

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie

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

**Die Rezidive der aggressiven Fibromatosen:  
Prognostische klinische und immunhistochemische Parameter für ihre Entstehung  
und Konsequenzen für die Therapie**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von:

Höhle, Uta

aus Iserlohn

2008

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: OA PD Dr. med. C.Gebert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Bürger

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Winkelmann -  
Referent: OA PD Dr. med. C. Gebert  
Koreferent: Prof. Dr. H. Bürger

## ZUSAMMENFASSUNG

*Die Rezidive der aggressiven Fibromatosen: Prognostische klinische und immunhistochemische Parameter für ihre Entstehung und Konsequenzen für die Therapie*

Uta Höhle

Die aggressiven Fibromatosen sind seltene fibroblastisch/myofibroblastisch differenzierte Weichgewebsneoplasien mit charakteristischen lokal aggressiven und infiltrativen Wachstumsmustern. Therapie der Wahl ist eine weite Resektion, die unter gewissen Umständen durch eine adjuvante Radiatio oder Chemotherapie ergänzt wird. Doch trotz scheinbar „tumorfreien“ Resektionsrändern nach marginalen oder weiten Resektionen, bleiben die Rezidivraten hoch. Neue Therapieversuche auf molekularer Ebene wurden in den letzten Jahren vorgeschlagen, jedoch noch ohne signifikante klinische oder experimentelle Ergebnisse. Das Ziel dieser Studie war die Analyse klinischer und histopathologischer Parameter mit möglichem prognostischen Einfluss auf die Entstehung von Lokalrezidiven.

**Material und Methoden:** 54 Desmoide von 52 Patienten wurden retrospektiv unter Berücksichtigung klinischer Parameter (Geschlechtsverteilung, Patientenalter, Lokalisation, Tumorgröße, Resektionsstatus, adjuvante Radiatio) analysiert. Zudem wurde eine immunhistochemische Untersuchung auf  $\beta$ -Catenin, p53, SMA, Desmin, Ki-7, c-erbB2, EGFR, c-kit, CD34 und S-100 in einem Unterkollektiv mit 24 Patienten durchgeführt, deren Desmoide marginal oder weit und damit histologisch tumorfrei reseziert wurden.

**Ergebnisse der klinischen Untersuchung:** Das Patientenalter und die adjuvante postoperative Radiatio hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Rezidiventstehung. Dabei scheinen niedriges (<30 Jahren) und hohes Patientenalter (>50 Jahren) sowie das Nicht-Erhalten einer adjuvanten postoperativen Radiatio mit einer erhöhten Rezidivhäufigkeit zu korrelieren. Die Faktoren Patientengeschlecht, Tumorlokalisation, Tumorgröße und Resektionsstatus hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidiventwicklung.

**Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchung:** Die nukleare  $\beta$ -Catenin Expression ebenso wie die p53 Expression waren in dem Unterkollektiv signifikant mit einer erhöhten Lokalrezidivrate assoziiert ( $p < 0.05$ ). Die Koexpression von p53 und  $\beta$ -Catenin war entsprechend signifikant. Zwischen Mib-1 und p53 oder  $\beta$ -Catenin konnte keine signifikante Assoziation beobachtet werden. Eine Expression von EGFR, c-erbB2 oder c-kit konnte ebenfalls nicht beobachtet werden.

**Fazit:** Beim Nachweis einer erhöhten  $\beta$ -Catenin oder p53 Expression kann eine adjuvante postoperative Radiatio empfohlen sein. Vielleicht stellen „ $\beta$ -Catenin freie“ Resektionsränder in Zukunft die wirklichen „tumorfreien“ Resektionsränder dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2008

*Meinen lieben Eltern*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b><i>EINLEITUNG</i></b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Die Fibromatosen</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Historischer Überblick</b>	<b>2</b>
<b>1.3</b>	<b>Klassifikation der Fibromatosen</b>	<b>5</b>
1.3.1	Oberflächliche Fibromatosen	5
1.3.1.1	Palmare Fibromatose (Morbus Dupuytren)	5
1.3.1.2	Plantare Fibromatose (Morbus Ledderhose)	6
1.3.1.3	Fibromatose des Penis (Morbus Peyronie)	6
1.3.1.4	Fibromatose der Fingerknöchelchen (« knuckle pads »)	6
1.3.2	Tiefe Fibromatosen	6
1.3.2.1	Extraabdominale Fibromatosen und Abdominale Fibromatosen	6
1.3.2.2	Intraabdominale Fibromatosen	6
1.3.3	Fibromatosen der Kindheit	7
<b>1.4</b>	<b>Die aggressive Fibromatose</b>	<b>8</b>
1.4.1	Ätiologie	8
1.4.1.1	Genetische Veränderungen:	8
1.4.1.2	Endokrine Faktoren:	9
1.4.1.3	Physikalische Faktoren:	10
1.4.2	Inzidenz	11
1.4.3	Symptome und Klinik der aggressiven Fibromatose	13
1.4.4	Die aggressive Fibromatose beim Gardner Syndrom	14
1.4.5	Lokalisation	15
1.4.6	Pathogenese	16
1.4.7	Pathologie	16
1.4.7.1	Makroskopie	16
1.4.7.2	Mikroskopie	17
1.4.7.3	Elektronenmikroskopie	18
1.4.8	Bildgebende Diagnostik	18
1.4.9	Lokalrezidivrate	20
1.4.10	Therapiekonzepte	21
1.4.10.1	Chirurgische Therapie	22
1.4.10.2	Strahlentherapie	23
1.4.10.3	Medikamentöse Therapie	24
1.4.11	Immunhistochemische und genetische Untersuchungen	29
<b>1.5</b>	<b>Zielsetzung und Fragestellung</b>	<b>31</b>
<b>2</b>	<b><i>MATERIAL UND METHODE</i></b>	<b>32</b>
<b>2.1</b>	<b>Die Patienten</b>	<b>32</b>
2.1.1	Geschlechtsverteilung	33
2.1.2	Altersverteilung	33
2.1.3	Lokalisation der Tumore	34
2.1.4	Tumorgröße	35

<b>2.2</b>	<b>Therapie und Beobachtungszeitraum</b>	<b>35</b>
<b>2.3</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>42</b>
<b>2.4</b>	<b>Immunhistochemische Untersuchungen</b>	<b>42</b>
2.4.1	Tumorprobe	42
2.4.2	Histologische Gewebereihe	44
2.4.3	Statistische Evaluation	45
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>46</b>
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse des Patientenkollektivs der klinischen Untersuchung (52 Patienten)</b>	<b>46</b>
3.1.1	Klinische Verlaufdaten	46
3.1.2	Prognostische Parameter für die Rezidiventstehung	46
3.1.2.1	Geschlecht der Patienten	47
3.1.2.2	Alter der Patienten	48
3.1.2.3	Tumorlokalisation	49
3.1.2.4	Tumorgröße	52
3.1.2.5	Resektionsstatus	54
3.1.2.6	Adjuvante Therapie in Form einer postoperativen Nachbestrahlung	57
3.1.2.7	Andere (adjuvante) Therapieformen	59
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse des Patientenkollektivs der immunhistochemischen Untersuchung (23 Patienten)</b>	<b>62</b>
3.2.1	Die klinischen Ergebnisse	62
3.2.2	Die immunhistochemischen Ergebnisse	62
<b>3.3</b>	<b>Kombination mehrerer prognostischer Parameter</b>	<b>67</b>
<b>3.4</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>67</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Aufbau der Studie</b>	<b>69</b>
4.1.1	Patientenkollektiv der aggressiven Fibromatose	69
4.1.2	Tumorlokalisation	70
4.1.3	Lokalrezidivrate	70
<b>4.2</b>	<b>Prognostische Parameter für die Entstehung von Lokalrezidiven</b>	<b>71</b>
4.2.1	Geschlecht der Patienten	71
4.2.2	Alter der Patienten	71
4.2.3	Tumorlokalisation	72
4.2.4	Tumorgröße	73
4.2.5	Resektionsstatus	73
4.2.6	Adjuvante Therapie in Form einer postoperativen Nachbestrahlung	75
4.2.7	Andere (adjuvante ) Therapieformen	79
4.2.7.1	Chemotherapie	79
4.2.7.2	Hormontherapie	80
4.2.7.3	Nicht-steroidale Antiphlogistika	83
4.2.7.4	Biologische Substanzen (Interferone)	84
4.2.8	Immunhistochemische Parameter	85
<b>4.3</b>	<b>Fazit für die Klinik</b>	<b>89</b>

<b>5</b>	<b><i>LITERATURVERZEICHNIS</i></b>	<b>90</b>
<b>6</b>	<b><i>ANHANG</i></b>	<b>103</b>
<b>6.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>103</b>
<b>6.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>105</b>
<b>6.3</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>106</b>
<b>6.4</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>107</b>



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Die Fibromatosen

Die Fibromatosen allgemein sind ein Sammelbegriff für unterschiedliche Erkrankungen des Bindegewebes. Es handelt sich um fibroblastische bzw. myofibroblastische Tumore, die durch eine nichtneoplastische Bindegewebsproliferation gekennzeichnet sind und intermediär zwischen gut- und bösartigen Geschwülsten stehen.

Sie wachsen lokal aggressiv und infiltrativ und sind deshalb schlecht vom umgebenden Gewebe abzugrenzen. Nach der operativen Entfernung rezidivieren sie häufig (Böcker et al. 2001), wobei die Rezidivrate bei durchschnittlich 40% liegt.

Die so genannten aggressiven Fibromatosen (Synonym: Desmoidfibromatosen, Desmoidtumoren) sind relativ selten. Sie werden ebenfalls als „semimaligne“ eingestuft, da keine Metastasen auftreten. Durch ihr aggressives Wachstumsmuster und ihre hohe Lokalrezidivrate mit Destruktionen an den angrenzenden Strukturen resultieren jedoch deutliche Morbiditäten mit auch lebensbedrohlichen Komplikationen. Nach Kollmannsberg et al. kann die Lokalrezidivrate je nach Behandlungsart bis zu 100% betragen (Kollmannsberg et al. 1994).

Hinsichtlich ihrer Lokalisation weisen die aggressiven Fibromatosen eine hohe Variabilität auf: sie kommen abdominal, intraabdominal, extraabdominal und intraossär vor und gehen meist von Muskelfaszien oder Muskelaponeurosen aus. In seltenen Fällen wurde über ein multifokales Auftreten berichtet, wobei meist nur eine anatomische Region betroffen war (Schirren et al. 1993). Es findet sich dann die jüngere Läsion meist proximaler an einer Extremität.

In vereinzelt Berichten findet man Angaben über eine Transformation in ein Sarkom, allerdings wahrscheinlich als Folge einer vorangegangenen Strahlentherapie (Enzinger et al. 1995).

## 1.2 Historischer Überblick

**1832** erfolgte die erste Beschreibung einer tiefen Fibromatose durch **Mc Farlane**. Er operierte eine junge Frau, leider mit unglücklichem Operationsausgang, und entfernte eine im Unterbauch zwischen den Muskellagen liegende Fibromatose.

**1838** gab **Müller** derartigen Geschwülsten der Bauchwand den Namen Desmoid (Pack & Ehrlich 1944), welcher vom griechischen Wort „desmos“ abgeleitet ist, was „band“- oder „sehnenartig“ bedeutet. Damit beschrieb er bereits die feste und sehnenartige Konsistenz des Tumors. Er ging vorwiegend auf den häufigsten Sitz dieser „faserigen Geschwülste“ im Uterus ein und entwarf damit ein Bild von den Leiomyomen.

**1849** beschrieb **Benett** das mikroskopische Aussehen der aggressiven Fibromatose anhand von fünf eigenen Untersuchungen. Drei waren im Oberschenkel, eine in der Parotisgegend und eine im Arm lokalisiert. Zudem stellte er in allen Fällen Rezidive fest; aber nie Metastasen.

**1852** schrieb **Lexer**, dass sich die aggressive Fibromatose häufiger vom hinteren Blatt der Rektusscheide aus entwickelt als vom vorderen, außerdem von der Transversus-Faszie oder der Linea alba.

**1856** berichtete **Paget** von zwei Fällen aggressiver Fibromatosen, am Unterarm und in der Bauchwand, die beide dasselbe histologische Bild boten. Die abdominale und extraabdominale Form der aggressiven Fibromatose wurden hier zum ersten Mal als histologisch identische Erscheinungsformen desselben Tumors beschrieben. Der Unterschied besteht lediglich in der Lokalisation.

**1864** wurde durch **Sänger** der Tumor definiert. 1881 veröffentlichte er innerhalb von vier Jahren vier Artikel über Bauchwanddesmoide. In der Folgezeit wird dieser Tumor hauptsächlich als Desmoid bezeichnet.

**1904** beschränkte **Pfeiffer** die Bezeichnung „Desmoidtumor“ auf die Fibromatosen, die von den Muskelaponeurosen der Bauchwand ausgehen. Von nun an existiert die

Bezeichnung „Desmoid“ oder „Desmoma“ in der englischen Literatur, der Begriff „aggressive Fibromatose“ in der deutschen Literatur.

**1923** bezeichnete **Nichols** auch die extraabdominal vorkommenden Tumoren als „Desmoide“ und berichtete von 25 abdominalen und 6 extraabdominalen Desmoidtumoren. Mikroskopisch konnte er zwischen den beiden Formen keinen Unterschied feststellen.

**1935** fanden **Geschickter und Lewis** in einem abdominalen Desmoid 13000 so genannte „rat units“ von Gonadotropinen/kg. Östrogene waren nicht nachweisbar.

**1944** fanden **Pack und Ehrlich** im Bioessay einer Patientin mit Desmoidtumor 250 Einheiten/kg von Prolan A.

**1942 – 1950** induzierte **Lipschütz** durch Östrogengabe bei weiblichen und männlichen Meerschweinchen Bindegewebstumore. Das Tumorwachstum ging nach Absetzen der Östrogene zurück. Bei gleichzeitiger Gabe von Testosteron, Progesteron, Desoxycorticosteron und Östrogenen wurde ein Tumorwachstum verhindert. Die Tumoren waren fibroblastischen Ursprungs, hatten keine Kapsel, infiltrierten die Skelettmuskulatur und metastasierten nicht.

**1950** benutzte **Nadel** ähnliche Methoden, um gleichartige Tumoren zu produzieren und ordnete sie nach genauer histologischer Untersuchung den Desmoiden zu.

**1958** entdeckte **Jaffe** als erster eine primär im Knochen entstandene aggressive Fibromatose und definierte sie als „desmoplastisches Fibrom“.

**1958** beschrieb **Shepherd** das postoperative Auftreten von Desmoidtumoren, besonders mesenterialer und retroperitonealer Art bei der familiären Poliposis coli.

**1962** berichtete **Gardner** über das Auftreten von Desmoiden beim zuvor schon von ihm beschriebenen Gardner Syndrom. Unabhängig von ihm beschrieb **Shiffman** im selben Jahr das gleiche Erscheinungsbild.

**1969** veröffentlichten **Brasfield** und **das Gupta** einen Artikel über 110 Fälle von Desmoidtumoren, wobei 38 abdominal und 72 extraabdominal lokalisiert waren.

**1976** fasste **Sugiura** 50 bisher veröffentlichte Fälle von desmoplastischen Fibromen zusammen.

## 1.3 Klassifikation der Fibromatosen

Enzinger und Weiss schlugen eine Klassifikation der Fibromatosen in Abhängigkeit von ihrem Entstehungsort vor, die heute weitgehend akzeptiert ist (Enzinger und Weiss, 1988). Dabei werden oberflächige (=superfizielle) und tiefe Fibromatosen unterschieden. Superfizielle, auch faskiale Fibromatosen genannt, sind klein, wachsen langsam und entstehen aus Faszien oder Aponeurosen. Tiefe, auch desmoide oder muskuloaponeurotische Fibromatosen genannt, wachsen schnell, werden oft sehr groß, besonders intraabdominal, und gehen von Muskelaponeurosen aus. Zu den tiefen Fibromatosen werden die *aggressiven Fibromatosen* gezählt.

Die Fibromatosen in der Kindheit gehen von unterschiedlichen Strukturen aus und lassen sich von den zuvor genannten Fibromatosen abtrennen.

Im Folgenden soll die klinische Einteilung der Fibromatosen nach Enzinger und Weiss von 1988 dargestellt werden.

### 1.3.1 Oberflächliche Fibromatosen

#### 1.3.1.1 Palmare Fibromatose (Morbus Dupuytren)

Hierbei handelt es sich um die häufigste superfizielle Fibromatose. Sie entwickelt sich bei älteren Patienten in der Palmaraponeurose oder der Volarregion der proximalen Fingerphalangen. Die Erkrankung geht von einer Myofibroblastenwucherung aus, was zu einer knotigen Verdickung und Flexionskontraktur der oberflächlichen Palmaraponeurose führt, bei gleichzeitig verminderter Bildung von Interzellulärsubstanz. Die Flexionskontraktur betrifft meist den vierten und fünften Finger der Hand und führt zum klinischen Bild der „Schwurhand“. Die Ätiologie dieser Krankheit ist unklar. Epilepsie, Diabetes mellitus, alkoholische Leberzirrhose, antikonvulsive Therapien und genetische Faktoren scheinen die Erkrankung zu begünstigen. Eine erhöhte Prävalenz findet sich bei der nordeuropäischen Bevölkerung.

### **1.3.1.2 Plantare Fibromatose (Morbus Ledderhose)**

Analog zur Palmarfibromatose kommt es zur fibromatösen Verdickung der Plantaraponeurose.

### **1.3.1.3 Fibromatose des Penis (Morbus Peyronie)**

Diese Fibromatose unbekannter Ätiologie betrifft insbesondere die beiden Corpora cavernosa des dorsalen Penisschaftes.

### **1.3.1.4 Fibromatose der Fingerknöchelchen (« knuckle pads »)**

Diese Fibromatose erscheint als flache oder kuppelförmige fibromatöse Verdickungen der proximalen Interphalangeal- oder Metacarpophalangealgelenke. Ähnlich der palmaren oder plantaren Fibromatose sind vor allem Männer in der 4. bis 6. Lebensdekade betroffen. An den Zehengelenken tritt diese Fibromatose nicht auf. Mikroskopisch ähnelt sie der palmaren Fibromatose.

## **1.3.2 Tiefe Fibromatosen**

### **1.3.2.1 Extraabdominale Fibromatosen und Abdominale Fibromatosen**

Sie machen 85% der tiefen Fibromatosen aus. Sie wachsen infiltrativ, sind operativ schwierig zu entfernen und zeigen eine hohe Rezidivrate. Eine abdominelle Lokalisation (Faszie des M. rectus abdominalis) findet man bei Schwangeren in der vorderen Bauchwand. Andere Lokalisationen wie Schulter, Rücken, Gelenke und Narben betreffen beide Geschlechter (Bühling et al. 2000).

### **1.3.2.2 Intraabdominale Fibromatosen**

#### *1.3.2.2.1 Fibromatose des Beckens*

Diese Fibromatose gilt eigentlich als Variante der abdominalen Fibromatose, hat jedoch eine andere Lokalisation in der Fossa iliaca und im unteren Abschnitt des Beckens. Sie wächst langsam und asymptomatisch. Klinisch wird sie häufig für eine Eierstockgeschwulst oder Mesenterialzyste gehalten. Meist sind junge Frauen zwischen

dem 20. und 35. Lebensjahr betroffen. Ihr Auftreten scheint jedoch in keinem Zusammenhang zu einer Schwangerschaft oder Geburt zu stehen.

#### *1.3.2.2.2 Fibromatose des Mesenteriums*

Sie tritt im Mesenterium oder Retroperitoneum auf, gelegentlich wird sie auch im Omentum oder Ligamentum gastrocolicum gefunden. Ähnlich der Fibromatose des Beckens präsentiert sie sich symptomlos oder wenig schmerzhaft und kann meist im Abdomen palpirt werden. Die Daten bezüglich Alter und Geschlecht der Patienten variieren, meist sind jedoch Frauen betroffen. Der Tumor kann sehr groß werden, häufig erreicht er einen Durchmesser von mehr als 15 cm. Mesenteriale Desmoidtumore verursachen Kompressionen des Dünndarms, komprimieren das umgebende Gewebe und wachsen infiltrativ in dieses hinein.

#### *1.3.2.2.3 Gardner-Syndrom*

Hierbei handelt es sich um eine Desmoid-Fibromatose in Assoziation mit einer familiären adenomatösen Polyposis im Dickdarm (Böcker et al. 2001).

### **1.3.3 Fibromatosen der Kindheit**

Es wurde generell beobachtet, dass das histomorphologische und biologische Verhalten in der Kindheit andere charakteristische Merkmale aufweist als im Erwachsenenalter. Die Fibromatosen der Kindheit können von Fazien oder Muskelaponeurosen ausgehen. Typisch für die Kindheit sind eine höhere Zellstruktur und ein aggressiveres Wachstum, wobei das klinische Verhalten variabel sein kann. Sie können als quartige Läsionen in Erscheinung treten, die sogar eine spontane Regression aufzeigen, genauso können sie aber eine progressive Entwicklung einnehmen bis hin zu multizentrischen Läsionen mit vizeraler oder ossärer Beteiligung.

Deshalb wurde für Kinder eine eigene Klassifizierung eingeführt:

*Fibröses Hamartom*

*Infantile Myofibromatose*

*Fibromatosis colli*

*Infantile digitale Fibromatose*

*Infantile (desmoid-typ) Fibromatose*  
*Calcifizierendes aponeurosisches Fibrom*  
*Hyaline Fibromatose*

## **1.4 Die aggressive Fibromatose**

### **1.4.1 Ätiologie**

Eine präzise Ätiologie ist unbekannt. Es werden jedoch einheitlich genetische, endokrine und physikalische Faktoren als Ursache der Desmoide angenommen.

#### **1.4.1.1 Genetische Veränderungen**

In einigen Studien wurden genetische Veränderungen bei Patienten mit aggressiven Fibromatosen beobachtet. So beschrieben zum Beispiel Brige et al. 1992 das häufige Fehlen des Y-Chromosoms oder des langen Arms von Chromosom 5 bei extra- und intraabdominellen Fibromatosen (mit und ohne familiärer adenomatöser Polypose und Gardner Syndrom) sowie bei abdominellen Fibromatosen.

