe mobilisiert werden. Bei Befall des Knochens ist der entsprechende Abschnitt enbloc mit dem Tumor zu entfernen. Ein Abschieben des Tumors bei Sitz auf dem Periost reicht für eine weite Resektion nicht aus. Hier sollte bereits präoperativ mit dem Strahlentherapeuten die Möglichkeit der postoperativen adjuvanten Radiotherapie oder Implantation von Brachytherapiekathetern erörtert werden oder die Segmentresektion oder hemikortikale Resektion des befallenen Knochenabschnittes geplant werden. Die Mobilisierungsversuche des Tumors sollten minimal gehalten werden. Stumpfe Pinzetten werden verwandt, um unbeabsichtigter Penetration des Tumors vorzubeugen. Nach der Tumorentfernung und makroskopischen Resektionsrandkontrolle wird mit der Rekonstruktion des Defektes begonnen. Die Wunde wird schichtweise über den Drainagen, die in Linie mit dem Hautschnitt ausgestochen wurden, verschlossen.



Alle Toträume sollten mittels Readaptation der Gewebe geschlossen werden. Ausreichend große Drainagen sollten plaziert werden, um jegliche, in einigen Wundbereichen mögliche, Flüssikeitsansammlung zu entleeren. Postoperativ werden die Drainagen mit dem entsprechenden Unterdrucksystem verbunden. Große Faszien- und Muskeldefekte können mittels Dexon- oder Vicrylnetz readaptiert werden. Die Weichteilstrukturen sollten wasserdicht bis zur Haut verschlossen werden. Größere Defekte können mittels lokalen Rotationslappen, wie dem Gastrocnemius oder Latissimus-dorsi Lappen oder durch freie Lappentechniken gedeckt werden. Diese Lappen können anschließend mittels Spalthauttransplantaten nach Bedarf versorgt werden.

Postoperativ wird ein Kompressionsverband angelegt und eventuell mittels Gipsverband ruhig gestellt. Thromboseprophylaxe ist angezeigt. Die Rehabilitation beginnt in kleinen Schritten. Die Wundheilung hat die höchste Priorität und eine zu frühe Mobilisation kann diese stören. Die Bewegung der unbeteiligten Gelenke beginnt früh. Gangschulung für die unteren Extremitäten und Gebrauchsschulung für die oberen Extremitäten wird, je nach Weichteilverhältnissen, nach drei bis fünf Tagen begonnen.

Nach Abschluss dieser Phase muss der Patient in ein regelmäßiges Nachsorgeprogramm aufgenommen werden. Da das Lokalrezidiv in erster Linie durch körperliche Untersuchung entdeckt wird, sollte in die sorgfältige Untersuchung die Palpation der ehemaligen Wundbereiche eingeschlossen werden. Eine Bildgebung mittels MRI sollte bei unklaren klinischen Befunden durchgeführt werden.

Die Patienten werden alle drei Monate in den ersten zwei Jahren und dann alle vier Monate für das folgende Jahr einbestellt. Danach erhöhen sich die Intervalle der Kontrollen bis auf sechs Monate und werden bis zum fünften postoperativen Jahr durchgeführt.

Klare Indikationen für eine Bestrahlung bestehen bei unmöglicher weiter Resektion, bzw. bei Notwendigkeit der Amputation im Bereich der Extremitäten, bei größeren Tumorresten postoperativ, bei positiven Resektionsrändern oder bei knappem chirurgischen Sicherheitsabstand im Falle mehrfacher Rezidive [11, 12, 17].

Im Folgenden wird eine Literaturübersicht und eigene Ergebnisse zur Strahlentherapie der aggressiven Fibromatosen präsentiert. Eine Übersicht der strahlentherapeutischen Ergebnisse zeigt Tabelle 10.