Unterstützt wird die These einer genetischen Ätiologie der aggressiven Fibromatosen durch die Fälle, bei denen neben der aggressiven Fibromatose eine familiäre adenomatöse Polypose vorliegt. Die familiäre adenomatöse Polypose ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit Lokalisation auf Gen 5. Ihr liegt eine Mutation dieses so genannten APC-Gens zugrunde. Diese Mutation führt zu einer generalisierten Dysregulation des Gewebewachstums, und zwar des Ektoderms, des Endoderms und des Mesoderms. Durch die Identifikation von Mutationen und die Korrelation mit klinischen Daten konnten unterschiedliche phänotypische Merkmale mit Mutationen in bestimmten Regionen dieses Gens in Zusammenhang gebracht werden. In einer Studie von Peterschulte et al. führen demnach Mutationen in der Region zwischen Codon 1445 und 1580 bei mindestens 60% der Patienten zur Ausbildung von meist klinisch aggressiven Fibromatosen (Peterschulte et al. 2000).



Ebenfalls wurde bereits mehrfach darauf hingewiesen, dass eine Assoziation zwischen der Inzidenz der aggressiven Fibromatose und dem Vorkommen von Trisomie 8 als auch Trisomie 20 besteht. Einige Autoren gehen sogar so weit, dass sie anhand ihrer Studien Trisomie 8 als einen prognostischen Faktor für die Erkrankung annehmen (Fletcher 1998).

Mit der Annahme einer genetische Ätiologie der aggressiven Fibromatosen stellt sich die Frage einer möglichen familiären Prädisposition. Die Meinungen hierüber sind unterschiedlich. Es wird zwar über das gelegentliche Auftreten extraabdomineller Desmoide bei Zwillingen berichtet, häufig im Zusammenhang mit zusätzlichen multiplen ossären Abnormalitäten (Enzinger et al. 1995), eine erhöhte familiäre Inzidenz findet sich jedoch insgesamt selten. Als Beispiel liegt der Befall von 3 Mitgliedern einer jordanischen Familie vor (Piza-Katzer et al. 2000).

#### **1.4.1.2 Endokrine Faktoren**

Es wird immer wieder berichtet, dass die Wachstumsrate der aggressiven Fibromatosen durch Geschlechtshormone reguliert wird, und dass Östrogen gegenüber dem Progesteron im Hinblick auf die Induktion des Tumorwachstums dominiert.

Die Grundlagen für diese und ähnliche Annahmen legten Geschickter und Lewis 1935, Pack und Ehrlich 1944 und Lipschütz 1942 bzw. 1950. Hierbei wurden Gonadotropine im Tumorgewebe nachgewiesen und Lipschütz induzierte die Entstehung von Bindegewebstumoren durch Östrogengabe bei weiblichen und männlichen Meerschweinchen. Das Tumorwachstum ging nach Absetzen der Östrogene zurück, bei gleichzeitiger Gabe von Testosteron, Progesteron, Desoxycorticosteron und Östrogenen konnte eine Tumorentstehung inhibiert werden. Die Tumoren waren fibroblastischen Ursprungs, hatten keine Kapsel, infiltrierten die Skelettmuskulatur und metastasierten nicht. Auch später veröffentlichte Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Hormonrezeptoren und dem Auftreten von aggressiven Fibromatosen. So wird zum Beispiel bei Sweis et al. über das Vorhandensein von Östrogenrezeptoren in 36% und Antiöstrogenrezeptoren in 79% aller untersuchten Desmoide berichtet (Sweis et al. 1993). Antiöstrogene -wie Tamoxifen- hingegen üben in mehreren Berichten einen

wachstumsinhibitorischen Effekt auf Desmoide aus (Enzinger et al. 1995, Pereyo et al. 1996, Weber et al. 1991, Wilcken et al. 1991).

Weitere Beobachtungen einiger Autoren führten zu der Hypothese, dass die Wachstumsgeschwindigkeit der aggressiven Fibromatosen ungefähr mit dem Östrogenspiegel der Patienten korreliert. So stellten Reitamo et al. 1986 bei ihren Untersuchungen fest, dass das Tumorwachstum bei den juvenilen und alten Patientinnen sowie Männern deutlich langsamer war, als bei den fertilen Frauen. Ebenso führten häufig Veränderungen im Hormonhaushalt, wie z.B. in der Schwangerschaft, zu einer aggressiven Fibromatose (Markhede et al. 1986).

Nach Pereyo et al. 1996, Sahn et al. 1993, Sweis et al. 1993 und Wilcken et al. 1991 traten 70-90% der Fibromatosen bei prämenopausalen Frauen auf.

Während der Menstruation und während, sowie nach der Geburt, beobachteten einige Autoren eine Größenzunahme der Tumoren (Casillas et al. 1991, Pereyo et al. 1996, Sweis et al. 1993). Nach der Menopause kam es zu einer Größenabnahme und selten wurde sogar von einer Spontanheilung berichtet (Mendez-Fernandez et al. 1991, Pereyo et al. 1996). Zudem wurde beobachtet, dass extraabdominale Desmoidtumore vor allem bei Frauen während des reproduktiven Alters oder während des Zeitraumes der Einnahme von Kontrazeptiva auftraten, abdominale Desmoidtumore dagegen gehäuft während oder nach einer Schwangerschaft.

In einer neueren Studie von Leithner et al. konnten allerdings bei 116 untersuchten Gewebeproben von aggressiven Fibromatosen keine Östrogen- $\alpha$ -Rezeptoren nachgewiesen werden. In 6 Fällen konnte man jedoch einen neu etablierten Östrogen- $\beta$ -Rezeptor finden (Leithner et al. 2005).

#### **1.4.1.3 Physikalische Faktoren**

Zu den physikalischen Faktoren, die für die Entstehung von aggressiven Fibromatosen verantwortlich gemacht werden, zählen Traumata, Bestrahlungen und operative Eingriffe. So sind viele der Fibromatosen mit chirurgischen Narben oder Narben durch Radiatio assoziiert. Insgesamt schwankt die Häufigkeit der Traumenanamnese zwischen 28% und 63%, wobei das Intervall ca. 2 Jahre beträgt (Sweis et al. 1993).

So gaben die vielen Beispiele über das Auftreten einer aggressiven Fibromatose während oder nach der Schwangerschaft, insbesondere der abdominellen Form, Anlass zu der Vermutung, dass Mikrotraumen der Bauchwand durch die Dehnungsbelastung, neben der schon beschriebenen besonderen hormonalen Stoffwechsellagen, zur Entstehung dieser Tumoren beitragen.

Bridge et al. und Pereyo et al. studierten das Auftreten von aggressiven Fibromatosen bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polypose und kamen zu dem Ergebnis, dass 83% der aufgetretenen Desmoide erst nach intraabdominellen Eingriffen, nach einem Intervall von 12-164 Monaten entstanden sind (Bridge et al. 1992, Pereyo et al. 1996). In diesen Familien empfahlen sie deswegen ein möglichst weites Hinauszögern der prophylaktischen Kolektomie und somit des triggernden Traumas.

Einen Bericht über Desmoide im bestrahlten Areal gibt es im Patientengut von Enzinger et al. 1995. Innerhalb der letzten 20 Jahre wurde von insgesamt vier Fällen berichtet.

Zusammenfassend existieren zahlreiche Ansätze zur Ursachenforschung bei der Entstehung von aggressiven Fibromatosen sowohl hinsichtlich genetischer, als auch endokriner und physikalischer Faktoren. Beweisende Ergebnisse fehlen jedoch noch.

### 1.4.2 Inzidenz

Die aggressive Fibromatose kann sowohl als eine sporadische Erkrankung auftreten als auch im Rahmen der Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP) erscheinen.

Die **Geschlechtsverteilung** variiert bezüglich des Typs der aggressiven Fibromatose. Bei der sporadischen Form der aggressiven Fibromatose ist die weibliche Bevölkerung etwa 2-5 mal häufiger betroffen. Brasfield und das Gupta gaben 1969 für das Verhältnis männlich : weiblich bei der abdominellen Lokalisation der aggressiven Fibromatose 1 : 4 an. Bei der extraabdominalen Form wird ebenfalls das weibliche Geschlecht bevorzugt befallen, allerdings ist diese Prädisposition nicht so deutlich wie bei der abdominellen Form. Die Zahlen (Männer : Frauen) schwanken hierbei von 1 : 1 (Conley et al. 1966) bis 1 : 2,8 (Weinstein et al. 1963).

Postmenopausal fehlt eine eindeutige Geschlechtsprädisposition (Pereyo et al. 1996).

Bei der FAP-assozierten Form sind beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen.

Bezogen auf das *Patientenalter* treten die Desmoidtumore gehäuft zwischen der Pubertät und dem 40. Lebensjahr auf, wobei die Spitze zwischen dem 25. und dem 35. Lebensjahr liegt (Enzinger et al. 1995, McCollough et al. 1991, Sahn et al. 1993, Weber et al. 1991). Die sporadischen Desmoidtumoren lassen sich nach Reitamo et al. bezüglich des Patientenalters in 4 Untergruppen einteilen (Reitamo et al. 1982); dabei wird unterschieden zwischen:

1. Desmoiden im juvenilen Alter. Sie treten vorwiegend als extraabdominale Formen auf. Insgesamt liegt das Verhältnis extraabdominal : abdominal : intraabdominal bei 58% : 36% : 15% (Mendez-Fernandez et al. 1991).
2. Desmoiden im gebärfähigen Alter. Sie treten vorwiegend als abdominale Formen auf.
3. Desmoiden im menopausalen Alter. Sie treten vorwiegend als abdominale Formen auf, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind.
4. Desmoide im senilen Alter. Sie treten vorwiegend als abdominale oder extraabdominale Formen in gleicher Häufigkeit auf. Beide Geschlechter sind gleich selten betroffen.

Die *Neuerkrankungsrate* für abdominale und extraabdominalen Fibromatosen liegt zusammen bei 2-5 Neuerkrankungen pro 1 Mio Einwohner im Jahr (Piza-Katzer et al. 2000). Dies entspricht in etwa 0,03-0,1% aller Tumoren (Mendez-Fernandez et al. 1991) und < 3% aller Weichgewebstumoren (Janinis et al. 2003).

Hervorzuheben ist das Auftreten von aggressiven Fibromatosen im Zusammenhang mit dem Gardner – Syndrom. Nach Naylor et al. entwickeln bis zu 10% dieser Patienten eine Fibromatose (Naylor et al. 1979). Bei Peterschulte et al. wird die Inzidenz der aggressiven Fibromatose bei Patienten mit familiärer adonomatöser Polypose sogar mit 3,5-29% angegeben (Peterschulte et al. 2000). Sie stellt in diesem Kollektiv die zweithäufigste Todesursache dar (Arvanitis et al. 1990).

### 1.4.3 Symptome und Klinik der aggressiven Fibromatose

Das *Wachstumsverhalten* variiert bezüglich des Tumortyps. Die sporadischen Desmoide wachsen bei Männern, sehr jungen und älteren Frauen langsam, bei Frauen im Alter von 15-59 Jahren hingegen rasch. In 10% der Fälle kommt es zu einer spontanen Regression, 29% zeigen abwechselnde Zyklen von Regression und Wachstumsschub, 47% weisen eine stabile Wachstumsrate auf und 10% wachsen rapid schnell. Die FAP-assoziierten aggressiven Fibromatosen neigen zu einem aggressiveren Wachstum, wobei die Wachstumsrate im Verlauf der Krankheit stark variiert (Church 1995).

Die *Symptome* der aggressiven Fibromatose sind im Allgemeinen sehr unspezifisch. In frühen Stadien sind die Tumore oft schmerzlos. Die Patienten beklagen als erstes Symptom eine Schwellung oder Asymmetrie der entsprechenden Körperregion. Klinisch ergibt sich das Bild eines tastbaren, derben Tumors, der gewöhnlich gegen die Haut verschieblich, nicht adhärent ist. Eine Infiltration von Knochen oder Haut ist unüblich. Er lässt sich mit dem infiltrierte Muskel am leichtesten in transversaler Richtung bewegen. In longitudinaler Richtung lässt er sich schlechter und bei Kontraktion des Muskels gar nicht bewegen.

Über der Tumorregion kann eine Druckempfindlichkeit vorliegen.

Wenn der Tumor in Gelenknähe wächst, kommt es nur in einigen Fällen zu einer Bewegungseinschränkung.

Andere Symptome sind lokal durch Kompression von Organen oder deren Verdrängung bedingt. Bei Tumorprogression können erhebliche Dimensionen erreicht werden, die dementsprechend zu Hydronephrose, mechanischem Ileus, Perforation, Fisteln oder Nervenkompression führen können. Bei Tumoren mit supraklavikulärer und intrathorakaler Ausdehnung oder bei Infiltration der Trachea kommt es zu Husten oder Atemnot (Ashby et al. 1986). Eine aggressive Fibromatose im kleinen Becken kann manchmal erst während der Schwangerschaft entdeckt werden und sich als Geburtshindernis erweisen. Im Halsbereich kann eine aggressive Fibromatose die A. carotis komprimieren (das Gupta et al. 1969), im Bereich des Schultergürtels kann sie Hypo-, Hyper- und Parästhesien sowie motorische Schwächen und Paralysen der oberen Extremität verursachen. Bei Lokalisation in der Leistenregion kommt es manchmal

wegen einer Kompression der Gefäß- und Lymphbahnen zur ödematösen Anschwellung der unteren Extremität.

Durch ihr infiltratives und stark destruierendes Wachstumsmuster wird eine komplette Exzision der tiefen Fibromatose mit dem Ziel der freien Ränder sehr schwierig und oft unmöglich. Mortalität auf der Basis von Desmoidtumoren der Extremitäten ist eher selten, doch abhängig von der lokalen Aggressivität des Tumors, durch die oft entstellenden oder verstümmelnden Operationen spielt die Morbidität hierbei eine entscheidende Rolle.

Die klinische Problematik besteht darin, frühzeitig das Wachstumspotential eines jeden einzelnen Desmoidtumors richtig einzuschätzen (Arvanitis et al. 1990).

Eine Zunahme der Aggressivität vom Primärtumor zum Rezidiv scheint laut Sahn et al. jedoch nicht zu bestehen (Sahn et al. 1993).

#### **1.4.4 Die aggressive Fibromatose beim Gardner Syndrom**

Die Ursache für die Entstehung des Gardner Syndroms liegt in einer Mutation des Gens, das auch für familiäre adonomatöse Polypose verantwortlich ist. Es handelt sich hierbei um eine autosomal dominante Erkrankung (Biagini et al. 1992). Der Defekt ist lokalisiert auf dem langen Arm des Chromosoms 5 an der Stelle q21-q22.

Das Gardner Syndrom ist charakterisiert durch Entwicklungsstörungen aller drei Keimblätter: diese führen zu Fehlbildungen endoblastischen, ektoblastischen und mesenchymalen Ursprungs.

Die poliposis coli mit ihren multiplen Dickdarmadenomen ist endoblastischen Ursprungs. Zu den ektoblastischen Störungen zählen Epidermoidzysten, Fibrome und Lipome der Haut, zu den mesenchymalen Osteome, Zahnanomalien und die aggressive Fibromatose. Diese ist beim Gardner Syndrom am häufigsten intraabdominal lokalisiert, wo ein Tumorwachstum lange Zeit unbemerkt bleiben kann. Symptome sind intestinale Obstruktion, Druck- und Völlegefühl, schmerzhafte Krämpfe mit Übelkeit und Erbrechen, Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Gewichtsverlust und Pyurie. In etwa die Hälfte der Kinder, der von dieser Erkrankung betroffenen Eltern, wird von diesem Syndrom heimgesucht.

### 1.4.5 Lokalisation

Extraabdominale aggressive Fibromatosen stellen die häufigste Form der aggressiven Fibromatosen dar. Zusammen mit den abdominalen Fibromatosen machen sie 85% der tiefen Fibromatosen aus. Auffallend bei der extraabdominalen Lokalisation ist der häufige Befall von Rumpf und rumpfnahen Extremitäten. Enzinger und Weiss gaben 1995 die anatomische Verteilung von 329 extraabdominalen Fibromatosen an:

*Tabelle 1.1: Anatomische Verteilung von 329 Fällen von extraabdominellen Desmoiden nach Enzinger und Weiss, 1995*

<b>Lokalisation</b>	<b>Patienten</b>	<b>(%)</b>
Schulter	81	24,7
Thoraxwand, Rücken	63	19,2
Oberschenkel	46	13,9
Nacken	28	8,6
Knie	27	8,3
Oberarm	21	6,2
Hüfte	21	6,2
Unterschenkel	17	5,2
Unterarm	13	4,0
Kopf	7	2,2
Hand	4	1,2
Fuss	1	0,3

Weitere Veröffentlichungen über aggressive Fibromatosen mit seltenen Lokalisationen:

Intrakraniell	(Jenny et al. 2002)
N. radialis	(Takeshima et al. 2001)
N. facialis	(Pulec, 1993)
Larynx	(Mirra et al. 2001)
Wange, Zunge, Submandibularegion	(Fowler et al. 1994)
Nasennebenhöhlen	(Artazkoz et al. 1994)
Glandula parotis	(Kruk-Zagajewska et al. 2000)
Vulva	(Ergeneli et al. 1999)
Mamma	(Gump et al. 1981)
M. temporalis	(Shin et al. 1986)

In seltenen Fällen wird in der Literatur über ein multifokales Auftreten der aggressiven Fibromatose berichtet, wobei meist nur eine anatomische Region betroffen ist (Schirren et al. 1993). Die Tumore können aber auch an benachbarten Stellen des Körpers lokalisiert sein: z.B. in der Hand, in der regio deltoidea und im Mediastinum (Kamby et al. 1986). Zwischen den einzelnen Tumoren scheint dabei keine Verbindung zu bestehen. Es finden sich ebenfalls keine Hinweise dafür, dass es sich bei diesen Tumoren um Metastasen eines Primärtumors der aggressiven Fibromatose handeln könnte.

#### **1.4.6 Pathogenese**

Die Natur der aggressiven Fibromatosen wurde lange diskutiert. Zum einen werden sie als ein entzündlich reaktiver Prozess dargestellt, zum anderen als eine wahre Neoplasie. Die von Alman et al. 1997 veröffentlichte Studie beweist jedoch, dass es sich um einen monoklonalen, und nicht um einen entzündlichen Prozess handelt. Die Autoren zeigen, dass die aggressive Fibromatose aus einer einzigen Stammzelle mit einem Wachstumsvorsprung entsteht. Auch andere Autoren konnten nachweisen, dass es sich um klonale zelluläre Proliferationen handelt, womit die Desmoide als echte Neoplasien zu betrachten sind, wobei proliferierende Myofibroblasten die eigentlichen Tumorzellen der aggressiven Fibromatosen darstellen.

#### **1.4.7 Pathologie**

Pathologisch ist die Abgrenzung der aggressiven Fibromatose gegen das niedrig maligne (low grade) Fibrosarkom besonders schwierig.

##### **1.4.7.1 Makroskopie**

Makroskopisch imponiert die aggressive Fibromatose als weißlich, faszikulärer Tumor mit einer Größe von meist 5-10 cm, nicht selten ist er auch viel größer. Typisch ist seine glänzende Oberfläche und gummiartige bis feste Konsistenz. Beim Anschneiden



knirscht das fibröse und gefäßarme Gewebe. Auf der Schnittfläche kann man teilweise einen knötchenartigen oder trabekulären Aufbau erkennen. Charakteristisch ist eine Wirbelbildung der weißlich-derben Schnittfläche.

Der Tumor ist unscharf begrenzt. Er steht häufig mit den Faszien der umgebenden Skelettmuskulatur in Verbindung, die er oft infiltriert.

Ein narbenähnliches Aussehen macht die Abgrenzung gegenüber der Umgebung bei Rezidiven schwierig (Enzinger et al. 1995).

#### **1.4.7.2 Mikroskopie**

Das histologische Bild der aggressiven Fibromatose zeigt einen relativ zellarmen Tumor, bestehend aus uniformen spindeligen Zellen (Myofibroblasten) vom fibroblastischen (pluriponte Mesenchymzellen) und fibrozytischen Typ mit dazwischen gelagerten Kollagenbündeln und gelegentlich vorkommenden Hyalin. Vereinzelt findet sich, besonders bei der retroperitonealen Fibrose, entzündliches Infiltrat und stellenweise tritt eine mukoide Grundsubstanz in Erscheinung.

Die Tumorzellen enthalten 2-3 plumpe Nukleolen und mildes eosinophiles Zytoplasma. Die Zellkerne sind klar und von rhomboider bis ovaler Gestalt.

Die Fibroblasten und Fibrozyten sind in Knoten, Wirbeln oder Strängen angeordnet, wobei jede Reihe durch eine unterschiedlich große Menge an Kollagen voneinander getrennt ist, ähnlich einer hypertrophischen Narbe.

Im Gegensatz zum Fibrosarkom sind die Fibroblasten der aggressiven Fibromatose hoch differenziert; zytologische Atypien fehlen ihnen ebenso wie eine hohe mitotische Aktivität. Kommen doch Mitosen vor, sind diese nie atypisch. PAS – positives Material oder PTHA (phospho – angstic acid hematoxylin) kann man im Cytoplasma nicht nachweisen. Nekrosen oder Anaplasien sind uncharakteristisch.

Insgesamt ist der Desmoidtumor relativ gefäßarm. Man kann schlanke, in der Achse der Spindelzellen ausgerichtete und gleichmäßig verteilte Tumorgefäße erkennen. Diese sind relativ primitiv gebaut. Sie bestehen aus einschichtigem Epithel mit darüber liegender dünner Randschicht aus fibrösem Gewebe. Elastin fehlt ihnen. Ein Lymphozyteninfiltrat kann in der Nähe der Gefäße vorkommen, noch prominenter erscheint es in der Tumorperipherie (Rock et al.1984).

Bei der infiltrierten Muskulatur fallen Zeichen einer Druckatrophie der Muskelzellen auf, die unter Bildung sarkolemnaler Riesenzellen zugrunde gehen.

Eine Pseudokapsel ist beim Desmoidtumor nicht bekannt (Goellner & Soule, 1980, Thomas, 2001, Markhede et al. 1986, Hashimoto et al. 1986, Shpitz et al. 1985).

### **1.4.7.3 Elektronenmikroskopie**

Die Myofibroblasten sind die proliferierenden Zellen der aggressiven Fibromatose. Sie lassen sich charakterisieren durch intrazelluläre Ansammlungen von Mikrofibrillen, die sich typischerweise unter der Plasmazellmembran befinden.

Die Myofibroblasten produzieren natives „fibrous long spacing collagen“ (FLSC), das in Form intrazellulärer Einschlüsse zur Darstellung kommt.

Das reichlich vorhandene rauhe endoplasmatische Retikulum liegt in großen sackartigen Strukturen vor und ist mit elektronendichtem Material gefüllt, wobei es sich vielleicht um akkumuliertes, nicht funktionstüchtiges Prokollagen handeln könnte.