Nach alleiniger Operation wird eine hohe Lokalrezidivrate zwischen 60 % und 80 % beobachtet [1, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 20, 26, 27, 28, 31]. Posner et al. berechneten in einer Studie an 64 Patienten auf der Grundlage von Ennekings Klassifikation [Enneking, 1988], dass bei einer Resektion des Tumors mit weniger als weitem Resektionsrand die lokale Tumorkontrolle um den Faktor vier geringer ist als bei weiter oder radikaler Operation ( $p = 0,0002$ ). Darüber hinaus zeigten sie, dass bei der Operation eines Rezidivtumors das Risiko eines erneuten Fehlschlages um den Faktor zwei erhöht ist, auch wenn eine Resektion mit weiter Grenze erreicht wurde ( $p = 0,02$ ). In unseren Fällen zeigte sich ebenfalls eine hohe Rezidivrate bei alleinigem chirurgischem Eingriff (66 %).

Auch war eine Erfolgssteigerung um den Faktor 7,5 bei einer weiten bzw. radikalen Resektion gegenüber geringeren Abständen ersichtlich. Dies deckt sich auch mit dem Ergebnis einer Studie von Weiss et al. der Universität Heidelberg, welche ebenfalls eine Rezidivrate von 66 % nach alleinigem chirurgischem Eingriff nach einem Jahr feststellten und nach fünf Jahren der Kontrolle sogar eine Rückfallquote von 100 % verzeichneten [49]. Auch wird diskutiert, ob das Trauma welches bei jedem chirurgischen Eingriff entsteht, maßgeblich an der Bildung eines Rezidives beteiligt sein bzw. dieses fördern könnte [38].

Durch die postoperative Bestrahlung lässt sich die Rezidivrate signifikant senken. Walther et al. [31] beobachteten bei Dosen von mindestens 50 Gy ein Absinken der Rezidivrate von 80 % auf 10 %. Sonst werden je nach Selektion Rezidivraten von 10 % bis 30 % bei postoperativer Bestrahlung angegeben [3, 7, 9, 11, 12, 15, 17, 20, 27, 31]. Auch bei unseren Patienten war eine Abnahme der Rezidivrate von 66,67 % nach alleinigem chirurgischem Eingriff auf 38,47 % mit postoperativer Bestrahlung zu sehen.

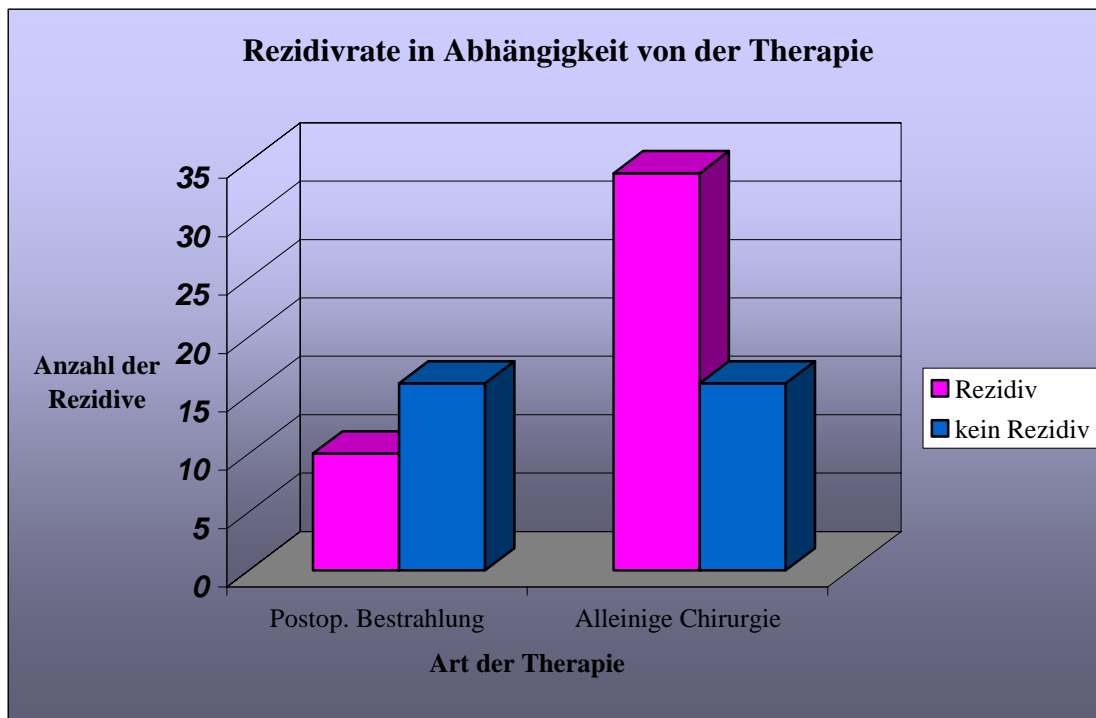


Tabelle 9: Rezidivrate in Abhängigkeit von der Art der Therapie

Auch nach primärer Radiotherapie wird eine hohe lokale Kontrollrate erreicht, die sich kaum von den Ergebnissen der postoperativen Bestrahlung unterscheidet [11, 12, 17, 20, 27, 29]. Leibel et al. [20] erreichten bei 19 Patienten mit Resttumor oder Rezidiv, die mit 50 - 55Gy bestrahlt wurden, eine lokale Kontrollrate von 68 % bei einer medianen Nachbeobachtung von acht Jahren. Die Tumorgröße scheint dabei keinen prognostischen Einfluss auf die lokale Kontrolle nach Strahlentherapie zu haben [15, 19, 29]. In unseren Fällen konnte durch alleinige oder postoperative Bestrahlung eine lokale Kontrollrate von 50 % bzw. 61,53 % erreicht werden.

Aufgrund der geringen Anzahl der Fälle ist eine deutliche Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer oder -intensität in unseren Fällen zwar nicht eindeutig nachzuweisen. Deutlich ist aber, dass bei unseren Behandlungen die Erfolgsrate ab Dosen von 50 Gy deutlich gegenüber geringeren Dosierungen anstieg.

Auch zeigte sich tendenziell ein besseres Ansprechen des Tumors bei einer Bestrahlungsdauer von 1 – 6 Tagen bzw. zwischen 28 – 39 Tagen.

In einer Metaanalyse analysierten Kirschner & Sauer [17] insgesamt 698 Fälle aus 13 Studien. Sie fanden nach R<sub>0</sub>-Resektion bei postoperativer Bestrahlung eine um 17 % verbesserte lokale Kontrolle im Vergleich zur alleinigen Operation. Bei makro- (R<sub>2</sub>) oder mikroskopischen Tumorresten (R<sub>1</sub>) sind die Ergebnisse der postoperativen Strahlentherapie deutlich besser. Die empfohlene Gesamtdosis liegt in der Literatur bei 50 - 60Gy für die postoperative und bei 60 bis 65 Gy für inoperable oder rezidierte Tumoren [3, 7, 9, 11, 12, 15, 17, 20, 27, 29, 31]. Eine eindeutige Beziehung zwischen Dosis und Behandlungserfolg konnte bis heute allerdings nicht bewiesen werden [33]. Deutlich ist aber die Tendenz, dass höhere Strahlenbelastungen zu höheren Kontrollraten führen.

Die Stellung der Brachytherapie in der Behandlung der aggressiven Fibromatose ist insgesamt noch unklar, wobei sich zumindest einige Hinweise für eine bessere lokale Kontrolle gegenüber einer alleinigen chirurgischen Therapie finden [2, 35].

Die siebenmalige Brachytherapie am Universitätsklinikum Münster brachte nur zweimal den gewünschten Erfolg.