Der Extrazellulärraum ist großflächig und stark kollagenisiert (Navas-Palacios 1983).

Die Tumore weisen bis zu mehreren Zentimetern lange, außerhalb der palpablen Ränder in das umgebende Gewebe infiltrierende, Tentakel auf. Stets liegt eine Infiltration des muskulären Gewebes vor.

### **1.4.8 Bildgebende Diagnostik**

Die bildgebende Diagnostik ist entscheidend, um Anzahl, Lokalisation, Größe und Begrenzungen von Tumoren abzuschätzen bzw. Infiltrationen von Nachbarstrukturen nachzuweisen. Es sollen kurz die verschiedenen diagnostischen Verfahren erwähnt werden:

In der *Sonographie* können Fibromatosen sowohl eine niedrige, mittlere als auch hohe Echogenität aufweisen. Daher ist dieses Verfahren als eher unspezifisch einzustufen. Biopsien von oberflächlichen Tumoren können jedoch gut unter sonographischer Kontrolle erfolgen.

Mit Hilfe des *Nativröntgen* lassen sich eventuell sekundäre Auswirkungen auf den Knochen darstellen. Dazu gehören Druckerosionen, Unterbrechungen der sonst glatten Knochenkontur, periostale Reaktionen in Form von Spiculae sowie sklerotische Ränder als Hinweis auf eine intraossäre Ausbreitung.

Die Methode der Wahl zur Bestimmung von Knocheninvasionen und Knochenzerstörung stellt die *Computertomographie* dar. Im CT sind die Größen- und Ausdehnungsbestimmung des Tumors sowie die Abgrenzung zu benachbarten Strukturen in der Regel gut zu erkennen. Rezidive lassen sich ebenfalls gut evaluieren. Es dient zudem der Kontrolle von Biopsien tief liegender Tumore.

Die Dichtewerte sind muskelisodens oder sogar –hypodens. Nach Kontrastmittelgabe kommt es meist zu einem ausgeprägten, weitgehend homogenen Enhancement, lediglich in seltenen Fällen liegt eine geringe Speicherfähigkeit vor. Durch ein alleiniges CT können Fibromatosen jedoch nicht von anderen Weichgewebstumoren abgegrenzt werden.

Die *Magnetresonanztomographie* (MRT) mit ihrem hohen Weichgewebskontrast gilt als beste Methode zur präzisen Ausdehnungsbestimmung von Weichteiltumoren. Ebenso können Größe, Abgrenzung zu benachbarten Strukturen und Rezidive beurteilt werden. Zudem kann eine Unterteilung in zellreiche und zellarme Fibromatosen erfolgen. Die Diagnostik mittels MRT alleine stellt sich jedoch als schwierig dar, weil die Form der Fibromatosen variabel sein kann. Bei multilokulärem Auftreten zeigen die Tumore verschiedene Formen, wobei derselbe Tumor wiederum sein Aussehen im Laufe der Zeit verändern kann.

In der Tc *Szintigraphie* kam es in einer Studie mit 27 Patienten bei 24 Fibromatosen zu einer deutlichen, bei 3 Fibromatosen zu einer schwachen Anreicherung. Bei 21 Tumoren (=77,8%) war diese homogen. Mit Ga- Citrat zeigte sich in 12 von 18 Fällen (=66,7%) kein Enhancement.

In der *Angiographie* erscheinen Desmoide als hypovaskuläre, schlecht abgrenzbare Tumore (Piza – Katzer et al. 2000).

### 1.4.9 Lokalrezidivrate

Das biologische Verhalten der aggressiven Fibromatose weist eine große Spannweite auf. Es kann von einem asymptomatischen und spontan rückläufigen bis hin zu einem rasch infiltrativen und von Rezidiven gekennzeichneten Verlauf mit hoher Morbidität und Mortalität gekennzeichnet sein.

Die Rezidivrate ist nach chirurgischer Extirpation insgesamt relativ hoch. Für Resektionen mit Sicherheitsabstand liegt sie zwischen 20-60%, während die lokale Exzision ohne Sicherheitsabstand eine Rezidivrate bis zu 100% aufweisen kann (Kollmannsberg et al. 1994). Sporadische Tumore rezidivieren in 16%-40% der Fälle, wobei 90% dieser Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach primärer Therapie auftreten; intraabdominale Tumore haben eine Rezidivrate von 57%-85%, hierbei treten 70%-90% dieser Tumoren innerhalb von zwei Jahren nach primärer Operation auf.

Insgesamt entwickeln sich Rezidive zwischen mehreren Monaten und ca. 5 Jahren nach der Resektion des Primärtumors, wobei die höchste Dichte an Rezidiven im ersten postoperativen Jahr liegt (Sahn et al. 1993).

Diese hohe Rezidivneigung der aggressiven Fibromatosen wird auf ihr aggressives und infiltratives Wachstum zurückgeführt. So kam Pereyo et al. zu dem Schluß, dass lediglich 73% der Resektionen, die vom Operateur makroskopisch als weit eingestuft werden, auch tatsächlich – nämlich histologisch weit sind und dadurch die hohen Rezidivraten zu erklären sind (Pereyo et al. 1996). Alman et al. suchten wie viele andere Autoren nach Ursachen für das aggressive Verhalten der Desmoide und versuchten, es mit der Expression des in Fibrocyten normalerweise nicht vorhandenen Onkogens c-sis und eine damit einhergehenden Produktion des Wachstumsfaktors PDGF („platelet derived growth factor“) zu erklären. Nach chirurgischer Resektion zurückbleibende alterierte Zellen könnten durch Stimulation benachbarter gesunder Fibrocyten die Proliferation und damit ein Rezidiv verursachen (Alman et al. 1992).

Aufgrund der hohen Rezidivrate wurde in den letzten Jahren immer häufiger nach **prognostischen Faktoren** für die Rezidiventstehung gesucht, mit dem Ziel, die Aggressivität der Therapie, beim Nachweis entsprechender Parameter, individuell anzupassen. Zu diesen prognostische Faktoren werden Parameter wie Tumorgröße, Tumorlokalisation, Patientenalter und Patientengeschlecht gezählt; zudem die Tatsache, ob ein Primärtumor oder ein Rezidiv, oder ein tumorfreier oder positiver Resektionsrand

vorgelegen hat. So weisen zum Beispiel Catton et al. in ihrer Studie darauf hin, dass bei einer Tumorgröße von über 8 cm die Bildung eines Rezidivs wahrscheinlicher wird (Catton et al. 1995).

Rock et al. beschreiben Fuß, Wade, fossa supraclaviculare, fossa poplitea und Gesäß als besonders rezidivanfällig (Rock et al. 1984), was durch Ballo et al. jedoch abgestritten wird, die bei ihren Untersuchungen keinen Unterschied in der Rezidivanfälligkeit zwischen verschiedenen Lokalisationen feststellen konnten (Ballo et al. 1998).

Einige Autoren haben ein höheres Rezidivrisiko für Patienten, die unter 30 Jahre alt sind, beobachtet (Kamath et al. 1996, McCollough, 1991), wobei andere diese Ergebnisse widerlegen (Ballo et al. 1998, Plukker et al. 1995). Positive Resektionsränder hingegen stellen bei den meisten Autoren schlechte prognostische Faktoren dar (Spear et al. 1998, Posner et al. 1989). Einen Unterschied hinsichtlich der lokalen Kontrollraten zwischen Primärtumoren und Rezidiven fanden Nuyttens et al. bei positiven Resektionsrändern, die rein chirurgisch therapiert wurden. Hier lag die lokale Kontrollrate für Primärtumore bei 46%, für Rezidive ergab sich nach rein chirurgischer Behandlung ein Wert von 18% (Nuyttens et al. 2000).

Entsprechende Untersuchungen gibt es auch über aggressive Fibromatosen bei Kindern. Hier wurden Rezidive vor allem bei älteren Kindern beobachtet; wenn der Tumor Nekroseareale, Entzündungsareale oder eine erhöhte Anzahl an mitotischen Figuren besaß, in einer der Extremitäten lokalisiert war oder die Resektionsränder nicht tumorfrei waren (Berg et al. 1999).

#### **1.4.10 Therapiekonzepte**

Nach dem Klassifikationssystem von W. F. Enneking „A system of staging musculoskeletal neoplasms“ gehört die aggressive Fibromatose in die Gruppe 3: G0, T1/T2, M0, da es sich um einen benignen aber aggressiven Tumor handelt, der invasiv nach extrakapsulär oder sogar extrakompartimental wächst (T1/T2 für die Lokalisation bzw. Ausdehnung), aber nie metastasiert (M0). Therapeutisch ergibt sich aus dieser Einordnung folgende Konsequenz: Therapie der Wahl ist eine operative Entfernung des Tumors im Sinne einer weiten Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand, um das

Risiko eines Rezidivs gering zu halten. Sind die Resektionsränder histologisch tumorfrei, kann prinzipiell auf eine zusätzliche Therapie verzichtet werden. Häufig ist eine solche weite Exzision aber aufgrund der anatomischen Lokalisation des Tumors nicht möglich ohne erhebliche ästhetische und funktionelle Einbußen (z.B. Amputationen). Daher ist in diesen Fällen eine adjuvante Therapie in Erwägung zu ziehen. Hierfür kommen neben Strahlen- und Chemotherapien noch medikamentöse Therapien wie die Hormontherapie, die Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika oder biologischen Substanzen (z.B. Interferone) in Frage. Insgesamt gewinnen die adjuvanten Therapiemaßnahmen immer mehr an Bedeutung. Während die Radiatio schon seit langer Zeit empfohlen wird, kommt der hormonellen Behandlung in letzter Zeit ebenfalls hohe Bedeutung zu. Für die Chemotherapie wird wegen des semimaligen Charakters bzw. der fehlenden Metastasierung eine sehr präzise Indikationsstellung benötigt (Piza – Katzer et al. 2000).

Insgesamt ist es schwierig, sich auf eine bestimmte Therapie festzulegen, da durch unterschiedliche Therapieansätze in den verschiedenen Kliniken eine genaue Evaluation der Therapien unvollständig bleibt.

Im Folgenden sollen die verschiedenen Therapieoptionen vorgestellt werden:

#### **1.4.10.1 Chirurgische Therapie**

Die Operation ist bei der Mehrheit der Autoren die Therapie der ersten Wahl und war die ausschließliche Therapie in früheren Jahren.

Bei der primären chirurgischen Therapie strebt man eine weite oder radikale Resektion an. Da die Ausbreitung des Tumors, ähnlich wie bei einem Weichteilsarkom, fingerförmig entlang von Gefäß und Nerven stärker in longitudinaler als in transversaler Richtung erfolgt, muss nach Kollmannsberg et al. die Resektion größer in ihrer Längsausdehnung als in der transversalen Ausdehnung sein (Kollmannsberg et al. 1994). Beim Primäreingriff wird allerdings auf weite Tumorresektionen verzichtet, wenn daraus Mutilationen wie Amputationen mit Funktionseinbußen resultieren. Verstümmelnde Eingriffe können jedoch nicht immer vermieden werden. Die Indikation dazu wird allerdings nur beim Auftreten von wiederholten Rezidiven gestellt, kombiniert mit unstillbaren Schmerzen, bei neurologischen Ausfällen durch Infiltration

des (meist) Plexus brachialis und beim Nichtansprechen auf eine adjuvante Therapie (Piza - Katzer et al. 2000).

#### 1.4.10.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie scheint die wirksamste nichtchirurgische Therapie zu sein. Bestrahlungsquellen sind **Iridium-192 Implantate**, **Cobalt 60**, **8-Megavoltstrahlen**, **17-Megavoltstrahlen** sowie **die Elektronenstrahl** Therapie (Enzinger et al. 1995, McCollough et al. 1991). Voraussetzung für den Erfolg einer Strahlentherapie sind insbesondere eine adäquate Gesamtstrahlendosis, die bei 50-60 Gray liegen sollte, eine angemessene Dosis pro Fraktion, 18-20 Gray, sowie adäquate Bestrahlungsfeldränder.

Zu einem Therapieversagen kommt es meist durch eine zu niedrige Strahlendosis und ein zu kleines Bestrahlungsfeld. Gesamtstrahlendosen von mehr als 60 Gray bringen jedoch laut McCollough et al. keinen therapeutischen Vorteil, sondern lassen lediglich die unangenehmen Nebeneffekte ansteigen. Entsprechende Angaben über die Gesamtstrahlendosis macht auch Biermann. Nach ihm sollte die Standarddosis für mikroskopisch kleine Tumorreste bei 50-60 Gy liegen und für größere Tumorreste bei 56-65 Gy (Biermann, 2000).

Hinsichtlich der Indikation für eine Strahlentherapie finden sich in der Literatur unterschiedliche Meinungen. Sie findet ihre Anwendung als adjuvante Therapie nach inkompletter Resektion, bei wiederholten Rezidiven, nach einer intraläsionalen oder marginalen Resektion zur Vermeidung von Mutilation oder Funktionseinbußen, sowie als Monotherapie bei Primärtumoren.

Enzinger und Weiss berichteten 1995 zum Beispiel über Radiatio als Monotherapie bei aggressiven Fibromatosen ohne vorausgegangene operative Tumorverkleinerung oder Resektion und legten hierbei gute Ergebnisse mit einer lokalen Kontrolle zwischen 75% und 83% vor, wobei lokale Kontrolle eine Tumorverkleinerung bedeutet, in seltenen Fällen sogar komplette Eradikation des Tumors ohne erneutes Wachstum, bezogen auf den Beobachtungszeitraum (Enzinger & Weiss, 1995).

Mc Collough und seine Kollegen erreichten 1991 eine ähnlich gute lokale Kontrolle von 70%-90%. Sie bestrahlten 29 Fälle von aggressiven Fibromatosen mit unterschiedlichen Bestrahlungsquellen über mehrere Wochen jeweils an fünf Tagen pro Woche mit einer

Gesamtstrahlendosis pro Tumor von 35-70 Gy. Eingeschlossen wurde das OP-Gebiet (im Falle einer vorhergehenden Resektion) und zusätzlich 5-10 cm Sicherheitsabstand. Die Studie beinhaltete sowohl postoperative Fälle, bei denen der Resektionsrand durch den Tumor verlief oder nahe dem Tumorrand lag, als auch inoperable Tumore und Rezidive. In einem Beobachtungszeitraum von mindestens 2 Jahren konnte eine lokale Kontrolle in 9 von 10 primären Erkrankungen und in 16 von 20 Rezidiven erzielt werden.

#### **1.4.10.3 Medikamentöse Therapie**

Die Frage nach einer medikamentösen Therapie (zytotoxisch oder nicht-zytotoxisch) für aggressive Fibromatosen als Behandlungsalternative spielt eine wichtige Rolle.

Das Problem bei der Analyse medikamentöser Therapieerfolge liegt jedoch in der kleinen Anzahl behandelter Patienten und randomisierter Studien, der Kombination verschiedener Substanzen und in dem nicht einschätzbaren natürlichen biologischen Verhalten jedes einzelnen Desmoidtumors.

Zu den medikamentösen Therapien zählen die zytotoxische Therapie (= Chemotherapie), die Hormontherapie, die Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika sowie die Therapie mit biologischen Substanzen wie z.B. Interferonen.

##### **a) *Cytotoxische Therapie (Chemotherapie)***

Fallberichte über die erfolgreiche Anwendung von Chemotherapien gegen aggressive Fibromatosen fanden sich schon 1977. Der älteste Bericht handelt von jungen Patienten, bei denen ein Desmoid im Kopf-Halsbereich lokalisiert war. Die Behandler waren damals wegen der schweren Nebenwirkungen, wie z.B. einer möglichen Epiphysendestruktion, abgeneigt, eine Strahlentherapie durchzuführen (Stein 1977, Goepfert et al. 1982). Der Behandlungserfolg in den frühen Studien war jedoch wegen des Mangels an modernen bildgebenden Verfahren schwer zu ermitteln. Subjektive Verbesserung der Symptome und direkte Veranschaulichung der Tumore durch körperliche Untersuchungen und Laparotomy dienten der Beurteilung.

Als Zytostatika bei einer Chemotherapie kommen verschiedene Substanzen zum Einsatz. In den meisten Behandlungen wird **Doxorubicin** als Basispräparat mit



**Dacarbazin** oder mit **Cyclophosphamid** und **Vincristin** kombiniert. Ebenso häufig sind Chemotherapien auf **Actinomycin-D** Basis und die Kombination von **Methotrexat** mit **Vinblastin** oder **Vinorelbin**.

Die Standarddosis von Doxorubicin liegt zwischen 60 und 90 mg/m<sup>2</sup>/Zyklus. Diese Kombination weist jedoch erhebliche akute und späte Toxizitäten auf, besonders in Form von Kardiotoxizität. Um dies zu vermeiden haben einige Behandler beim Erreichen einer kumulativen Dosis von 400-500 mg/m<sup>2</sup> die Therapie abgebrochen oder das Doxorubicin durch **Carboplatin** ersetzt (Lynch et al. 1994).

Eine vernünftige Alternative zur Doxorubicin-Basistherapie mit ähnlichen Ergebnissen stellt die VAC-Therapie (Vincristin, Actinomycin-D, Cyclophosphamid) dar. Hauptbesorgnis bei dieser Chemotherapie sind aufgetretene Unfruchtbarkeit und Kazinogenität, besonders wenn die Behandlung bei jungen Patienten über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden muss.

Die Kombination von Methotrexate mit Vinblastin verabreicht auf einer wöchentlichen Basis gilt als eine weniger toxische Alternative zur Doxorubicin und VAC- Therapie mit guter Wirksamkeit sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten und kommt oft bei jungen Patientinnen im gebärfähigen Alter zum Einsatz, bei denen eine solche Therapie über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden muss (Gabbert et al. 1988, Weiss & Lackman 1989, Skapec et al. 1998). In einer Studie von Weiss et al. wurde Vinblastin durch Vinorelbin ersetzt mit dem Ergebnis, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit wesentlich weniger neurotoxische Nebenwirkungen auftraten (Weiss et al. 1999).

Eine weitere Alternative zur systemischen Behandlung von aggressiven Fibromatosen der Extremitäten stellt die **Regionale Chemotherapie (ILP= isolated limb perfusion)** dar. Diese Methode erscheint besonders attraktiv unter Berücksichtigung der seltenen Metastasierung dieser Tumoren. Der erste Bericht über ILP wurde 1989 von Klaase et al. veröffentlicht. In dieser Studie erzielte man durch ILP mit Melphalan und Doxorubicin drei vollständige Remissionen bei sieben Patienten bei einer durchschnittlichen Remissionsrate von 43% und einem Anhalten des Zustandes über 9 bis 11 Jahre (Klaase et al. 1989). Diese Methode erscheint primär nützlich bei Patienten

mit lokal fortschreitenden Tumoren und Rezidiven, die für konservative Resektionen nicht zugänglich sind.

Insgesamt gehen die Meinungen über die Chemotherapie als eine wirksame Behandlungsalternative auseinander. Auf der einen Seite wird sie von vielen Behandlern wegen ihrer Toxizität gar nicht erst vorgeschlagen, auf der anderen Seite existiert eine kleine Anzahl von Studien, die durchaus einen Erfolg für die Chemotherapie bei der Behandlung der aggressiven Fibromatosen verzeichnen können und sie für Patienten vorschlagen, bei denen aufgrund der Tumorausdehnung eine Operation nicht durchführbar ist oder diese zu Entstellungen bzw. Verstümmelungen führen würden.

### ***b) Hormontherapie***

1950 beschrieb schon Lipschütz die histologische Ausbildung fibröser Tumore in abdominalen Organen, der vorderen Bauchwand und dem Thorax von Meerschweinchen während einer längeren Verabreichung von Östrogenen. Dieselbe Studie zeigte ebenfalls, dass es durch die Gabe von Testosteron, Progesteron und Desoxycorticosteron möglich war, die Entwicklung der Desmoide vorzubeugen.

Die daraus resultierende Annahme einer Östrogenabhängigkeit der aggressiven Fibromatosen wurde verstärkt durch die empirische Beobachtung einer Häufung besonders aggressiv wachsender Desmoide bei Frauen im gebärfähigen Alter. Aus diesem Grund kam man dazu, Antiöstrogene therapeutisch einzusetzen. Man beobachtete jedoch, dass die Wirksamkeit der antiöstrogenen Substanzen nicht mit dem Östrogenrezeptorstatus der Tumoren korrelierte. Zwar wurden Östrogenrezeptoren bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis gefunden, allerdings war der Rezeptorspiegel sehr gering. In einer Studie von Leithner et al. mit 116 Gewebeproben von aggressiven Fibromatosen konnte in keinem einzigen Fall Östrogenrezeptoren- $\alpha$  nachgewiesen werden, die Autoren wiesen jedoch auf einen neu etablierten Östrogenrezeptoren- $\beta$  hin (Leithner et al. 2005).

Janinis et al. vermuteten 2003, dass vielleicht das Vorhandensein von Bindungsstellen für Antiöstrogen im Gegensatz zu Östrogenrezeptoren eine wichtige Rolle spielen und die Reaktion der Tumoren auf Antiöstrogene erklären könnte (Janinis et al. 2003).

Für die Hormontherapien werden am häufigsten die Substanzen **Tamoxifen**, ein nicht steroidales Antiöstrogen, und sein chloriniertes Analog **Torimefene** eingesetzt.

Tamoxifen hemmt *in vitro* das Fibroblastenwachstum durch stroma–epitheliale Interaktionen, die eine Produktion von Wachstumsfaktor  $\beta$  in den Fibroblasten induziert. Damit hat Tamoxifen also einen Einfluss auf den Prostaglandin–Metabolismus.

**Medroxyprogesteronacetat** und **Goserelin** werden ebenfalls eingesetzt, sie führen aber nur manchmal zum Erfolg. Therapien mit **Testosteron** waren hingegen nicht erfolgreich (Peterschulte et al. 2000).

Der Einsatz von **Testolacton**, das wahrscheinlich durch die Inhibition der cyclo-AMP-Synthese wirkt, die das Wachstum und die Proliferation von Fibroblasten beeinflusst, wird ebenfalls getestet. Der präzise Mechanismus ist jedoch noch nicht erforscht (Janinis et al. 2003). Ebenso sind über **Progesteron** nur wenige Berichte zu finden (Lanari et al. 1983).

Bleibt ein Ansprechen auf eine bestimmte Hormontherapie aus, sollte unbedingt ein Wechsel auf anderes Hormonpräparate erfolgen, da nach Wilcken und seinen Kollegen ein Nichtansprechen auf eine bestimmte Hormontherapie in über 50% der Fälle zu einem Ansprechen auf eine alternative Hormontherapie führt (Wilcken et al. 1991).

In der Literatur werden Hormontherapien bei wiederholten Rezidive, Inoperabilität und zur präoperative Tumorverkleinerung eingesetzt.

Sweis et al. und Wilcken et al. empfehlen z.B. statt einer weiten Resektion, die eine Mutilation und Funktionseinbußen zur Folge hat, eine konservative Resektion kombiniert mit einer Hormontherapie und eventueller Bestrahlung (Sweis et al. 1993, Wilcken et al. 1991). Ist der Tumor jedoch ohne große Funktionseinbuße weit resezierbar muss immer die Operation der Hormontherapie vorgezogen werden.

Kollmannsberg et al. schränken die Indikation weiter ein. Nach ihnen sollten in Anbetracht der Nebenwirkungen nur postmenopausale Patientinnen mit verschiedenen Hormonen bzw. ihren Antagonisten (Tamoxifen, Goserelin, Medroxyprogesteron, Testolacton) therapiert werden (Kollmannsberg et al. 1994).

Die wirkliche Bedeutung, die eine endokrine Therapie bei der Behandlung von aggressiven Fibromatosen spielt, ist also noch nicht geklärt. Es scheint keinen Zusammenhang zwischen einer Reaktion der Tumoren auf Tamoxifen und vorhandenen

Östrogenrezeptoren zu geben. Auch wenn in einigen Studien Anti-Östrogenbindungsstellen nachgewiesen werden konnten, ist bis jetzt noch nicht untersucht, ob die Konzentration dieser Bindungsstellen eine Vorhersage darüber machen kann, wie die Reaktion der Tumoren auf Tamoxifen oder Toremifen sein wird. Weiterhin muss noch geklärt werden, welche endokrine Therapie, in welcher Dosis und über welchen Zeitraum am erfolgreichsten ist.

**c) Nicht – steroidale Antiphlogistika**

Nicht-steroidale Antiphlogistika sind weitere nicht-cytotoxische Mittel, die erfolgreich in der Anwendung gegen aggressive Fibromatosen erscheinen. Hierbei ist der Wirkungsmechanismus ebenfalls noch nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass der Prostaglandin-Effekt hemmend auf das Immunsystem wirkt und durch die Verminderung der Syntheseleistung die Immunantwort durch die große Anzahl von T-Zellen und Killerzellen erhöht wird (Peterschulte et al. 2000).

Es werden bis heute folgende Substanzen eingesetzt:

**Indomethacin** führt zu einer Hemmung von Ornithin Decarboxylase, ein Enzym, das mit Tumorprogression in Zusammenhang gebracht wird.

**Sulindac** das synthetische Langzeit-Analog von Indomethacin, hat in den meisten Literaturberichten einen wachstumshemmenden Effekt auf Desmoide (Peterschulte et al. 2000).

Neben Indomethacin und Sulindac wurden auch andere NSAID, wie zum Beispiel **Kolchizin**, mit Erfolg getestet.

Am häufigsten werden nicht-steroidale Antiphlogistika in Kombination mit Antiöstrogenen eingesetzt.

Da ebenso wie bei der Hormontherapie auch hier die Anzahl der behandelten Patienten noch sehr klein ist, kann eine Bewertung der NSAID-Therapie nicht vorgenommen werden. Es existieren aber kleine Studien, die von positiven Effekten nach einer Behandlung mit NSAID berichten.

**d) Biologische Substanzen (IFN)**

Die klinische Erfahrung im Gebrauch von Interferonen gegen aggressive Fibromatosen und die Vergleiche zur Hormontherapie und Chemotherapie sind in der Literatur noch

sehr limitiert. Die meist verwendete Substanz ist **IFN- $\alpha$** , während über die Wirksamkeit von **IFN- $\gamma$**  nur wenige Fallberichte vorliegen.

Geurs et al. berichten zum Beispiel über die Regression eines großen abdominalen Desmoidtumors durch eine Therapie mit IFN- $\alpha$  (Geurs et al. 1993). Gabbert et al. sowie Balkwill et al. berichten von einem antiproliferativen Effekt, den IFN- $\alpha$  und Retinoidsäure in vitro auf Fibroblasten ausgeübt haben (Gabbert et al. 1988, Balkwill et al. 1984). Bauernhofer et al. beschreiben die langfristige Regression eines mesenterialen Desmoidrezidivs nach IFN- $\gamma$  Therapie (Bauernhofer et al. 1996).

Ob Interferone jedoch generell als nicht-cytotoxische Alternative bei Patienten mit aggressiven Fibromatosen angewendet werden können, muss erst noch in größeren Studien untersucht werden.

Zusammenfassend bleibt es eine Herausforderung, eine wirkungsvolle Behandlung für aggressive Fibromatosen zu finden. Chemotherapien, Hormonbehandlungen oder Interferonbehandlungen von operativ nicht entfernbaren Tumoren werden zwar immer wieder beschrieben, aber überzeugende Ergebnisse und klinische Studien fehlen noch.

Insgesamt bleibt die Operation im Sinne einer weiten Resektion die Therapie der ersten Wahl. Gute Ergebnisse liegen lediglich für eine postoperative adjuvante Radiatio vor, in Situationen, in denen weite Resektionsgrenzen nicht eingehalten werden konnten.

#### **1.4.11 Immunhistochemische und genetische Untersuchungen**

Immunhistochemische Untersuchungen von aggressiven Fibromatosen sind in der Literatur bis jetzt nur vereinzelt zu finden. Ihr Ziel soll es sein, eine Regelmäßigkeit der immunhistochemischen Parameter zu finden, über diese die Fibromatosen dann bezogen auf ihre proliferative Aktivität, biologischen Aggressivität und Rezidivneigung differenziert werden können. Desweiteren wird versucht, die positiven oder negativen Therapieeffekte der in den letzten Jahren immer wieder vorgeschlagenen molekular ausgerichteten Therapien zu erklären. Untersuchte Faktoren sind vor allem  **$\beta$ -Catenin** und **p53**, aber auch **SMA**, **Desmin**, **Somatostatin**, **HER2**, **Kathepsin D**, **Ki-67**, **c-erbB2**, **EGFR**, **c-kit**, **CD34**, **S-100** sowie **Östrogen-**, **Progesteron-** und **Androgen**

**Rezeptoren.** Von diesen Faktoren scheinen besonders  $\beta$ -Catenin und p53 eine der zentralen Rollen in der Pathogenese der aggressiven Fibromatose zu spielen.

Über diese beiden Faktoren wurde schon mehrmals berichtet. So konnten Shitoh und seine Kollegen 1999 in einem einzelnen Desmoidtumor eine Mutation des  **$\beta$ -Catenin** Gens nachweisen, wobei immunhistochemische Anfärbungen zeigten, dass das akkumulierte  $\beta$ -Catenin Protein überwiegend in den Nucleoli der Tumorzellen lokalisiert war (Shitoh et al. 1999). Saito et al. wiesen 2002 mittels TaqMan PCR zudem eine wesentlich höhere mRNA Expression von  $\beta$ -Catenin in Desmoidtumoren als in normaler Skelettmuskulatur nach. Bei Desmoiden mit zuvor diagnostizierten  $\beta$ -Catenin Mutationen lagen diese Expressionen nochmals bedeutend höher als bei den Desmoiden ohne  $\beta$ -Catenin Mutation (Saito et al. 2002). Diese Beobachtungen von Mutationen, die eine  $\beta$ -Catenin vermittelte transkriptionale Aktivierung zur Folge haben, machten auch Tolg und seine Kollegen (Tolg et al. 2003).

Hoos et al. führten eine immunhistochemische Untersuchung von 24 aggressiven Fibromatosen durch, um unter anderem nach Veränderungen in der Expression des **p53** zu suchen. Hierbei konnten sie in 4% der Fälle eine erhöhte Expression für p53 nachweisen (Hoos et al. 2001). Diese Expression war zudem mit zunehmender Aggressivität der Tumoren ansteigend. Diese molekularen Veränderungen schienen hier schon erste Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem Expressionstatus und der biologischen Aggressivität des Tumors zu geben.

Bis zum heutigen Zeitpunkt haben sich nur vereinzelte Studien mit immunhistochemischen Untersuchungen befasst, so dass noch keine überzeugenden signifikanten klinischen oder experimentellen Ergebnisse vorgelegt werden konnten.

## 1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser Studie war es, anhand von klinischen Verlaufsdaten und immunhistochemischen Untersuchungen, prognostische Faktoren für die Entstehung von Lokalrezidiven bei aggressiven Fibromatosen abzuleiten. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Resektionsgrenzen sowie den Einfluss der postoperativen Radiatio gelegt.

Hierbei ergaben sich folgende Fragen:

1. Welche Zusammenhänge lassen sich zwischen der Lokalrezidivrate und klinischen Faktoren wie Alter und Geschlecht des Patienten, Tumorgröße und Tumorlokalisation, Resektionsstatus und adjuvanten Therapiemaßnahmen aus der statistischen Analyse ableiten?
2. Lassen sich bei den Rezidiven, bestimmte immunhistochemische Parameter regelmäßig nachweisen?
3. Lassen sich insbesondere immunhistochemische Regelmäßigkeiten bei den Tumoren nachweisen, deren Primärtumore zuvor marginal oder weit reseziert und damit anscheinend erfolgreich lokal therapiert wurden, aber trotzdem rezidierten?
4. Gibt es unter den klinischen und pathologischen Parametern prognostische Faktoren für die Entstehung von Rezidiven der aggressiven Fibromatosen?
5. Können aus den Ergebnissen neue Konsequenzen für die Therapie der aggressiven Fibromatosen gezogen werden?

## **2 MATERIAL UND METHODE**

### **2.1 Die Patienten**

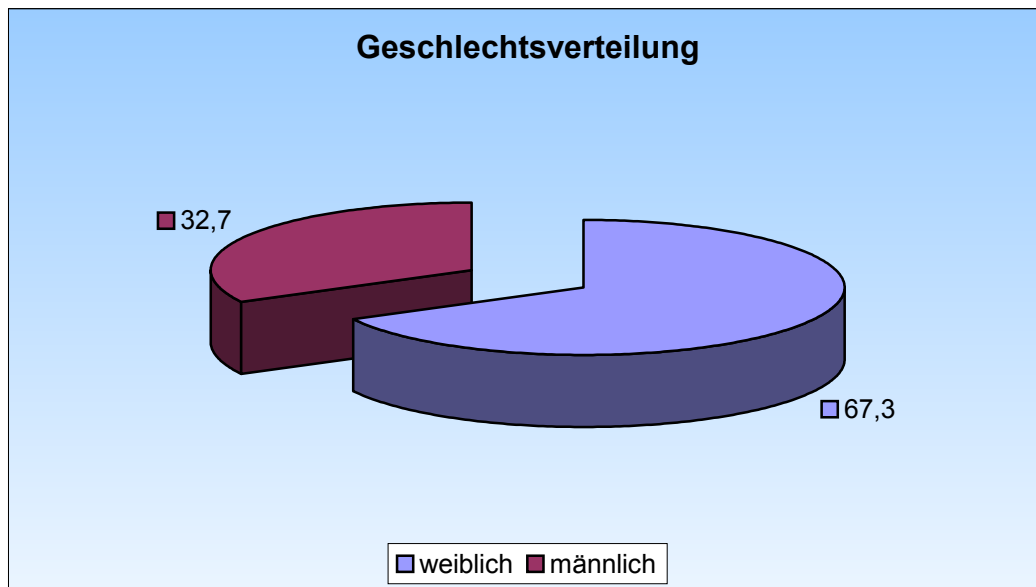
Diese retrospektive Studie umfasst 52 Patienten mit 54 histologisch gesicherten tiefen aggressiven Fibromatosen, die zwischen 1977 und 2003 an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster vorstellig und therapiert wurden. Bei dem Gesamtkollektiv der aggressiven Fibromatosen handelte es sich in 42 Fällen um Primärtumoren und in 12 Fällen um Rezidive, deren Primärtumoren und teilweise auch Rezidive bereits an anderen Kliniken therapiert worden waren, bevor sich die Patienten in Münster vorstellten. Die anamnestiche Evaluation ergab bei keinem Patienten Hinweise auf eine familiäre adenomatöse Poliposis.

Aus diesem Gesamtkollektiv ergab sich ein Unterkollektiv von 23 Patienten, bei den mindestens ein marginaler Resektionsrand erzielt (d.h. die Resektionsränder histologisch als tumorfrei definiert werden konnten), das klinische follow-up vollständig ermittelt und die Tumorproben immunhistochemisch aufgearbeitet werden konnten. Von den 23 Patienten entwickelten 14 Lokalrezidive, trotz der klinisch erfolgreich erscheinenden Therapie. Auf dieses Kollektiv wird unter 2.4 gesondert eingegangen.



### 2.1.1 Geschlechtsverteilung

Unter den 52 Patienten waren 17 Männer (32,7%) und 35 Frauen (67,3%), was ein Verhältnis von Männer : Frauen von ungefähr 1 : 2 ergibt.



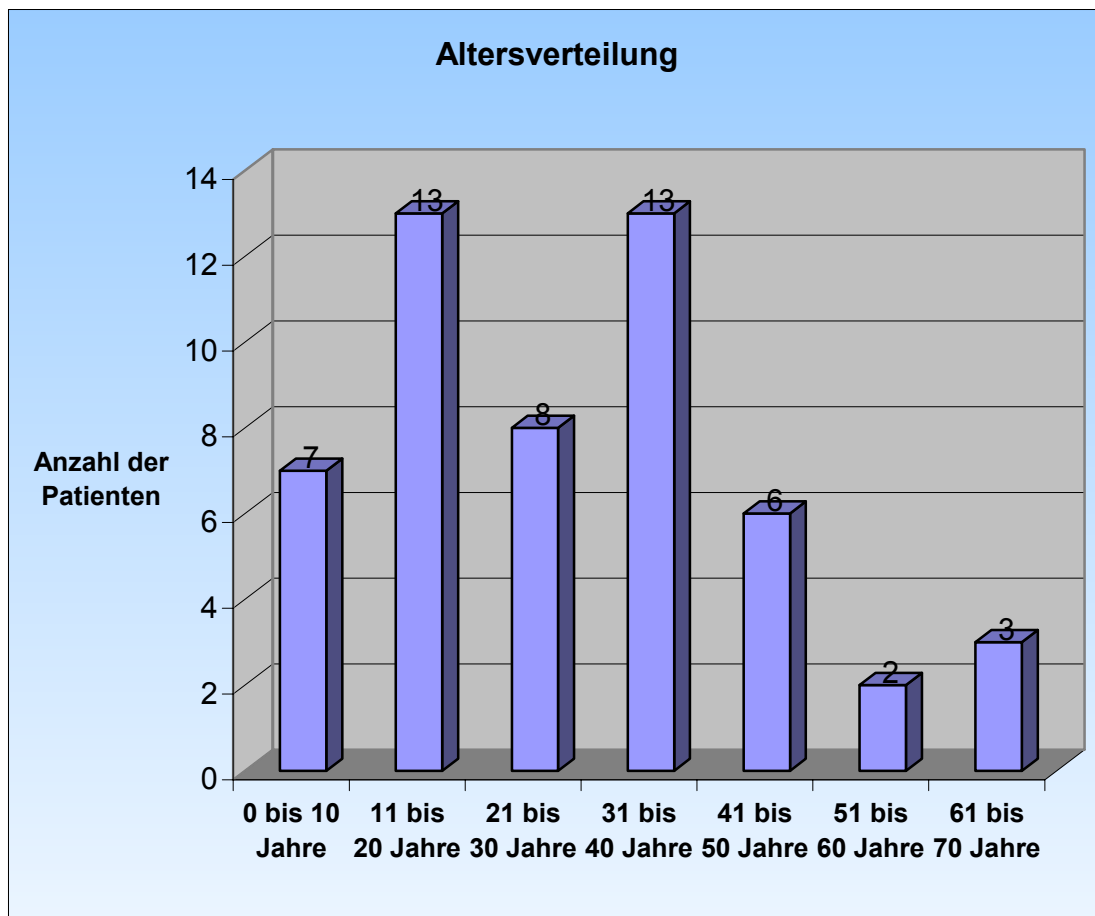
*Abb. 2.1:* Geschlechtsverteilung der 52 Patienten mit aggressiven Fibromatosen

### 2.1.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter aller untersuchten Patienten betrug 27,7 Jahre.

Der jüngste Patient war 2 Wochen, der älteste 67 Jahre alt. Das Durchschnittsalter aller männlichen Patienten lag bei 23,2 Jahren, das der weiblichen bei 29,8 Jahren.

Die folgende Graphik zeigt die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung am Universitätsklinikum in Münster. Es wurde jeweils eine Einteilung in Dekaden vorgenommen. Bei der Darstellung fällt auf, dass sich zwei Altersgipfel ergeben. Diese liegen in der zweiten und in der vierten Lebensdekade mit jeweils 13 Tumoren.



*Abb. 2.2: Altersverteilung bei 52 Patienten mit aggressiven Fibromatosen*

### 2.1.3 Lokalisation der Tumore

Innerhalb der Rumpffregion, zu der auch die Schulter-, Axilla-, Becken- und Gesäßregion gezählt wurden, waren 28 Tumoren lokalisiert. An der oberen Extremität, d.h. distal von Schulter und Axilla, waren 6 Tumoren, an der unteren Extremität, d.h. distal der Inguinalfalte und des Glutealsulcus, waren 19 Tumoren lokalisiert. Ein Patient wurde mit einer aggressiven Fibromatose in der Kopf- Halsregion behandelt.

**Tabelle 2.1:** Lokalisation der aggressiven Fibromatosen

<b>Lokalisation</b>	<b>Anzahl der Tumoren n = 54</b>
<b>Kopf – Halsregion:</b>	<b>1 (= 1,9%)</b>
<i>Unterkiefer</i>	<i>1</i>
<b>Rumpfreigion:</b>	<b>28 (= 51,8%)</b>
<i>Schulter</i>	<i>6</i>
<i>m. serratus anterior</i>	<i>1</i>
<i>Axilla</i>	<i>1</i>
<i>Brustwand</i>	<i>1</i>
<i>Clavicula</i>	<i>1</i>
<i>Abdomen</i>	<i>3</i>
<i>Paravertebral</i>	<i>3</i>
<i>Becken (Ilium 5, Pubis 1, Hüfte 1, Becken 1)</i>	<i>8</i>
<i>Gesäß</i>	<i>4</i>
<b>Obere Extremität:</b>	<b>6 (= 11%)</b>
<i>Oberarm</i>	<i>2</i>
<i>Unterarm</i>	<i>4</i>
<b>Untere Extremität:</b>	<b>19 (= 35,2%)</b>
<i>Oberschenkel</i>	<i>4</i>
<i>Unterschenkel</i>	<i>2</i>
<i>Fuß</i>	<i>6</i>
<i>Knieregion</i>	<i>6</i>
<i>Achillessehne</i>	<i>1</i>

#### 2.1.4 Tumorgroße

Die Tumorgroßen wurden je nach Durchmesser in drei Gruppen unterteilt (kleiner 5 cm, 5-10 cm und größer 10 cm). 18 Tumoren (33,3%) hatten zum Diagnosezeitpunkt in Münster einen Durchmesser von über 10 cm, 24 Tumoren (44,4%) hatten einen Durchmesser von 5-10 cm und 11 Tumoren (20,4%) einen Durchmesser von kleiner 5 cm. In einem Fall fehlte die Größenangabe.

## 2.2 Therapie und Beobachtungszeitraum

Alle aggressiven Fibromatosen bis auf eine (insgesamt 53 Tumoren) wurden zunächst chirurgisch behandelt, unabhängig davon, ob es sich um Ersteingriffe oder um die

Behandlung von Rezidiven handelte, bei Patienten, die zuvor bereits an anderen Kliniken vorbehandelt worden waren.

Bei diesen ersten chirurgischen Maßnahmen konnte in 10 Fällen (18,9%) eine weite Resektion vorgenommen werden, in 28 Fällen (52,8%) eine marginale und in 15 Fällen (28,3%) eine intraläsionale Resektion. Bei 3 Patienten, die initial eine intraläsionale Resektion erhalten hatten, erfolgte kurze Zeit nach der Operation eine weite Nachresektion.

In einem Fall wurde eine aggressive Fibromatose am Fuß primär mit einer Chemotherapie und anschließender Radiatio behandelt, wobei es sich hierbei um einen Zweitumor handelte. Bei dieser Patientin wurde zur gleichen Zeit ein Rezidiv einer aggressiven Fibromatose am Oberschenkel diagnostiziert.

16 Patienten unterzogen sich nach der Resektion einer adjuvanten Strahlentherapie.

Zu ihnen sind 3 Brachytherapien mit Iridium- 192 Implantaten über mehrere Tage (im Mittel 5 Tage) mit je 20 Gy Gesamtdosis zu zählen und 14 Therapien mit einer Gesamtdosis zwischen 50 Gy und 66 Gy, wobei 5x pro Woche 1,8 Gy oder 2 Gy appliziert wurden.

Die Indikationen für die Bestrahlung waren meist intraläsional und marginal durchgeführte Operationen und später beim Auftreten von Rezidiven auch lokale Inoperabilität. Nur bei 4 Patienten wurde trotz weiter Resektionsgrenzen eine zusätzliche Radiatio durchgeführt.

In 33 Fällen (32 Patienten) von 54 Tumoren (61,1%) kam es zu einem oder mehreren Rezidiven. Wobei sich in 18 (54,5%) von diesen 33 Fällen nur ein Lokalrezidiv entwickelte, in 6 Fällen von 33 (18,2%) zwei Rezidive, in 7 von 33 Fällen (21,2%) drei Rezidive und in zwei Fällen (6,1%) vier Rezidive, ausgehend von dem Therapiebeginn an unserer Klinik.

Die aufgetretenen Rezidive wurden unterschiedlich therapiert:

Von den 33 Erstrezidiven wurden acht Rezidive rein chirurgisch, zwölf durch Chirurgie und Radiatio und drei durch eine alleiniger Radiatio therapiert. Bei zwei Rezidiven kam eine alleinige Chemotherapie zur Anwendung (Pat.-Nr. 18, 45) und bei wiederum zwei Rezidiven wurde eine Chemotherapie mit einer Resektion kombiniert (Pat.-Nr. 12, 47). Zwei andere Rezidive wurden mittels Chemotherapie und Radiatio (Pat.-Nr. 7, 18)

behandelt, ein Rezidiv durch Resektion, Radiatio und Chemotherapie (Pat.-Nr. 11) und drei weitere durch eine Resektion und Hormontherapie (Pat.-Nr. 22, 30, 36).