Zur systemischen Therapie der aggressiven Fibromatose liegen nur wenige Berichte vor. Reimato et al. [25] fanden eine geringe, aber signifikante Expression von Östrogenrezeptoren, Progesteronrezeptoren wurden nicht expremiert. Interessanterweise finden sich auch einige Berichte über wachstumshemmende Effekte von Tamoxifen und Progesteron [16, 19, 25, 30, 34].

Janinis et al. berichten in einer retrospektiven Literaturrecherche von 1970-2000 im Mittel über positive Ergebnisse bei derartigen Behandlungen. Allerdings wird auch aufgezeigt, dass bis heute die Länge der Behandlung, die jeweilige optimale Dosis und der eigentliche Wirkmechanismus nicht bekannt sind [18]. Bei unserem Patienten, der mittels Tamoxifen und Progesteron behandelt wurde blieb die Therapie allerdings ohne Erfolg.

Einige Studien berichten über Erfolge mit nichtsteroidalen Antirheumatika, teilweise in Verbindung mit Vitamin C [6, 32]. Auch gibt es neuere Ansätze, welche 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 (die aktive Form des Vitamin D) als Therapeutikum einsetzen. Hierbei wird auch eine mögliche Verbesserung der Radiosensitivität der Tumoren durch vorherige Behandlung mit Vitamin D3 diskutiert [12, 49]. Um letztlich herauszufinden, ob diese Form der Therapie unterstützend oder alleine zum gewünschten Erfolg führt, bedarf es noch weiterer Studien.

Zur Chemotherapie liegen Kasuistiken mit alkylierenden Substanzen mit unterschiedlicher Wirksamkeit vor. Weiss & Lackman [33] belegten eine geringe Wirksamkeit von Vincristin und Methotrexat. Neu sind Hinweise für eine positive Wirkung von Interferon-alpha. Leithner et al. [21], behandelten 13 Patienten mit extraabdominellen Desmoiden mit Interferon-alpha in Verbindung mit oder ohne Tretinoin und erreichten im Mittel nach 27 Monaten Nachbeobachtungszeit eine lokale Kontrollrate von 85%. Diese positiven Ergebnisse müssen jedoch noch in weiteren Studien bestätigt werden.

Auch neuere Ansätze mit liposomalem Doxorubicin bei inoperablen Tumoren klingen vielversprechend, bleiben aber noch Einzelfälle [50]. Letztlich müssen diese positiven Ergebnisse jedoch noch in weiteren Studien bestätigt werden.

Insgesamt ist eine Systemtherapie nur in Einzelfällen angezeigt, z.B. bei Inoperabilität, raschem Progress, Befall vitaler Organe oder Rezidiv nach vorausgegangener Radiatio.

Auch hier blieben die hiesigen Therapieansätze, die Erkrankung mittels der Chemotherapie zu heilen, ohne Erfolg.

## 5. Zusammenfassung

Die Strahlentherapie verbessert beim Desmoid in der postoperativen Therapie die lokale Kontrollrate gegenüber der alleinigen Operation deutlich. Auch in der Primärtherapie lässt sich mit einer alleinigen Strahlentherapie eine sehr hohe lokale Kontrollrate erzielen. Systemische Therapien haben nur einen geringen Stellenwert und bleiben bislang Einzelfällen mit Rezidiven nach Resektion und Strahlentherapie vorbehalten. Als Standardtherapie sollte folgendes Regime empfohlen werden.

Ist der Tumor mit mindestens weitem Sicherheitsabstand resektabel, so ist die Operation das Mittel der ersten Wahl. Auf starke Funktionseinbußen oder gar Amputation sollte verzichtet werden. Sind der weiten Resektion Grenzen gesetzt (z.B. Amputation, Operation im Gesicht oder am Hals), so sollte bei einer marginalen oder intraläsionalen Resektion eine Nachbestrahlung erfolgen. Die Gesamtdosis der Bestrahlung sollte dabei zwischen 50-60 Gy betragen. Ist der Tumor inoperabel, so ist die Strahlentherapie auch als primäre Therapieform anzuwenden.