Die verwendeten Substanzen der zytotoxischen- bzw. nicht-zytotoxischen Therapiemaßnahmen sind der Tabelle 2.2 zu entnehmen.

Von den 15 Zweitrezidiven wurden sieben rein chirurgisch therapiert, vier mittels Chirurgie und Radiatio, ein Rezidiv durch eine reine Radiatio, zwei durch eine Resektion und zusätzlicher medikamentöser Therapie (Pat.-Nr. 30, 52) und bei einem Rezidiv kam eine Resektion, Chemotherapie und medikamentöse Therapie (Pat.-Nr. 12) zur Anwendung.

Von den 9 Drittrezidiven wurden vier rein chirurgisch behandelt und zwei durch eine alleinige Radiatio. Jeweils ein Rezidiv wurde durch eine Resektion und Radiatio, bzw. durch eine Resektion, Chemotherapie und Radiatio (Pat.-Nr. 12), bzw. durch eine Resektion und Chemotherapie (Pat.-Nr. 18) therapiert.

Von den 2 Viertrezidiven wurde das eine rein chirurgisch und das andere mittels Resektion und Chemotherapie behandelt (Pat.-Nr. 12).

Ein follow-up besteht für 49 Patienten und liegt im Durchschnitt bei 7 Jahren und 3 Monaten, wobei der kürzeste Beobachtungszeitraum 3 Monate und der längste 16 Jahre und 8 Monate beträgt.

Einen Überblick über die Anzahl der Rezidive und die angewandten Therapien soll die folgende Tabelle 2.2 geben, wobei in rot Behandlungsmaßnahmen dargestellt sind, die nicht in unserem Klinikum durchgeführt wurden. Die grün markierten Patienten litten zum Zeitpunkt des letzten follow-up an einem Rezidiv, die blau markierten Patienten lebten mit einer Restfibromatose.

**Tabelle 2.2:** Überblick über Anzahl und Therapiemaßnahmen bei Rezidive

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Lokalisation	1. Therapie in Münster	Therapie 1. Rezidiv	Therapie 2. Rezidiv	Therapie 3. Rezidiv	Therapie 4. Rezidiv
1	w	54	Brust (m. pectoralis)	marg. Resektion	marg. Resektion	intraläs. Resektion + Radiatio (50Gy)		
2	w	41	Unterschenkel	intraläs. Resektion + weite Nachresektion + Radiatio (66Gy)				
3	w	18	Becken (Ilium)	intraläs. Resektion	Radiatio (50,4Gy)	Innerhemipelvectomy + Brachytherapie (20Gy)		
4	w	64	Paravertebral	marg. Resektion + Brachytherapie (20Gy)	Radiatio (54 Gy)			
5	w	24	Achillessehne	marg. Resektion	Resektion + Radiatio (60Gy)			
6	w	35	Scapula	intraläs. Resektion	Radiatio (60y)	intraläs. Rippenteilresektion	Radiatio (60Gy)	
7	w	16	Knie	intraläs. Resektion + Radiatio (50,4Gy)	Chemotherapie <sup>1</sup> + Radiatio (45Gy)			
8	m	29	Knie	weite Resektion + Radiatio (60Gy)	intraläs. Resektion + Brachytherapie (30Gy) + Radiatio (60Gy)			
9	m	29	Gesäß	weite Resektioen				
10	w	11	Knie	marg. Resektion	intraläs. Resektion + Radiatio (50Gy)			
11	w	31	Becken	marg. Resektion + Brachytherapie (20Gy)	intraläs. Resektion + Radiatio (23Gy) + Chemotherapie <sup>2</sup>	Resektion	weite Resektion + Brachytherapie (10Gy) + Radiatio (40Gy)	
12	m	5	Knie	marg. Resektion	Chemotherapie <sup>3</sup> + marg. Resektion	intraläs. Resektion + Chemotherapie <sup>4</sup> + med. Therapie <sup>5</sup>	weite Resektion + Chemotherapie <sup>6</sup> + Radiatio (44,4Gy)	Resektion + Chemotherapie
13	w	48	m. serratus	intraläs. Resektion + weite Nachresektion				

14	w	14	Paravertebral	marg. Resektion				
15	w	40	Schulter	marg. Resektin + Radiatio (50Gy)				
16	w	18	Hüfte	weite Resektion + Brachytherapie (20Gy) + Radiatio (50,4Gy)				
17	w	36	Oberarm	marg. Resektion	marg. Resektion + Radiatio (60Gy)			
18	w	14	Oberschenkel	intraläs. Resektion	Chemotherapie <sup>7</sup> + Radiatio (50Gy)	Radiatio (50,4Gy)	Chemotherapie <sup>8</sup> , med. Therapie <sup>9</sup> , Tiefenhyperthermie	
			Fuß	Chemotherapie <sup>7(s.o.)</sup> + Radiatio (50,4Gy)	Chemotherapie <sup>8(s.o.)</sup> + med. Therapie <sup>9(s.o.)</sup> + Unterschenkelamputation			
19	m	7	Fuß	marg. Resektion	weite Resektion	Resektion	weite Resektion	
20	w	15	Unterarm (Ulna)	weite Resektion	weite Amputation			
21	w	38	Becken- (Ilium)	marg. Resektion	weite Resektion	Resektion	weite Resektion	
22	m	7	Becken- (Ilium)	intraläs. Resektion	weite Resektion + Hormontherapie <sup>10</sup>	Resektion + Radiatio (60Gy)	Radiatio	Resektion (geplant)
23	m	19	Paravertebral	intraläs. Resektion	weite Resektion			
24	w	41	Unterarm	marg. Resektion + Brachytherapie (20Gy)	marg. Resektion + Radiatio (50Gy)			
25	m	50	Gesäß	intraläs. Resektion + weite Nachresektion	weite Resektion + Brachytherapie (20Gy) + Radiatio (50,4Gy)			
26	w	34	Gesäß	weite Resektion + Radiatio (50Gy)				
27	m	34	Schulter	Z.n. mehrfachen TU- u. Rezidiv-OP's marg. Thorakoscapuläre Amputation + Radiatio				

				(50Gy)				
28	w	53	Oberschenkel	intraläs. Resektion + Radiatio (60y)				
29	m	10 Monate	Bauch (m. rectus)	weite Resektion				
30	w	15	Bauch (m. rectus)	weite Resektion	marg. Resektion + Hormontherapie <sup>11</sup>	Resektion + NSAID-Therapie <sup>12</sup>		
31	w	40	Gesäß	weite Resektion + Radiatio (50,4Gy)				
32	m	2	Becken (Ilium)	marg. Resektion	weite Resektion			
33	w	32	Becken (Pubis)	marg. Resektion				
34	w	17	Fuß	marg. Resektion				
35	w	35	Scapula	marg. Resektion	Resektion + Radiatio (57 Gy)			
36	w	21	Clavicula	marg. Resektion	weite Resektion + Hormontherapie <sup>13</sup>	weite Resektion		
37	w	50	Becken (Ilium)	marg. Resektion	weite Resektion	Resektion	marg. Hemipelvektomy	
38	m	31	Schulter	weite Resektion				
39	w	36	Oberarm	marg. Resektion	marg. Resektion + Radiatio (65Gy)			
40	w	27	Unterschenkel (Fibula)	weite Resektion				
41	m	2 Wochen	Fuß	marg. Resektion				
42	w	3	Oberschenkel (Femur)	marg. Resektion				
43	m	67	Unterarm (Ulna)	intraläs. Resektion	marg. Resektion + Radiation (60Gy)			
44	m	14	Fuß	marg. Resektion	marg. Resektion	intraläs. Resektion	weite Amputation	
45	w	13	Knie	marg. Resektion	Chemotherapie <sup>14</sup>			
46	m	39	Oberschenkel	Z.n. 4 auswärtigen OP's intraläs. Resektion + Radiatio (55Gy)				
47	m	11	Knie	intraläs. Resektion	weite Resektion +	weite Resektion +		



					Polychemotherapie	Radiatio		
48	m	27	Unterarm (Ulna)	intraläs. Resektion	marg. Resektion + Brachytherapie (20Gy) + Radiatio (50,4Gy)			
49	w	27	Unterkiefer	intraläs. Resektion + Radiatio (60Gy)				
50	m	22	Axilla/Thorax	marg. Resektion				
51	w	49	Bauchdecke	Z.n. auswertigen OP's marg. Resektion + Symphysenteilresektion + Blasenteilresektion + Radiatio (50Gy)				
			Fuß	marg. Resektion	Resektion + Radiatio (50Gy)			
52	w	62	Schulter	marg. Resektion + Radiatio (60Gy)	weite Resektion + Brachytherapie (24Gy)	marg. Resektion + Hormontherapie <sup>15</sup>		

Pat.-Nr. = Patientnummer, Geschlecht: w (=weiblich) und m (=männlich), Resektion: marg. (marginal) und intraläs. (=intraläsional)

- 1) Methotrexat (MTX) 30mg/m<sup>2</sup> + Vinblastin 6mg/m<sup>2</sup>, 1x wöchentl.
- 2) 30mg Pharmorubicin + 200mg Cyclophosphamid über 8 Monate
- 3) VAC (Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid)
- 4) Thermochemotherapie mit 150mg Carboplatin + 1,5mg Vincristin, insges. 6 Behandlungskurse
- 5) NSAID (Indomethacin) + Antiöstrogen (Tamoxifen)
- 6) erst 6 Blöcke IFO (Ifosamid) + ADRIA (Adriamycin); dann 1x wöchentl. 6mg Vinblastin + 35mg MTX i.v.
- 7) Methotrexat (MTX) 50mg/Wo + Vinblastin 10mg/Wo
- 8) Etoposid + IFO (Ifosamid) + ADRIA (Adriamycin) Kummultativdosis 400mg/m<sup>2</sup>
- 9) NSAID (Indomethacintherapie), Infrferon- $\alpha$ -therapie,
- 10) Farlutal (Gestagen, Medroxyprogesteronacetat) 250mg/täglich
- 11) Clinovir=Medroxyprogesteronacetat 3xtägl. 1 Tbl. 100mg
- 12) da kein Nachweis für Östrogen- und Gestagenrezeptorn erfolgen konnte, Absetzen der Therapie und dann NSAID-Therapie mit Imbaral (=Sulindac)
- 13) Clinovir (Gestagen, Medroxyprogesteronacetat) 2x 1 Tbl. (200mg) über min. 2 Jahre
- 14) Methotrexat (MTX) 20mg/m<sup>2</sup> + Vincristin (3mg-6mg/m<sup>2</sup>)
- 15) Tamoxifen (Antiöstrogen) 20mg 1-0-0; Voltaren 50 1-0-0; Clexane 40 1x tägl.

## **2.3 Statistische Auswertung**

Die notwendigen Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten Beobachtungsbogens nacherfasst, welcher folgende Parameter enthielt: Name, Geschlecht und Geburtsdatum der Patienten, Diagnosedatum, Lokalisation und Größe der aggressiven Fibromatosen, Operationsdatum, Resektionsgrenze und adjuvante Therapiemaßnahmen, Diagnosedatum, Lokalisation, Größe und Therapie der Rezidive, Komplikationen, follow-up und Zufriedenheit der Patienten. Die klinischen Daten wurden den jeweiligen Krankenakten entnommen.

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel und des statistischen Programmes SPSS Version 12.0 für Windows. Kaplan-Meier Überlebenskurven wurden errechnet vom Zeitpunkt der Operation bis zur Diagnose der ersten Lokalrezidive. Die Berechnungen wurden als signifikant beurteilt mit einem Wahrscheinlichkeitswert (p) von weniger als 0,05.

## **2.4 Immunhistochemische Untersuchungen**

Parallel zu dieser retrospektiven klinischen Analyse wurden in der Pathologie 37 Gewebeprobe von aggressiven Fibromatose auf immunhistochemische Parameter untersucht. Ziel war es, eine Regelmäßigkeit im Vorkommen dieser Parameter zu finden, um -in Korrelation zu den klinischen Parametern- eine prognostische Relevanz für die Entstehung von Rezidiven herauszuarbeiten.

### **2.4.1 Tumorprobe**

Den Krankenakten des Pathologischen Institutes des Universitätsklinikums Münster wurden 37 Fälle von primär tiefen aggressiven Fibromatosen der Extremitäten und des Rumpfes von August 1979 bis Juni 2003 entnommen. In 23 Fällen konnte ein vollständiges klinisches follow-up ermittelt werden. Darunter waren 17 weibliche und 6 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 32.7 Jahren (0.9-64.7).

6 Tumoren waren an der oberen Extremität, 7 an der unteren und 10 am Rumpf lokalisiert. Der Tumordurchmesser präoperativ lag bei 10 Patienten unter 5cm und bei 8 Patienten über 5 cm. Von 5 Patienten konnten die Größenangaben nicht ermittelt werden. Bei den 23 Patienten konnte mindestens ein marginaler (17x) oder auch ein weiter (6x) Resektionsrand erzielt werden. Die Resektionsränder wurden definiert nach Enneking et al. 1981, und waren hiernach in allen Fällen histologisch tumorfrei.

Kein Patient erhielt eine adjuvante Tamoxifentherapie nach primärer Diagnose und Chirurgie, bei 9 Patienten wurde eine adjuvante Radiation durchgeführt.

Einen detaillierten Überblick über die relevanten klinischen Parameter wird in Tabelle 2.3 gegeben.

**Tabelle 2.3:** Überblick über die relevanten klinischen Parameter

	<b>Beschreibung</b>	<b>mittel (min-max), Frequenz</b>
<b>Patienten</b>	weiblich: 17, männlich: 6	Total: 23
<b>Alter</b>	(zum Diagnosezeitpunkt)	32.7 Jahre (0.9-64.7)
<b>Lokalisation</b>	obere Extremität	n=6
	untere Extremität	n=7
	Rumpf	n=10
<b>adjuvante Therapie</b>	Chemotherapie	n=0
	Radiotherapie	n=9
<b>Onkologisches Outcome</b>	komplette Remission (CR)	n=18
	stabiler Resttumor	n=5
<b>Chirurgisches Outcome</b>	weiter Resektionsrand	n=6
	marginaler Resektionsrand	n=17
	Lokalrezidiv	n=14
	zweites Rezidiv	n=10
	drittes Rezidiv	n=4
<b>Größe (Durchmesser)</b>	< 5 cm	10
	> 5 cm	8
	keine Größenangabe präoperativ	5

Das klinische follow-up der 37 Patienten betrug im Mittel 7,7 Jahre (0,6-14,6 Jahre). Die Untersuchung der Tumorgewebsproben für diese Studie wurde durch die lokale Ethikkommission genehmigt.

#### 2.4.2 Histologische Gewebereihe

Es wurde eine Gewebereihe von 37 Fällen der aggressiven Fibromatose erstellt. Alle Fälle wurden überprüft und die Diagnose der aggressiven Fibromatose entsprechend des WHO Klassifikationssystems gestellt.

Die Proben wurden auf  $\beta$ -Catenin, p53, SMA, Desmin, Ki-67, c-erbB2, EGFR, c-kit, CD34 und S-100 untersucht.

Die Tabelle 2.4 zeigt die Quellen der Antikörper, Dilutionen und Gewinnungsmethoden der Antigene.

**Tabelle 2.4:** Überblick über die verwendeten Antikörper, Quellen, Verdünnungen und Vorbehandlungen)

Antikörper	Quelle	Klon	Vorbehandlung	Dilution
<b>Ki-67</b>	DAKO	MIB1	Steamer 30 Zitratpuffer pH 6,0	1:100
<b>p53</b>	DAKO	DO-7	steamer 30' Zitratpuffer pH 6,0	1:2000
<b>c-erbB-2</b>	DAKO		steamer 30' Zitratpuffer pH 6,0	1:2000
<b>EGFR</b>	DAKO	H11	Proteinase K	1:200
<b>c-kit</b>	DAKO	rabbit polyclonal	steamer 30' Zitratpuffer pH 6,0	1:100
<b><math>\beta</math>-catenin</b>	BD Transduktion	14	Autoklave 30'	1:1000
<b>Desmin</b>	DAKO	D33	-	1:100
<b>SMA</b>	DAKO	1A4	steamer 30' Zitratpuffer pH 6,0	1 :4000
<b>CD34</b>	DAKO	QBEnd 10	steamer 30' Zitratpuffer pH 6,0	1 :200
<b>S-100</b>	AKO	rabbit	-	1 :10.000

### **2.4.3 Statistische Evaluation**

Die Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht-parametrische Daten und mittels chi-quadrat Test für dichotome Variablen analysiert. Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden errechnet vom Zeitpunkt der Operation bis zur Diagnose der Lokalrezidive. Die Korrelation zwischen der p53 und der  $\beta$ -Catenin Expression wurde mittels Chi-quadrat-Testung evaluiert. Die Berechnungen wurden als signifikant beurteilt mit einem Wahrscheinlichkeitswert (p) von weniger als 0,05.

## **3 ERGEBNISSE**

### **3.1 Ergebnisse des Patientenkollektivs der klinischen Untersuchung (52 Patienten)**

#### **3.1.1 Klinische Verlaufsdaten**

Für 49 der 52 Patienten, die von der aggressiven Fibromatose betroffen waren, besteht ein follow-up mit einer Spannweite von 3 Monaten bis 200 Monaten. Dabei ergibt sich ein Mittelwert von 87 Monaten. Zum Zeitpunkt des letzten follow-up waren 39 Patienten tumorfrei, 8 lebten mit einer Restfibromatose, die bei drei Patienten als stabil charakterisiert wurde. Nur 2 Patienten litten an einem Rezidiv.

Im Zeitraum der Nachuntersuchung kam es bei 33 Tumoren (32 Patienten) von 54 therapierten Tumoren (61,1%) zu einem oder mehreren Rezidiven. In 18 (54,5%) von diesen 33 Fällen entwickelte sich nur ein Lokalrezidiv. Bei 6 (18,2%) der 33 Tumoren entwickelten sich zwei Lokalrezidive, bei 7 (21,2%) der 33 Tumore entwickelten sich drei Lokalrezidive und in 2 Fällen (6,1%) sogar vier Rezidive.

Innerhalb des ersten Jahres nach Therapie der Primärtumoren entwickelte sich bei 25,42% der Patienten ein Rezidiv, 50% der Patienten hatten nach 1,6 Jahren ein Rezidiv. Das 5-Jahre rezidivfreie Überleben betrug 39,78%.

#### **3.1.2 Prognostische Parameter für die Rezidiventstehung**

Die statistische Auswertung der klinischen Daten zur aggressiven Fibromatose diente der Überprüfung einer eventuellen Abhängigkeit der Rezidiventstehung dieser Tumorentität von folgenden Faktoren:

- Geschlecht der Patienten
- Alter der Patienten
- Tumorlokalisation
- Tumorgröße
- Resektionsstatus

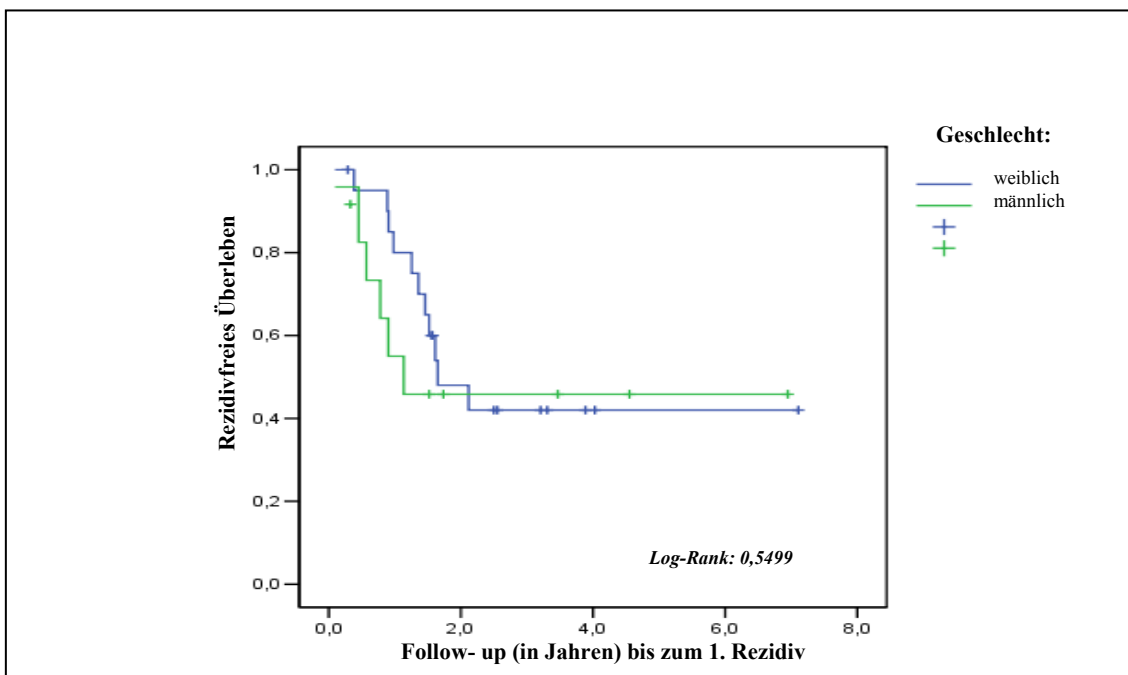
- Adjuvante Therapie in Form einer postoperativen Nachbestrahlung
- Andere (adjuvante) Therapieformen

Aufgrund der geringen Fallzahl wurden separate Analysen mit jeweils nur einem Einflußfaktor durchgeführt, die im folgenden dargestellt werden sollen:

### 3.1.2.1 Geschlecht der Patienten

An den 54 aggressiven Fibromatosen, die an unserer Klinik diagnostiziert wurden, waren 17 Männer (31,5%) und 35 Frauen (68,5%) erkrankt, wobei zwei Frauen zusätzlich jeweils eine weitere aggressive Fibromatose entwickelten, die an einer anderen Körperstelle lokalisiert war. Bei den Männern rezidierten 11 (64,7%) von diesen 17 Tumoren ein oder mehrmals, wobei ein Mann im Durchschnitt 2,4 Rezidive entwickelte. Bei den Frauen entwickelten 22 (59,5%) von 37 Tumoren ein oder mehrere Rezidive, wobei eine Frauen im Durchschnitt nur 1,7 Rezidive entwickelte.

Der bei der statistischen Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Geschlecht des Patienten und Rezidivhäufigkeit ermittelte Log-Rank-Wert liegt bei 0,5499. Es konnte somit keine signifikante Abhängigkeit beider Größen voneinander bewiesen werden. In Abbildung 3.1 sind die Überlebenszeitkurven der untersuchten Gruppen dargestellt.

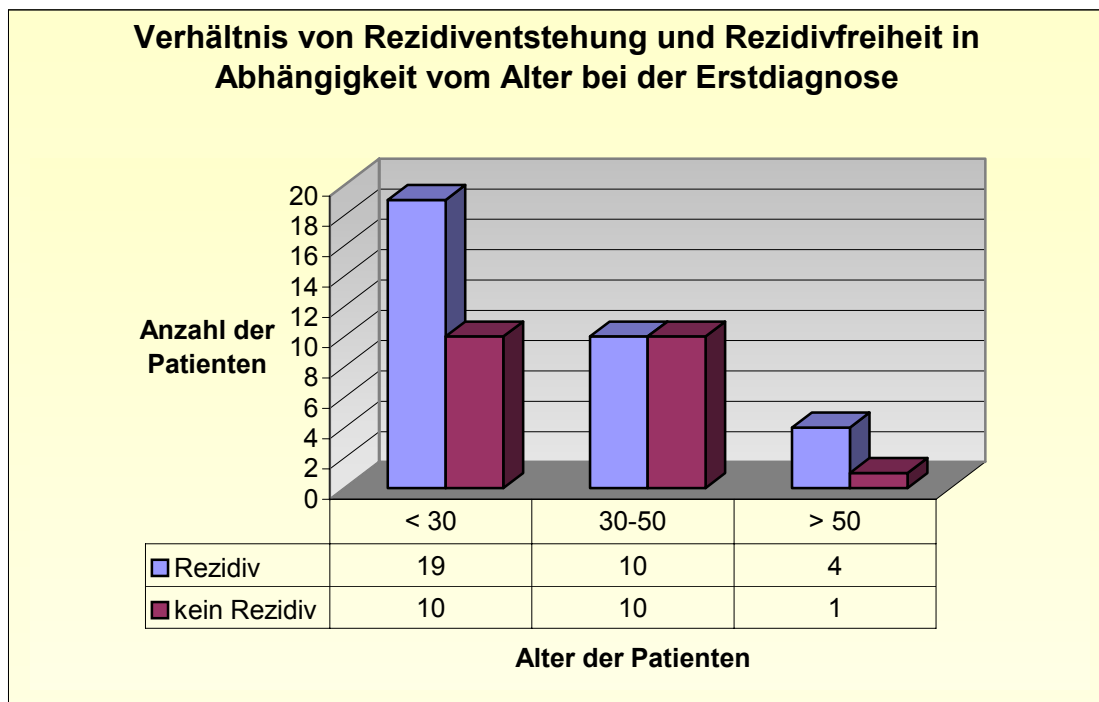


**Abb. 3.1:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

### 3.1.2.2 *Alter der Patienten*

Ein auffälliger Zusammenhang zwischen der Entstehung von Rezidiven und dem Patientenalter, wie er häufig in der Literatur diskutiert wird, war in dieser Studie bei den unter 30-jährigen Patienten und über 50-jährigen Patienten zu erkennen.

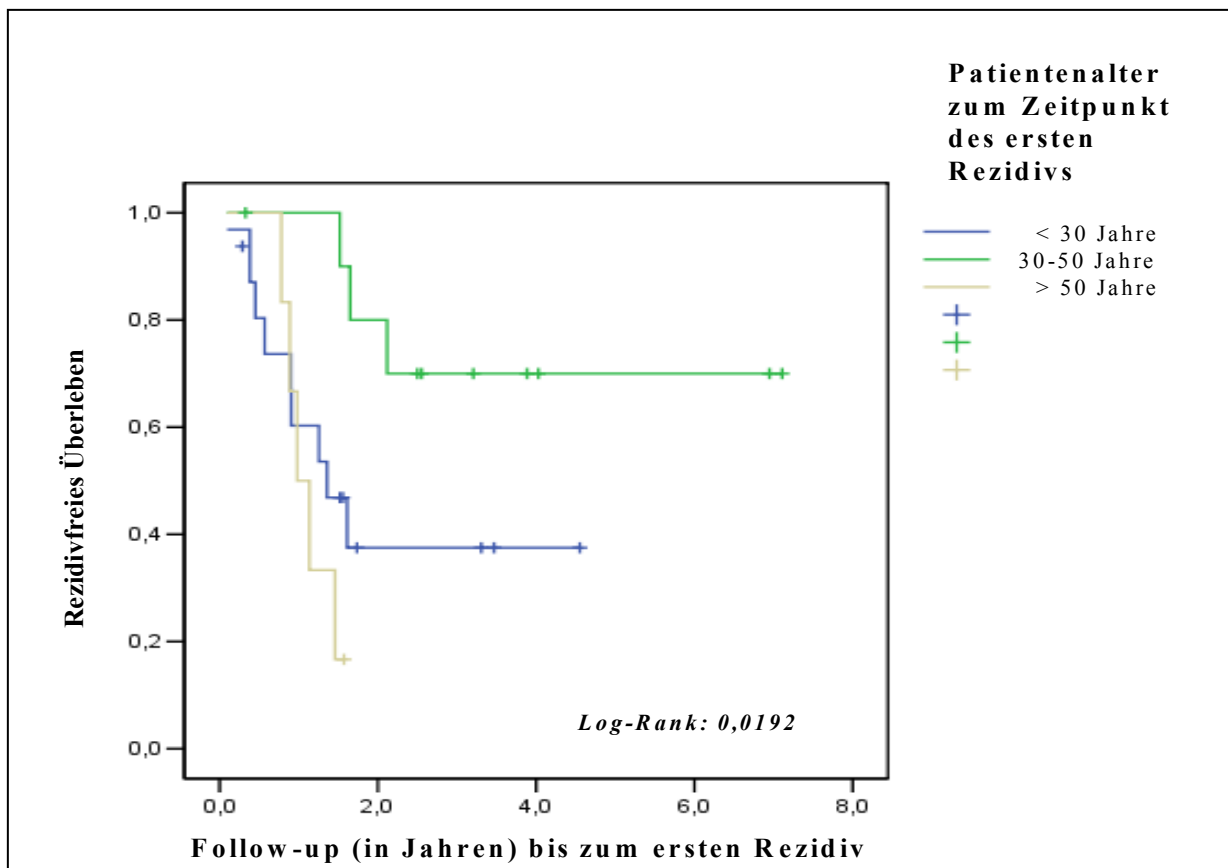
An mindestens einem Rezidiv erkrankten in der Gruppe der unter 30-jährigen 19 (65,6%) von 29 betroffenen Patienten; in der Altersgruppe von 30-50 Jahren 10 (50%) von 20 betroffenen Patienten und bei den über 50-jährigen 4 (80%) von 5 Patienten.



**Abb. 3.2:** *Auftreten von ersten Rezidiven in Abhängigkeit vom Patientenalter bei der Erstdiagnose der aggressiven Fibromatosen*

Bei der statistischen Prüfung der Bedeutung des Alters der Patienten auf die Rezidiventstehung der aggressiven Fibromatose wird deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit einem Alter unter 30 Jahren und über 50 Jahren an einem Rezidiv zu erkranken tatsächlich höher liegt als für die 30-50-Jährigen. Der Log-Rank-Wert liegt in dieser Untersuchung bei 0,0192 und ist damit statistisch signifikant. Die Abbildung 3.3 zeigt die Wechselbeziehung zwischen Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt des ersten Rezidivs und dem Auftreten eines Rezidivs.





**Abb. 3.3:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Patientenalter

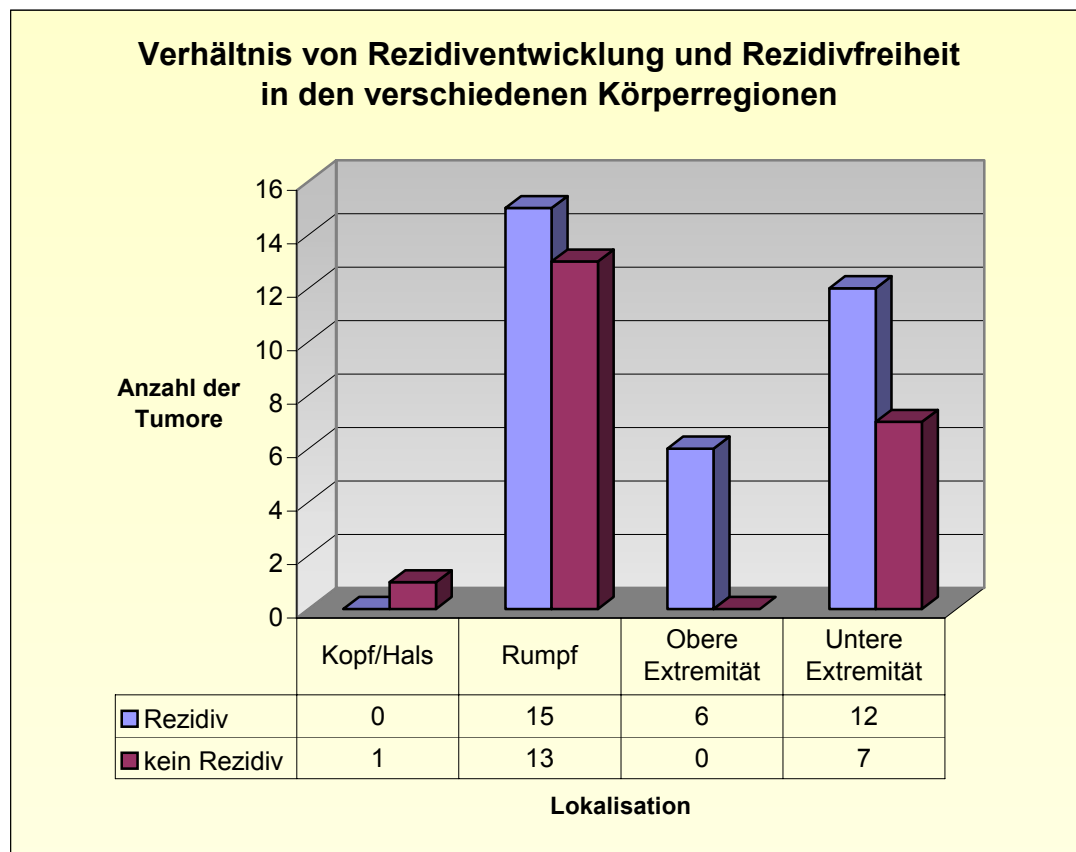
### 3.1.2.3 Tumorlokalisation

Von den insgesamt 28 Patienten, deren aggressive Fibromatosen am **Rumpf** lokalisiert waren, entwickelten 15 (53,6%) Patienten ein oder mehr Rezidive. Auffallend hierbei ist das häufige Auftreten von Rezidiven der aggressiven Fibromatosen in der Beckenregion. Von 8 Tumoren in der Beckenregion kam es bei 6 zu Rezidiventwicklung (75%), wobei alle 5 am Ilium lokalisierten Tumoren rezidierten. Drei Patienten entwickelten dabei 3 Rezidive und ein Patient sogar 4 Rezidive.

Von den insgesamt 6 aggressiven Fibromatosen der **oberen Extremität** konnte keine durch die erste Therapie geheilt werden. Alle 6 (100%) rezidierten, wobei sich bei jedem Patienten nur noch einmal ein Rezidiv entwickelte.

Bei den insgesamt 19 Tumoren der **unteren Extremität** wurde in 12 Fällen (63,2%) die Entstehung von einem oder mehreren Rezidiven beobachtet. Wobei die 6 aggressiven

Fibromatosen der Knieregion zu 100% rezidierten; hierbei kam es bei den meisten von ihnen (4 Tumore) jedoch nur zu einem Rezidiv. Ebenfalls auffällig ist die Rezidiventwicklung der aggressiven Fibromatosen der Fußregion. Bei ihnen kam es in 4 (67%) von 6 Fällen zu Rezidiventwicklung, wobei in zwei Fällen nach zwei- bzw. dreimaliger Rezidiventstehung zur Heilung eine Amputation vorgenommen werden musste. Einen Eindruck des Verhältnisses zwischen Rezidivfreiheit und Rezidiventwicklung in den einzelnen Körperregionen soll die folgende Grafik geben. Die genaue Verteilung der Rezidive und die Häufigkeit ihrer Entstehung zeigt die nachstehende Tabelle.



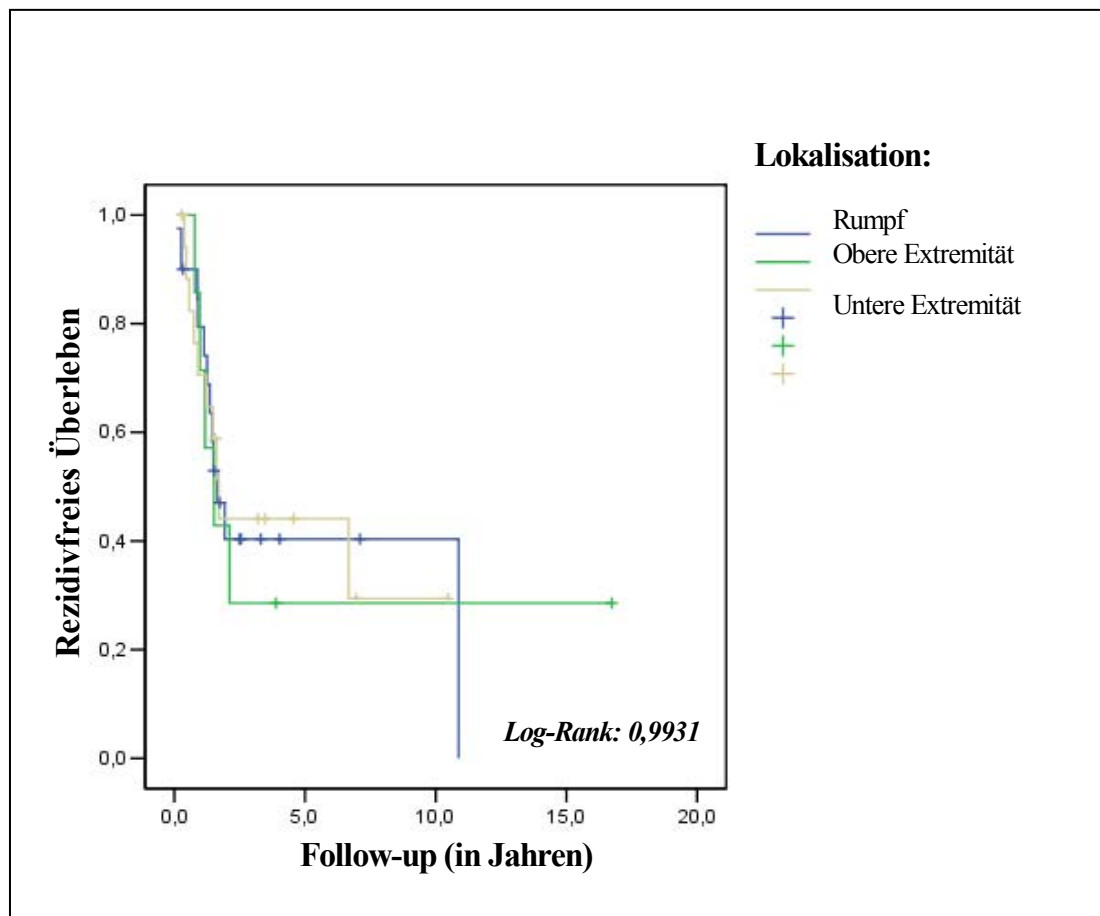
**Abb. 3.4:** *Verhältnis von Rezidivfreiheit und Rezidiventwicklung in den einzelnen Körperregionen*

**Tabelle 3.1:** Überblick über Anzahl und Häufigkeit der Rezidive in den verschiedenen Körperregionen

<b>Lokalisation</b>	<b>Anzahl der Tumore n = 54</b>	<b>Anzahl der Tumore, die Rezidive entwickelten</b>	<b>Häufigkeit der Rezidive</b>
<b>Kopf - Hals</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	
<b>Rumpf:</b>	<b>28</b>	<b>15</b>	
<i>Schulterregion</i>	7	3	<i>1x1, 1x2, 1x3 Rezidive</i>
<i>Axilla</i>	1	0	
<i>Brustwand</i>	1	1	<i>2x2 Rezidive</i>
<i>Clavicula</i>	1	1	
<i>Abdomen</i>	3	1	<i>1x2 Rezidive</i>
<i>Paravertebral</i>	3	2	<i>2x1 Rezidiv</i>
<i>Beckenregion</i>	8	6	<i>1x1, 1x2, 3x3, 1x4 Rezidive</i>
<i>Gesäß</i>	4	1	<i>1x1 Rezidiv</i>
<b>Obere Extremität:</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	
<i>Oberarm</i>	2	2	<i>2x1 Rezidiv</i>
<i>Unterarm</i>	4	4	<i>4x1 Rezidiv</i>
<b>Untere Extremität:</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	
<i>Oberschenkel</i>	4	1	<i>1x3 Rezidive</i>
<i>Unterschenkel</i>	2	0	
<i>Fuß</i>	6	4	<i>1x1, 1x2, 2x3 Rezidive</i>
<i>Knieregion</i>	6	6	<i>4x1, 1x2, 1x4 Rezidive</i>
<i>Achillessehne</i>	1	1	<i>1x1 Rezidiv</i>

Die statistische Analyse des Einflusses der Tumorlokalisierung auf die Rezidive der aggressiven Fibromatosen ergab kein signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ( Log-Rank-Wert: 0,9931). Sie zeigt lediglich die Tendenz einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit bei den Tumoren, die am Rumpf lokalisiert waren.

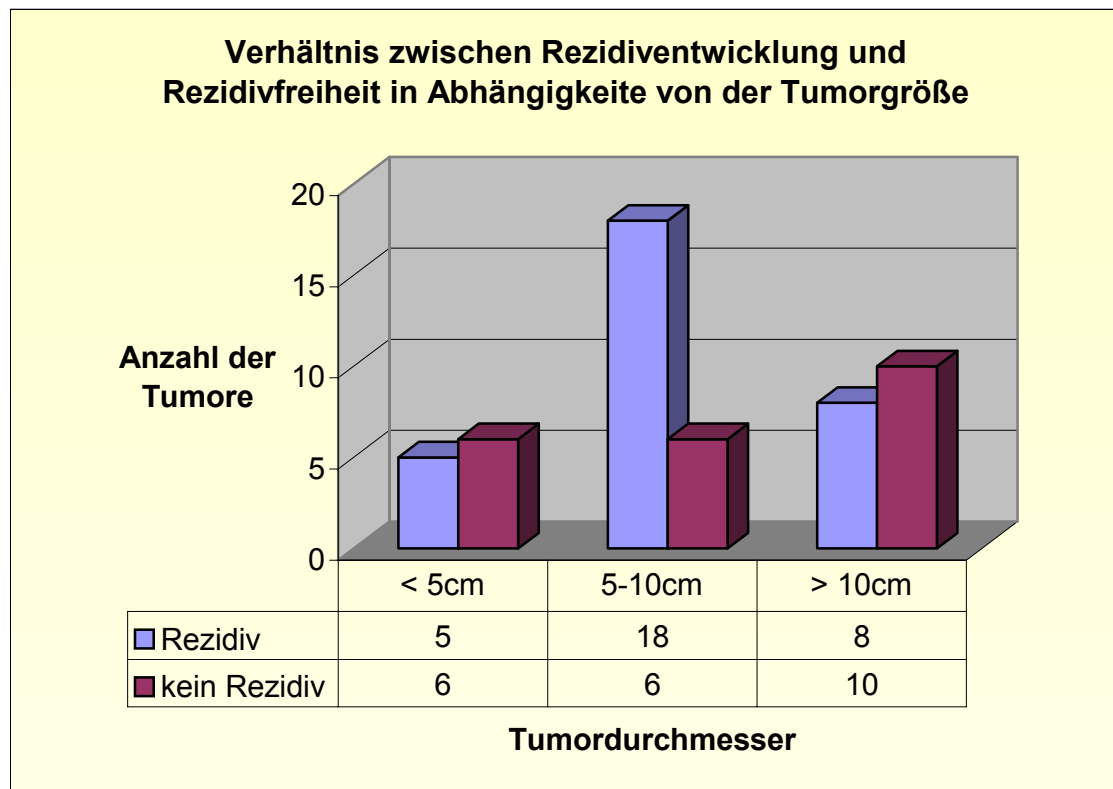
In Abbildung 3.5 wird dieses Ergebnis veranschaulicht.



**Abb. 3.5:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation

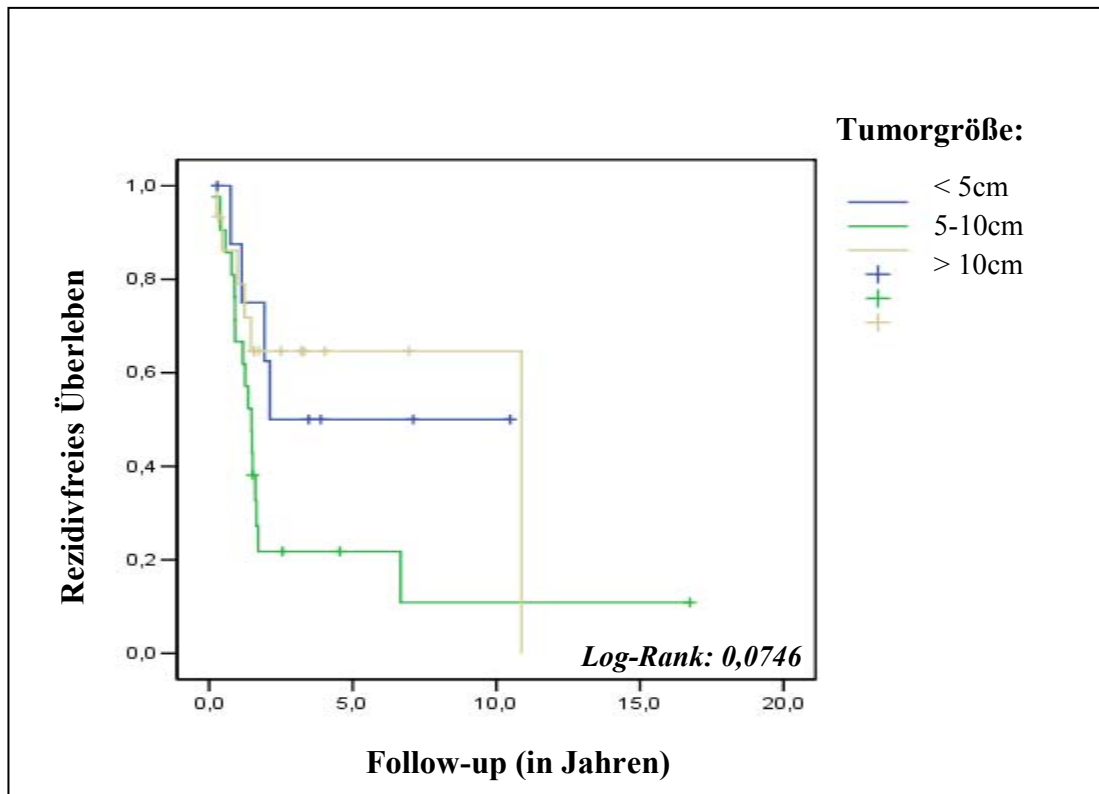
#### 3.1.2.4 Tumorgöße

Insgesamt liegen bei 53 von 54 diagnostizierten aggressiven Fibromatosen die Größenangaben vor. Darunter waren 18 aggressive Fibromatosen mit einem Durchmesser, der größer war als 10 cm. Von ihnen entwickelten 8 (44,4%) ein oder mehr Rezidive. In die Gruppe der 5-10 cm großen Tumoren fielen insgesamt 24 aggressive Fibromatosen, bei denen es in 18 Fällen (75%) zur Entwicklung von einem oder mehreren Rezidiven kam. Nur 11 Tumore hatten einen Durchmesser, der weniger als 5 cm betrug. Von ihnen rezidierten 5 Tumoren (46,2%). Das Verhältnis zwischen Rezidiventwicklung und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Tumorgöße wird in der nachfolgenden Grafik veranschaulicht.