## 6. Literatur

- 1) Acker JC, Bossen EH, Halperin EC. The management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26 (1993) 851 – 858.
- 2) Adler CP, Stock D. : Aggressive fibromatoses in orthopedics.  
*Z Orth Ihre Grenzgeb.* (May-Jun 1986) 150-152.
- 3) Assad WA, Nori D, Hilaris BS, et al. Role of brachytherapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (1986) 901 - 906.
- 4) Atahan I, Lale F, Akyol F, et al. Radiotherapy in the management of aggressive fibromatosis. *Brit J Radiol* 62 (1989) 854 - 856.
- 5) Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Desmoid tumor: Prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 17 (1999) 158 - 167.
- 6) Bataini JP, Belloir C, Mazabraud A et al. Desmoid tumors in adults: the role of radiotherapy in their management. *Am J Surg* 155 (1988) 754 – 760.
- 7) Belliveau P, Graham AM. Mesenteric desmoid tumor in Gardner’s syndrome treated by Sulindac. *Dis Colon & Rect* 10 (1984) 53 - 54.
- 8) Batani JP, Belloir C, Mazabraud A, et al. Desmoid tumors in adults: The role of radiotherapy in their management. *Amer J Surg* 155 (1988) 754 - 760.
- 9) Campanacci M, Ruggieri P, Gasbarrini A, Ferraro A, Campanacci L : Osteoid osteoma. *J Bone Joint Surg Br.* 81(1999 Sep.) 336.
- 10) Enzinger FM, Shiraki M. Musculo-aponeurotic fibromatosis of the shoulder girdle (extra-abdominal desmoid). *Cancer* 20 (1967) 1131 - 1140.
- 11) Enzinger FM, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM : Variants of liposarcoma. *Am J Surg Pathol.* (1995 May) 334.

- 12) Ferah Y, Ayse K, Mustafa C, Ugur S, Murat G, Lale AI: Possible therapeutic role of vitamin D3 in aggressive fibromatosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2004 Aug;34[8]:472-5.
- 13) Goy BW, Lee SP, Eilber F, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39 (1997) 659 – 665, 332 - 333.
- 14) Greenberg HM, Goebel R, Weichselbaum RR et al. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7 (1981) 305 – 310.
- 15) Hizawa K, Iida M, Mibu R, Aoyagi K, Yao T, Fujishima M : Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis/Gardners syndrome. *J Clin Gastroenterol*. (1997 Jul.) 335-337.
- 16) Hoffmann W, Weidmann B, Schmidberger H, et al. Klinik und Therapie der aggressiven Fibromatose (Desmoide). *Strahlenther Onkol* 169 (1993) 235 - 241.
- 17) Ishii N, Matsui K, Ichiyama S, Takahashi Y, Nakajima H : A case of infantile digital fibromatosis showing spontaneous regression. *Br. J Dermatol*. (1989 Jul) 340.
- 18) Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol*. 2003 Feb;14[2]:181-90
- 19) Kamath SS, Parsons JT, Marcus RB. Radiotherapy for local control of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (1996) 325 – 328.
- 20) Karakousis CP, Mayordomo J, Zografos GO et al. Desmoid tumors of the trunk and extremity. *Cancer* 72 (1993) 1637 – 1641.
- 21) Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Hozumi Y, Kondo S. A case of infantile digital fibromatosis with spontaneous regression. *Dermatol*. (1998 Aug.)338-339