**Abb. 3.6:** *Verhältnis zwischen Rezidiventwicklung und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser*

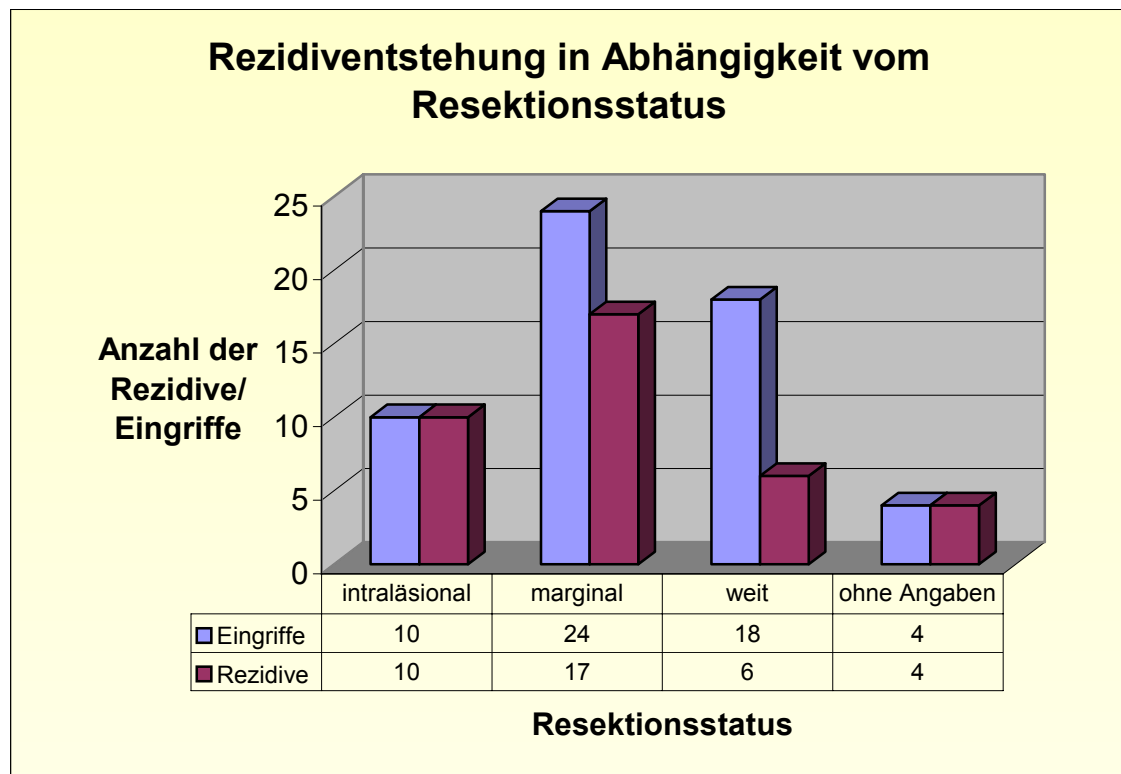
Die statistische Analyse der Korrelation zwischen Tumorgöße und Lokalrezidivrate ergab einen nicht signifikanten Log-Rank-Wert von 0,0746. Es ist also kein eindeutiger Hinweis auf eine mögliche Abhängigkeit der Rezidivrate von der Tumorgöße gegeben. Anhand der Kurvenverläufe kann lediglich darauf geschlossen werden, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit bei den über 10 cm großen Primärtumoren höher ist als bei den kleineren Primärtumoren. Dieses wird in der nachstehenden Graphik verdeutlicht.



**Abb. 3.7:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Rezidivauftretens in Abhängigkeit von der Tumorgröße

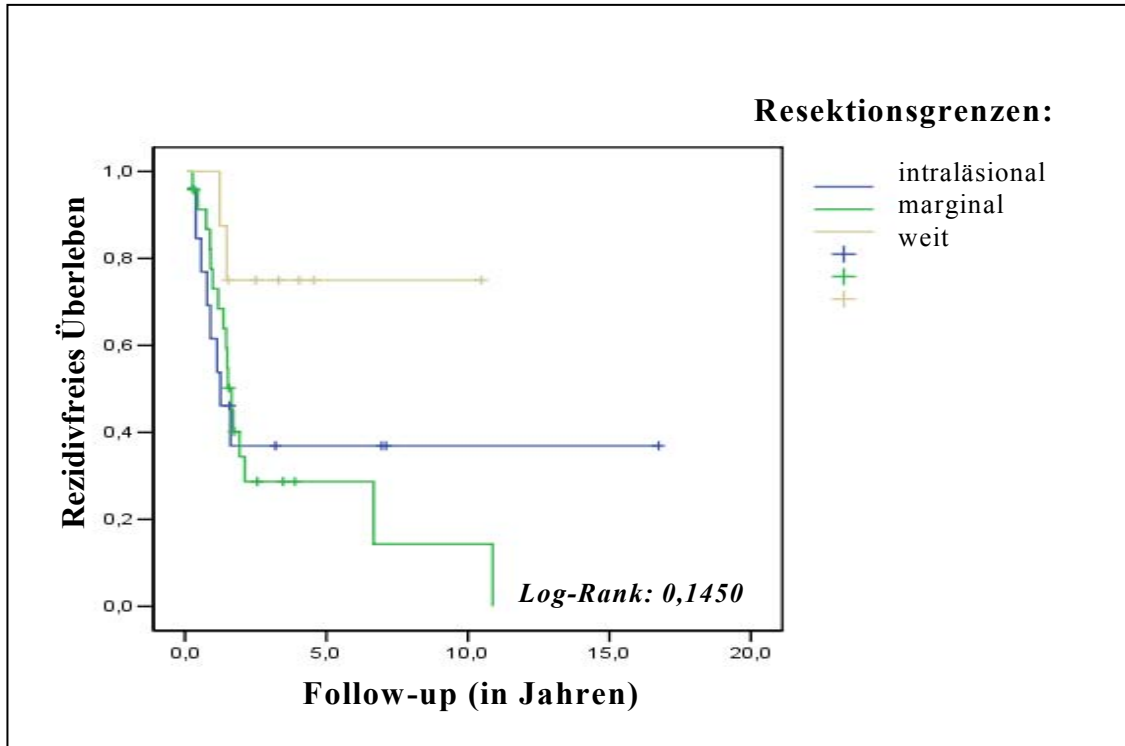
### 3.1.2.5 Resektionsstatus

In unserer Klinik wurde in 37 Fällen von 54 Tumoren als Ersteingriff eine rein chirurgischen Resektion ohne weitere adjuvante Maßnahmen durchgeführt. Nach diesen Eingriffen traten in 26 Fällen Rezidive auf (Rezidivrate von 70,3%). Der Erfolg scheint hierbei vom Resektionsstatus abzuhängen. So traten nach allen 8 intraläsional durchgeführten Resektionen Rezidive auf (100%). Bei den 21 marginal durchgeführten Resektionen kam es 15 mal (71,4%), und bei den 8 weit durchgeführten Resektionen 3-mal (37,5%) zum Auftreten von Rezidiven. Bei einem Eingriff konnten die Daten zum Resektionsstatus nicht ermittelt werden. Die Verteilung der Rezidivfreiheit und Rezidiventwicklung bei den unterschiedlich klassifizierten Resektionsgrenzen wird in der folgenden Abbildung dargestellt.

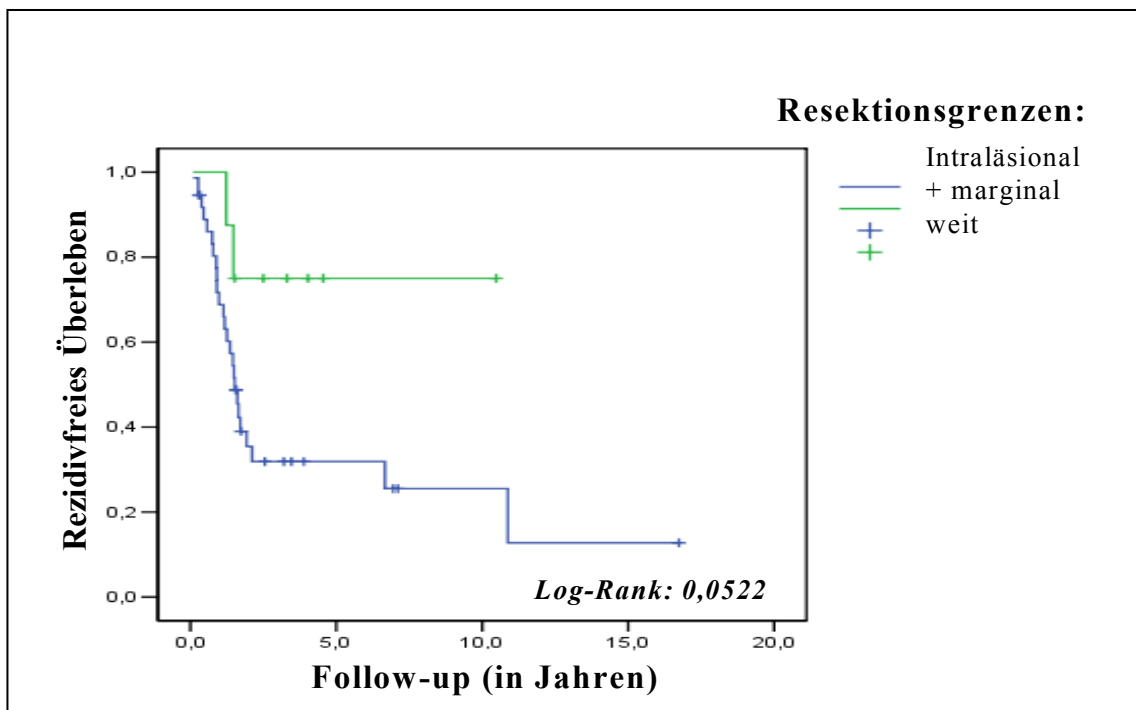


**Abb. 3.8:** Rezidententstehung in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Bei der statistischen Analyse des Zusammenhangs zwischen Resektionsstatus und Rezidententstehung ergab sich ein nicht signifikanter Log-Rank-Wert von 0,1450. Anhand der Kurvenverläufe in Abbildung 3.9 kann demnach lediglich darauf geschlossen werden, dass als weit klassifizierte Tumorresektate eher ein späteres Lokalrezidiv zur Folge haben als intraläsionale oder marginale Tumorresektate. Fasst man die intraläsionalen und marginalen Tumorresektate wie in Abbildung 3.10 dargestellt zusammen, und stellt sie den weiten Tumorresektaten gegenüber, ergibt sich ein beinahe statistisch signifikanter Log-Rank-Wert von 0,0522.



**Abb. 3.9:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.



**Abb. 3.10:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Resektionsstatus.



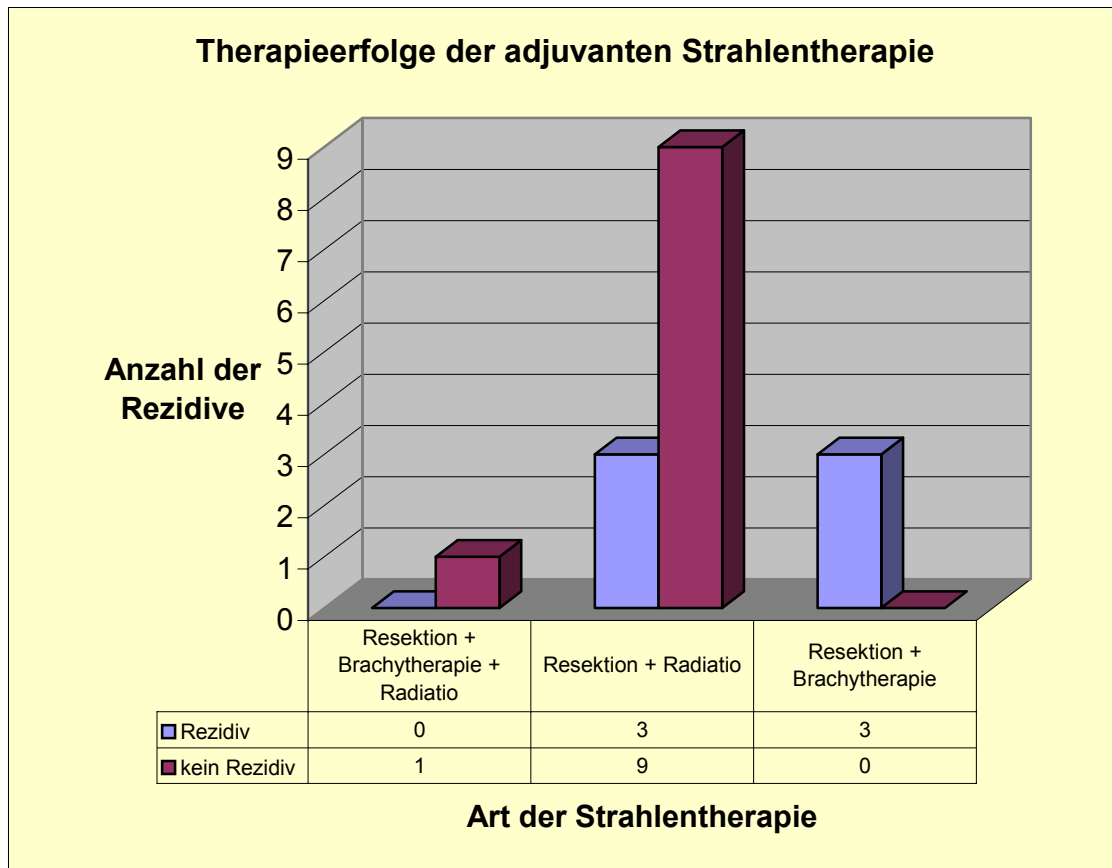
### ***3.1.2.6 Adjuvante Therapie in Form einer postoperativen Nachbestrahlung***

Insgesamt wurde bei unseren Patienten in 16 Fällen ein chirurgischer Ersteingriff mit einer anschließenden adjuvanten Strahlentherapie kombiniert. Dabei wurde in 3 Fällen zusätzlich zur Resektion eine Brachytherapie durchgeführt, in einem Fall wurde der chirurgische Eingriff mittels Brachytherapie und anschließender Radiatio kombiniert, und in 12 Fällen erfolgte eine normale Radiatio im Anschluss an die Resektionen.

Von den 16 therapierten aggressiven Fibromatosen wurden bei 4 Fibromatosen die Resektionsränder als intraläsional, bei 7 als marginal und bei 5 als weit klassifiziert. Von den 4 intraläsional operierten Tumoren blieben nach der Strahlentherapie 3 (75%) innerhalb unserer Beobachtungszeit rezidivfrei. Von den 7 marginal operierten aggressiven Fibromatosen blieben 3 (42,8%) und von den 5 weit operierten Tumoren 4 (80%) rezidivfrei. Sowohl ein Patient mit marginalen Resektionsgrenzen als auch ein Patient mit weiten Resektionsgrenzen lebten zum Zeitpunkt des letzten follow-up mit einer Restfibromatose.

Nach den insgesamt 16 Therapiemaßnahmen entwickelten sich demnach in 6 Fällen Rezidive, was eine Rezidivrate von 37,5% bedeutet. Betrachtet man die 6 Fälle, in denen es zur Rezidiventwicklung kam, fällt auf, dass drei von diesen 6 Tumoren nach der Resektion nur mittels einer Brachytherapie behandelt wurden. Die Kombination aus Resektion und alleiniger Brachytherapie (insgesamt 3 Fälle) führte also in 100% der Fälle zum Rezidiv, wobei der Resektionsstatus in allen drei Fällen als marginal klassifiziert wurden, was das schlechte Ergebnis der marginal operierten Fibromatosen von oben erklärt (42,8% rezidivfrei). Lässt man diese drei Fälle aus dem Kollektiv herausfallen, ergibt sich eine Rezidivfreiheit von 76,9% für die Therapiekombination aus Resektion und Radiatio und eventuell zusätzlicher Brachytherapie.

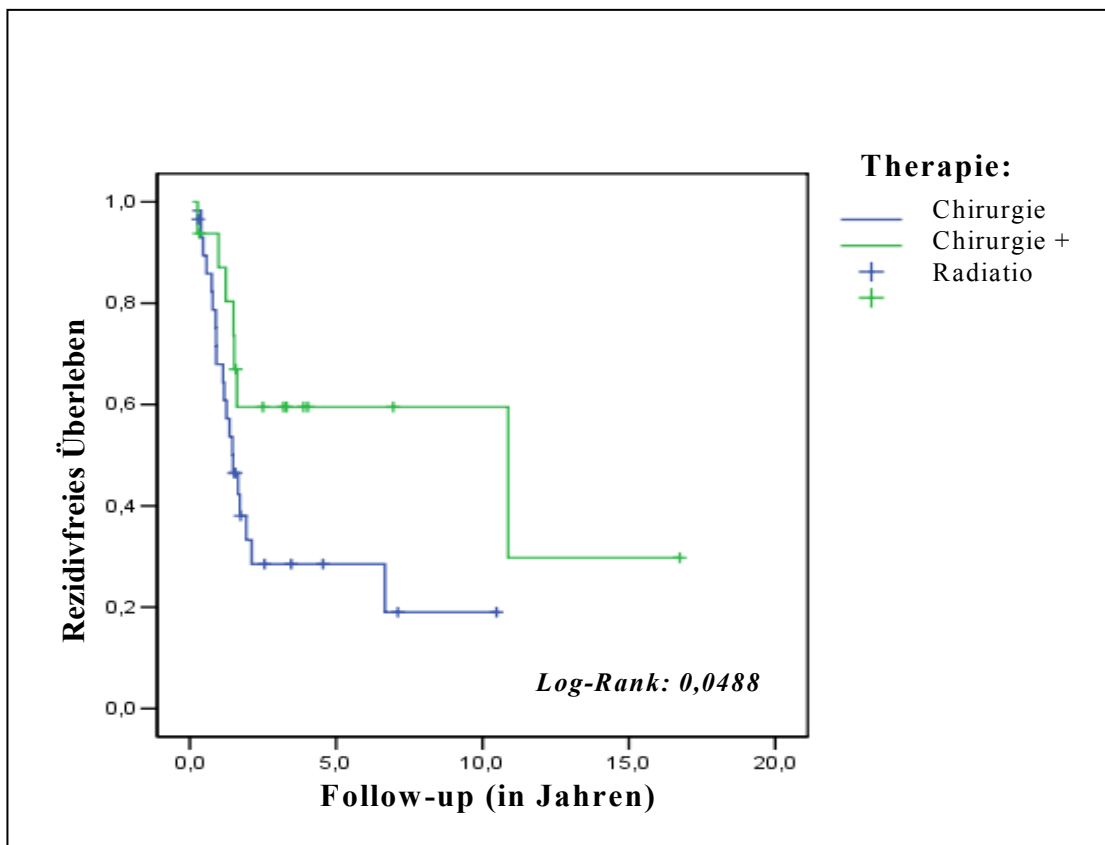
Die Kombination aus Resektion und normaler Radiatio führte in 75% zu Rezidivfreiheit (12 behandelte Tumoren und 3 Rezidive).



**Abb. 3.11:** Therapieerfolge bei adjuvant angewandeter Strahlentherapie

Die statistische Analyse des Faktors „postoperative Bestrahlung“ als Einflussgröße auf die Rezidiventstehung ergab einen Log-Rank-Wert von 0,048 und ist damit statistisch signifikant. So kann zusammenfassend festgehalten werden, dass für Patienten, bei denen die postoperative Bestrahlung im Behandlungskonzept des Tumors mitenthalten war, die Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv erneut zu erkranken, geringer war als für Patienten, welche jene adjuvante Therapie nicht erhalten haben. Diese Assoziation wird in der Abbildung 3.12 graphisch dargestellt.

Eine alleinige Radiatio als Therapiemaßnahme nach der Erstdiagnose einer aggressiven Fibromatose wurde an unserer Klinik in keinem der 54 Fälle durchgeführt und kann deshalb nicht beurteilt werden.



**Abb. 3.12:** *Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidiv in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie im Sinne einer Radiatio.*

Die Gesamtdosis der Brachytherapie bei einem Patienten betrug 20 Gy und wurde auf drei Tage fraktioniert. Die Gesamtdosis der adjuvanten Radiatio betrug im Durchschnitt 54,8 Gy (50-66), wobei die Therapie im Schnitt 46 Tage andauerte und 5x pro Woche 1,8 Gy oder 2 Gy appliziert wurden. Innerhalb dieser Grenzen scheint eine Erhöhung der Strahlendosis auf bzw. über 60 Gy keinen zusätzlichen Erfolg zu erbringen.

### **3.1.2.7 Andere (adjuvante) Therapieformen**

Sowohl die an unserer Klinik durchgeführten zytotoxischen Therapien (Chemotherapien mit Zytostatika) als auch die nicht-zytotoxischen Therapieformen (Hormontherapien und Therapie mit biologischen Substanzen) zeigten nicht den gewünschten Erfolg. Für eine aussagekräftige Analyse ist jedoch die Anzahl der auf diese Weise behandelten Patienten zu klein und die Kombination der verschiedenen Substanzen zu groß.