- 22) Keus RB, Bartelink H: The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumors. *Radiother Oncol* 7 (1986) 1 – 5.
- 23) Kiel KD, Suit HD: Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Cancer* 54 (1984) 2041 – 2055.
- 24) Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J. Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen. *Cancer* 52 (1983) 2201 - 2204.
- 25) Kirschner MJ, Sauer R. Die Rolle der Radiotherapie bei der Behandlung von DesmoidTumoren. *Strahlenther Onkol* 169 (1993) 77 - 82.
- 26) Klein WA, Miller HH, Anderson M. The use of indomethacin, sulindac and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis. *Cancer* 60 (1987) 2863 - 2868.
- 27) Lanari A. Effect of progesterone on desmoid tumors [aggressive fibromatoses]. *New Engl J Med* 309 (1983) 309ff.
- 28) Leibel SA, Wara WM, Hill D, et al. Desmoid tumors: Local control and patterns of relapse following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 (1983) 1167 - 1171.
- 29) Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol* 73 (2000) 21 - 25.
- 30) McCullough WM, Parson JT, van der Griend R et al. Radiation therapy for aggressive fibromatosis. *J Bone Joint Surg* 73A (1991) 717 - 725.
- 31) Macfarlane, 1832
- 32) Mendenhall M. William, Zlotecki Robert A., Morris G. Christopher, Aggressive Fibromatosis. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 211-215

- 33) Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF : Cancer.86 (1999 Nov.) 200-201.
- 34) Miralbell R, Suit HB, Mankin H et al.: Fibromatoses: from postsurgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18 (1990) 535 – 540.
- 35) Nuyttens JJ, Jenrette JM, Thomas CR Jr. : Desmoid tumors in a woman with idiopathic multicentric osteolysis: results of three etiologic factors or coincidence ?. Am J Clin Oncol.23(2000 Aug) 10-11.
- 36) Piza-Katzer H, Rhomberg M : Extra-abdominal fibromatosis-extra-abdominal desmoid. Chirug. (2000 Aug). 327-328.
- 37) Posner MC, Shiu MH, Newsome JL: The desmoid tumor – not a benign disease. Arch Surg 124 ( 1989) 191 - 196.
- 38) Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyry: The desmoid syndrome. Amer J Surg 152 (1986) 230 –237
- 39) Schmidt W, Leucht W, Boos R, Taverdian S, Rade D, Walter C, Heberling D. : Sonographic diagnosis of several fetal malformations. Geburtshilfe Frauenheilkd.(1985 Aug) 337.
- 40) Schwickerath J, Kunzig HJ, : Spontaneous malignant transformations of extra-abdominal fibromatosis to fibrosarcoma. Geburtshilfe Frauenheilkd (1995 March) 341.
- 41) Sherman NE, Romsdahl M, Evans H et al.: Desmoid tumors: a 20 year radiotherapy experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (1990) 37 – 40.
- 42) Sonntag W, Paulini K. : Investigations regarding the pathogenesis of fibromatosis of the palmar fascia. Z Orthop Ihre Grenzge.(1976 Oct) 329.

- 43) Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1998) 637 – 645, 338-339.
- 44) Stockdale AD, Cassoni AM, Coe MA et al. Radiotherapy and conservative therapy in the management of musculoaponeurotic fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 (1998) 851 – 857.
- 45) Suit HD. Radiation dose and response of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 (1990) 225 - 227.
- 46) Suit HB, Spiro I: Radiation treatment of benign mesenchymal disease. *Sem Radiat Oncol* 9 (1999) 171 – 178.
- 47) Walther E, Hünig R, Zalad S. Behandlung der aggressiven Fibromatose. *Orthopädie* 17 (1988) 193 - 200.
- 48) Wadell WR, Gerner RE: Indimethacin and ascorbate inhibit desmoid tumors. *J Surg Oncol* 15 (1980) 85 - 90.
- 49) Weiss AJ, Lackman RD: Low-dose chemotherapy in desmoid tumors. *Cancer* 64 (1989) 1192 - 1194.
- 50) Weiss RJ, Treiber M, Zahlten-Hinguranage A, Bernd L.: Improving local control in patients with aggressive fibromatosis by combined surgery and radiotherapy. *Chirurg.* 2002 Jun;73[6]:615-21.
- 51) Wilcken N, Tattersall MH. Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* 68 (1991) 1384 - 1388.
- 52) Yildiz F, Kars A, Cengiz M, Yildiz O, Akyurek S, Selek U, Ozyigit G, Atahan IL: 1,25-Dihydroxy vitamin D3: can it be an effective therapeutic option for aggressive fibromatosis. *Medical Hypotheses* 2005; 64 [2]: 333-6

- 53) Zelefsky MJ, Harrison LB, Shiu MH et al. Combined surgical resection and iridium-192 implantation for locally advanced and recurrent desmoid tumors. *Cancer* 67 (1991) 380 – 384.
- 54) De Vita, V., S. Hellmann, S. Rosenberg :*Cancer* . J.B. Lippincott Comp. Philadelphia 1992

## 7. Literaturübersicht: Radiotherapie bei der aggressiven Fibromatose

Autor, Jahr	Patienten [N]	Modalitäten	Gesamtdosis [Gy]	Ausgangstatus	Lokale Kontrolle
Greenberg et al., 1981 [10]	9	Radiotherapie	30 – 69	8 Primärtumoren, 1 postoperativ	87 % 100 %
Leibel et al., 1983 [20]	19	Radiotherapie	41 – 61	13 Primärtumoren 6 postoperativ R1	69 % 67 %
Keus et al., 1986 [14]	21	Radiotherapie	60	2 Primärtumoren, 8 postoperativ R1 11 postoperativ R2	91 % 87 %
Kiel et al., 1984 [15]	38	Radiotherapie	27 – 64	9 Primärtumoren 29 postoperativ	67 % 76 %
Bataini et al., 1988 [5]	26	Radiotherapie	45 – 50 plus Boost 1 – 15	26 postoperativ	85 %
Stockdale et al., 1988 [28]	29	Radiotherapie	35 – 64	29 postoperativ	76 %
Miralbell et al., 1990 [23]	22	Radiotherapie	22 – 71	19 Primärtumoren, 3 postoperativ R1	74 % 100 %
Shermann et	45	Radiotherapie	50 – 76	14 Primärtumoren,	71 %

## Literaturübersicht

---

al., 1990 [26]				31 postoperativ	77 %
Zeleftsky et al., 1991 [35]	38	Radiotherapie	Ir-192 + ERT	38 postoperative	75 %
McCullough et al., 1991 [22]	30	Radiotherapie	35 – 70	14 postoperativ R1 16 postoperativ R2	79 % 87 %
Acker et al., 1993 [1]	16	Radiotherapie	50 – 56	15 Primärtumoren, 1 postoperative	93 %
Karakousis et al., 1993 [13]	26	Radiotherapie	40 – 50	26 postoperative	96 %
Kirschner & Sauer, 1993 [Metaanalyse] [17]	698	Radiotherapie	50 – 60	379 nur Operation 319 postoperative	18- 71 % 71- 76 %
Spear et al., 1998 [27]	56	Radiotherapie	50 – 65	41 Primärtumoren, 15 postoperative	72 % 93 %
Micke et al., 2000	19	Radiotherapie	50 – 65	3 Primärtumoren, 16 postoperativ	74 %
Wilcken et Tattersall	2	Hormone (Tamoxifen,		2 inoperable mesenteriale	100 %



[Wilcken, 1991 #3]		Zoladex]		Tumoren	
Lewis et al. [Lewis, 1999 #4]	15	4Tamoxifen+ NSAD) 3Chemotherapie 3Tamoxifen+ Chemotx 6 Observation		15 inoperable Extremitäten- rezidive	100 % F/U 25-92 m
Waddell et Kirsch [Waddell, 1991 #5]	10	Testolactone+ NSAD Suldinac+ Warfarin+ VitK1		Inoperable Tumoren	50 %
Pignatti et al. [Pignatti, 2000 #6]	83	Surgery Surgery+postop RT		Extraabdomielle Tumoren	44,6 % 45,3 % F/U 11.2 years mean
Pilz et al. [Pilz, 1999 #7]	36	CX (VAIA+VAC)		15 infantile inop. Fibr. 15 aggressive inop. Fibr.	89 % 54 %
Skapek et al. [Skapek, 1998 #8]	10	CX (Vinblastin und Methotrexat)  33% RX		2 Inoperable primäre 8 Rezidive, 3 RX	50 %

Lev-Chelouche et al. [Lev-Chelouche, 1999 #9]	6	Isolated Limb Perfusion (TNF+ Melphalan)		Rezidive an Extremitäten	66 % F/U 7-55 m (mean 45 m)
Leithner et al. [Leithner, 2000 #10]	13	Surgery + Interferon alpha+-tretinoin		Nach marginaler und intraläsionler Resektion	85 % F/U 8-42 m (mean 27 m)
Nuyttens et al. [Nuyttens, 2000 #11]	780	Surg+ pos.Margins Surg+ neg. Margins Surg+ Pos.Margins+RT Surg+ pos.Margins+RT RT alone		Metaanalyse von 22 Artikeln 1983-98	41 % 72 % 75 % 94 % 78 %
Merchant et al. [Merchant, 2000 #12]	13	Radiotherapie	50 Gy	Kindertumoren	23 % F/U 196 m

**Tabelle 10:** Literaturübersicht: Radiotherapie bei der aggressiven Fibromatose (Desmoid)

## 8. Anhang

### 8.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Größenverteilung der Tumoren	7
Tabelle 2: Rezidive in Abhängigkeit vom Alter	11
Tabelle 3: Anzahl der Rezidive in Abhängigkeit vom Alter	12
Tabelle 4: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Resektionsstatus	14
Tabelle 5: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Bestrahlungstherapie	18
Tabelle 6: Therapieerfolg bei der Radiotherapie in Abhängigkeit von der Bestrahlungsintensität	19
Tabelle 7: Therapieerfolg der Radiotherapie in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer	20
Tabelle 8: Heilung in Abhängigkeit von der Therapie	22
Tabelle 9: Rezidivrate in Abhängigkeit von der Art der Therapie.	30
Tabelle 10: Literaturübersicht: Radiotherapie bei der aggressiven Fibromatose.	41

## 8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung bei den Patienten	4
Abbildung 2: Alter bei Erstbefund	5
Abbildung 3: Anzahl der Tumoren in Abhängigkeit von der Lage	6







#### **8.4. Danksagung**

Ich danke meinen Eltern und meiner Großmutter, die mir unermüdlich während meines gesamten Studiums und darüber hinaus immer liebevoll zur Seite standen.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. Lindner für seine Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit



## 8.5. Lebenslauf

**Name** Christina Papendorf

**Anschrift** Hangenkamp 39, 48565 Steinfurt

**Geburtsort** Borghorst / Deutschland

**Geburtsdatum** 16.03.1979

**Eltern** Jürgen Papendorf (Zahnarzt)  
Brigitte Papendorf (Lehrerin)

**Geschwister** Björn Papendorf (Jurist)  
Tim Papendorf (Abiturient)

**Schule** 1985- 1989 Grundschule Marienschule / Borghorst  
1989- 1998 Städtisches Gymnasium Borghorst  
08.06.1998 Abschluss der allgemeinen Hochschulreife

**Studium** SS' 1999 Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der  
Westfälischen-Wilhelms-Universität in Münster  
20.09.2000 Naturwissenschaftliche Vorprüfung  
25.09.2001 Zahnärztliche Vorprüfung  
15.07.2004 Zahnärztliche Prüfung und Erhalt der Approbation

**Beruf** 01.10.2004 Beginn der Tätigkeit als wissenschaftliche  
Mitarbeiterin in der Abteilung für konservierende  
Zahnheilkunde im Zentrum für Zahn- Mund -und  
Kieferheilkunde in Münster

Steinfurt, den 20.03.2006 \_\_\_\_\_