Zudem wurden entsprechende Therapiemaßnahmen nur an Rezidiven und nicht an Primärtumoren angewandt:

In nur einem Fall wurde ein Rezidiv bei uns mittels einer alleinigen Chemotherapie (Pat.-Nr. 45) aus einer Kombination von MTX (Methotrexat) und Vincristin therapiert, wobei der Patient seitdem innerhalb unseres follow-up mit einer stabilen Restfibromatose lebt. Bei 3 Rezidiven von zwei Patienten (Pat.-Nr. 12, 47) wurde zunächst eine Resektion vorgenommen und anschließend eine Chemotherapie durchgeführt. Hierbei kam es in allen drei Fällen zur Entwicklung von Lokalrezidiven. In nur einem Fall konnte die verabreichte Medikamentenkombination ermittelt werden (VAC= Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid).

Wiederum drei Rezidive bei zwei Patienten (Pat.-Nr. 7, 18) wurden mit der Kombination aus Chemotherapie und Radiatio behandelt, wobei sich in zwei Fällen wieder ein Lokalrezidiv entwickelte und in einem Falleine stabile Restfibromatose verblieb. Als Zytostatika wurden in allen drei Fällen MTX und Vinblastin verabreicht.

Zwei Rezidive (Pat.-Nr. 11, 12) wurden mittels Resektion, Radiatio und Chemotherapie therapiert, wobei bei dem einen Epirubicin (Pharmorubicin) mit Cyclophosphamid und bei dem anderen IFO (Ifosfamid) und ADRIA (Adriamycin) kombiniert wurden. In beiden Fällen entstanden wieder Lokalrezidive.

Bei zwei Patienten (insgesamt 3 Rezidive) wurden Resektion und Chemotherapie mit weiteren nicht-cytotoxischen Therapieformen kombiniert. Hierbei wurden in einem Fall (Pat.-Nr. 12) nach einer Therapie mit Carboplatin und Vincristin nicht-steroidale Antiphlogistika (Indomethacin) und Antiöstrogene (Tamoxifen) verabreicht. Es kam jedoch erneut zur Lokalrezidiventstehung. Bei dem anderen Patienten (Pat.-Nr. 18), der gleichzeitig an zwei aggressiven Fibromatosen in unterschiedlichen Körperregionen litt (Oberschenkel und Fuß), wurden nach einer Chemotherapie mit Etoposid, IFO und ADRIA eine NSAID-Therapie mit Indomethacin und eine Interferon- $\alpha$ -Therapie durchgeführt. Am Oberschenkel verblieb eine stabile Restfibromatose der Unterschenkel musste amputiert werden.

4 Rezidive wurden mittels Resektion und zusätzlicher Hormontherapie behandelt. Als Medikament wurde in zwei Fällen Clinovir (Pat.-Nr. 30, 36) eingesetzt, wobei beide Patienten wieder Lokalrezidive entwickelten. Bei einem Patienten (Pat.-Nr. 22), der

ebenfalls wieder an einem Rezidiv erkrankte, wurde Farlutal verwendet bei dem vierten (Pat.-Nr. 52) Tamoxifen. Bei diesem blieb eine erneute Rezidiventwicklung aus.

Bei einem Rezidiv (Pat.-Nr. 30) wurde nach der Resektion eine NSAID-Therapie durchgeführt. Auch dieser Patient blieb in unserem Beobachtungszeitraum rezidivfrei.

## 3.2 Ergebnisse des Patientenkollektivs der immunhistochemischen Untersuchung (23 Patienten)

### 3.2.1 Die klinischen Ergebnisse

Die chirurgischen Resektionsränder wurden bei 6 Patienten als weit und bei 17 Patienten als marginal klassifiziert. Zum Zeitpunkt des letzten follow-up waren 18 Patienten tumorfrei, 5 Patienten lebten mit einem Tumor. Die 1- und 5- jährigen rezidivfreien Überlebensraten betrugen 70,2% bzw. 38.9%.

14 der 23 Patienten bekamen ein Lokalrezidiv, obwohl es mikroskopisch aufgrund der tumorfreien Resektionsränder keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv gab. Ein zweites Rezidiv wurde in 10 Fällen, ein drittes in 4 Fällen beobachtet.

Wegen der Tumorgröße wurde bei 9 Patienten mit marginalen Resektionsgrenze eine adjuvante Radiotherapie (im mittel 50 Gy, min. 23 Gy, max. 60 Gy) durchgeführt.

Bei weiteren 8 Patienten wurden die Lokalrezidive durch eine adjuvante Radiatiotherapie, unterstützt durch eine Chemotherapie bei 3 von diesen 8 Patienten.

### 3.2.2 Die immunhistochemischen Ergebnisse

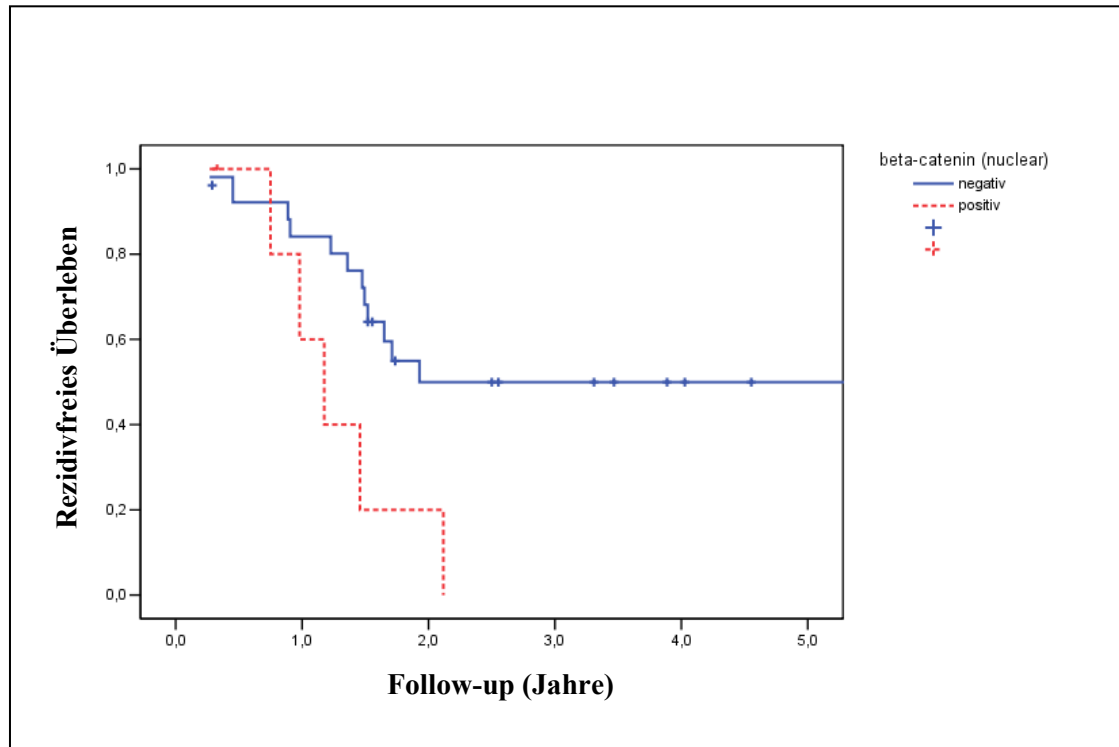
Alle Tumoren waren negativ für **desmin**, **S-100** und **CD-34**.

Eine Teilmenge der Tumoren zeigte eine schwache positive Immunfärbung für smooth muscle actin (**SMA**) in einem Verhältnis von weniger als 10% der Tumorzellen.

Eine nukleare **β-Catenin** Überexpression in mehr als 20% der Tumorzellen wurde in 8 Fällen beobachtet. 12 Fälle waren komplett negativ. Die restlichen Tumoren zeigten in ihren Tumorzellen eine Immunreaktivität zwischen 1-19%.

Diese nukleare **β-Catenin** Expression war in der gesamten Serie mit lokalen Tumorrezidiven assoziiert. Berücksichtigt man nur die Patienten mit primär weiter oder marginaler Resektion, war die nukleare **β-Catenin** Expression mit der Lokalrezidivrate bei diesen Patienten signifikant assoziiert ( $p= 0.05$ ). Bei den Patienten ohne **β-Catenin** Expression erreichten 73.3% ein rezidivfreies Intervall von einem Jahr und 52.5% ein rezidivfreies Intervall von 5 Jahren. Die 1- bzw. 5-Jahre rezidivfreien Überlebensraten der Patienten, deren Proben eine Überexpression ( $>20\%$ ) von nuklearen **β-Catenin** zeigten, lagen bei 60% bzw. 0%, wobei diese Patienten bereits nach 2,1 Jahren alle an

einem Lokalrezidiv erkrankt waren. Die dazugehörigen Kurven sind in Abbildung 3.13 dargestellt.



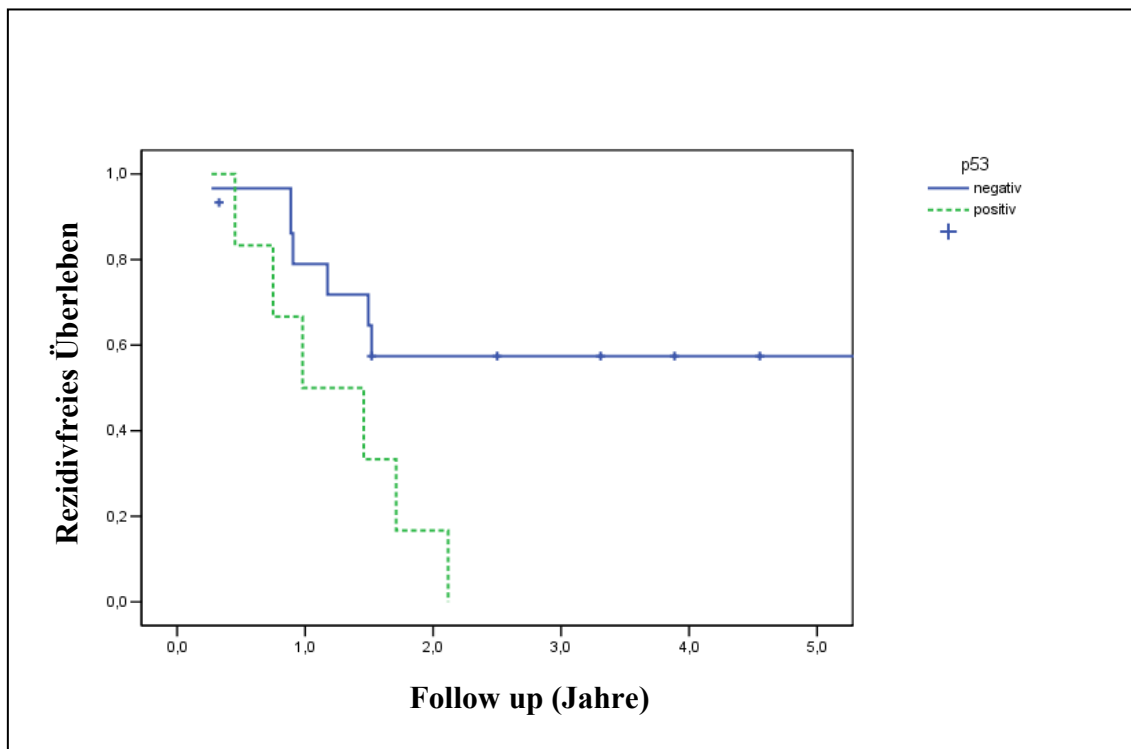
**Abb. 3.13:** Kaplan-Meier-Analyse für 23 Patienten geordnet nach der Überexpression des  $\beta$ -Catenin

Interessanterweise waren allen Patienten, die ein zweites Tumorrezidiv entwickelten, in der initialen primären Biopsie stark positiv für  $\beta$ -Catenin.

Membranöse  $\beta$ -Catenin Expression wurde insgesamt in 11 Fällen beobachtet. Diese membranöse Expression des  $\beta$ -Catenins war jedoch nicht von prognostischer Relevanz für die Entstehung eines Tumorrezidivs.

Eine **p53** Expression wurde in 12 Fälle nachgewiesen. Diese p53 Expression war in allen Fällen mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert ( $p < 0,05$ ). Dies hatte ebenfalls Gültigkeit für Tumore mit einer primären weiten oder marginalen chirurgischen Resektion ( $p = 0,0031$ ). Die rezidivfreie Überlebensrate von 1- bzw. 5-Jahren bei Patienten ohne p53 Expression betrug 78,9% bzw. 57,4%. Bei Patienten mit

p53 Expression lag sie bei 50% bzw. 0%, wobei diese Patienten ebenso wie bei der nuklearen  $\beta$ -Catenin Expression nach 2,1 Jahren alle an einem Lokalrezidiv litten. Die dazugehörigen Kurven sind in Abbildung 3.14 dargestellt.



*Abb. 3.14:* Kaplan-Meier-Analyse für 23 Patienten geordnet nach der p53 Expression

Die Koexpression von p53 und  $\beta$ -Catenin war entsprechend signifikant ( $p < 0,05$ ).

Eine statistisch signifikante Beziehung zwischen der **Mib-1** und p53 bzw.  $\beta$ -Catenin Expression konnte nicht gefunden werden.

Ebenso konnte keine Expression von **EGFR**, **c-erbB2** oder **c-kit** ( $< 5\%$ ; membranös) beobachtet werden. In sehr wenigen Fällen war eine schwach intrazytoplasmatische Reaktion auf c-erbB2 und c-kit zu sehen.



In der folgenden Abbildung sind beispielhaft einige histologische Präparate mit histopathologischen Merkmalen der aggressiven Fibromatose in einer 20-fachen Vergrößerung dargestellt:

- a) Bild einer Gewebereihe mit acht Schnitten pro Tumor
- b) und
- c) repräsentative Beispiele der aggressiven Fibromatosen mit auffallend hoher nuklearen  $\beta$ -Catenin Expression
- d) repräsentatives Beispiel einer aggressiven Fibromatose mit p 53 Expression in einigen Tumorzellen
- e) Beispiel einer aggressiven Fibromatose ohne c-kit Expression
- f) Beispiel einer aggressiven Fibromatose ohne c-erbB2 Expression

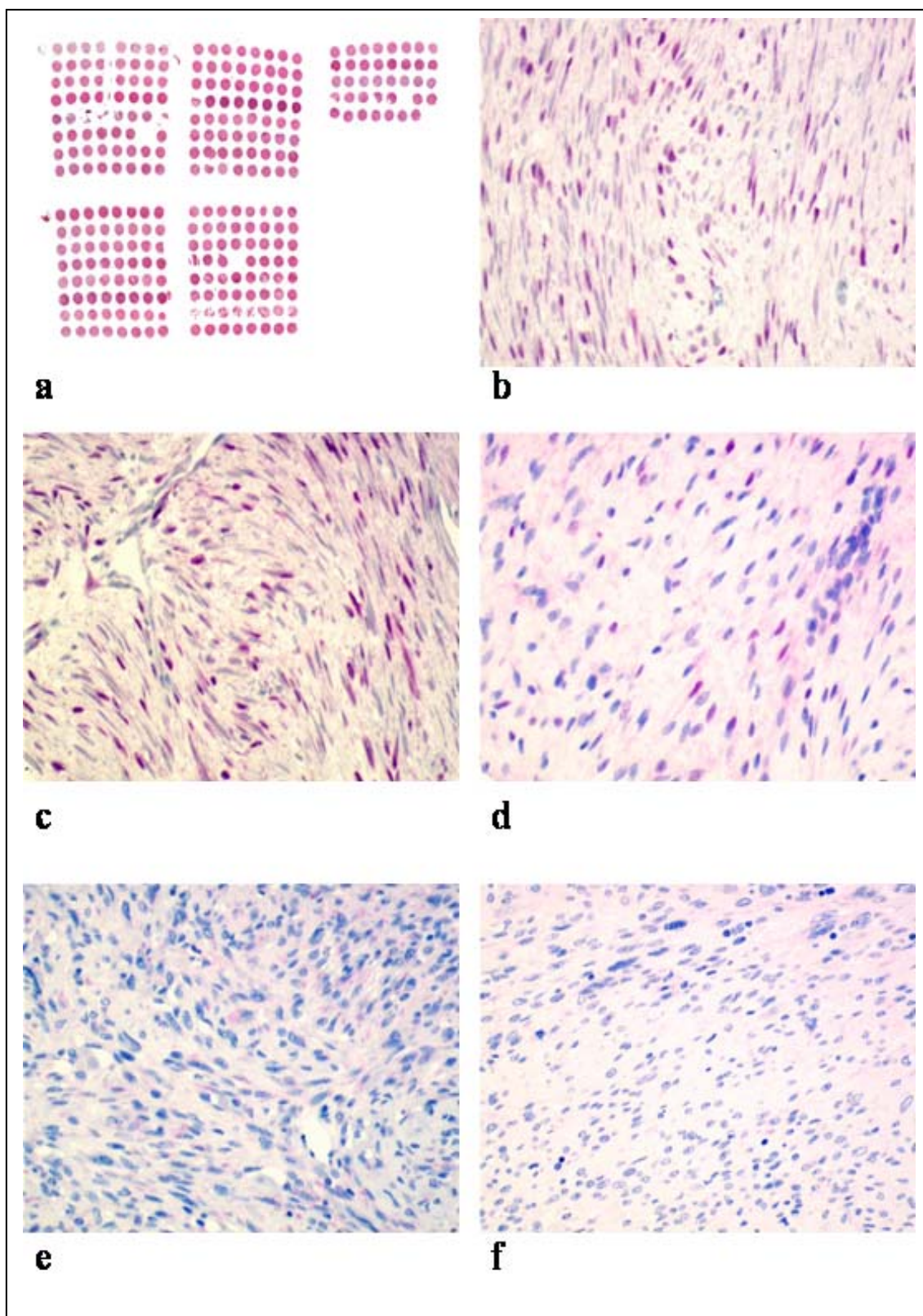


Abb. 3.15: *histologische Präparate*

### 3.3 Kombination mehrerer prognostischer Parameter

Unter Berücksichtigung der prognostischen Parameter wie Patientengeschlecht, Patientenalter, Tumorlokalisierung, Tumorgröße, Resektionsstatus, p53 und  $\beta$ -Catenin Expression zeigt sich in der multiplen Regressionsanalyse (Cox-Regressionsanalyse) nur noch für die Resektionsgrenzen ein statistisch signifikanter Einfluss in Bezug auf das Risiko eines Lokalrezidivs. Dass die anderen Faktoren in der univariaten Analyse einen noch signifikanteren Einfluss hatten, liegt vermutlich in der geringen Größe des Kollektivs.

### 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend können folgende Ergebnisse präsentiert werden:

#### Klinische Prognosefaktoren:

1. Hinsichtlich der sogenannten „klinischen Prognosefaktoren“ wurde ermittelt, dass vor allem die Faktoren Patientenalter und adjuvante Therapie im Sinne der postoperativen Radiatio einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Rezidiventstehung haben. Dabei scheinen niedriges Patientenalter (Alter unter 30 Jahren) und hohes Patientenalter (Alter über 50 Jahren) sowie das Nicht-Erhalten einer adjuvanten postoperativen Radiatio mit einer erhöhten Rezidivhäufigkeit zu korrelieren.
2. Der Einfluss des Resektionsstatus auf die Lokalrezidiventstehung liegt mit einem Log-Rank-Wert von 0,052 knapp außerhalb der Signifikanzgrenze. Demnach gibt es bei der Untersuchung der Resektionsgrenzen eine deutliche Tendenz dafür, dass als weit klassifizierte Resektionsränder, d.h. Resektionen mit Sicherheitsabstand, ein deutlich geringeres Rezidivrisiko zur Folge haben als marginal und intraläsional durchgeführte Resektionen.
3. Faktoren wie das Patientengeschlecht, die Tumorlokalisierung und die Tumorgröße haben dagegen in unserer Untersuchung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Lokalrezidiven bei den aggressiven Fibromatosen.

Immunhistochemische Prognosefaktoren:

4. Die nukleare  $\beta$ -Catenin Überexpression (1- bzw. 5-Jahre rezidivfreie Überlebensrate von 60% bzw. 0%) war ebenso wie die p53 Überexpression (1- bzw. 5-Jahre rezidivfreie Überlebensrate von 50% bzw. 0%) statistisch signifikant mit einer erhöhten Lokalrezidivrate assoziiert. Die Koexpression von p53 und  $\beta$ -Catenin war entsprechend signifikant. ( $p < 0,05$ )
5. Zwischen Mib-1 und p53 oder  $\beta$ -Catenin konnte keine statistisch signifikante Assoziation beobachtet werden. Eine Expression von EGFR, c-erbB2 oder c-kit konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Ebenso waren alle Tumore negativ für desmin, S-100 und CD-34. Nur eine Teilmenge der Tumoren zeigte eine schwach positive Immunfärbung für SMA.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Aufbau der Studie

#### 4.1.1 Patientenkollektiv der aggressiven Fibromatose

In unserer retrospektiven Studie wurden insgesamt 54 Fälle von histologisch gesicherten aggressiven Fibromatosen bei 52 Patienten untersucht, wobei ein vollständiges klinisches follow-up für 49 Patienten besteht und im Durchschnitt bei 87 Monaten liegt. Damit ist unser Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien über aggressive Fibromatosen verhältnismäßig groß.

Es handelte sich bei uns um 17 männliche (32,7%) und 35 weibliche Patienten (67,3%), was in etwa ein Verhältnis von 1:2 ergibt. Diese Geschlechterverteilung korreliert mit den Erfahrungen aus der Literatur. Sporadische aggressive Fibromatosen werden auch hier häufiger bei Frauen als bei Männern diagnostiziert, wobei Brasfield und das Gupta zum Beispiel ein Verhältnis männlich : weiblich bei der abdominalen Lokalisation der aggressiven Fibromatose von 1 : 4 angeben (Brasfield & das Gupta, 1969). Bei der extraabdominalen Form ist diese Geschlechterprädisposition nicht so eindeutig. Die Zahlen (Männer : Frauen) schwanken hierbei von 1 : 1 (Conley et al. 1966) bis 1 : 2,8 (Weinstein et al. 1963).

Das Alter unserer Patienten reichte von 2 Wochen bis 67 Jahre, wobei sich zwei Altersgipfel in der zweiten und vierten Lebensdekade ergaben. Das Durchschnittsalter betrug in unserem Kollektiv 27,7 Jahre. In der Literatur treten die Desmoide ebenfalls oft zwischen der Pubertät und dem 40. Lebensjahr auf, wobei die Spitze zwischen dem 25. und dem 35. Lebensjahr liegt (Enzinger et al. 1995, McCollough et al. 1991, Sahn et al. 1993, Weber et al. 1991).

Demzufolge lässt sich das Patientenkollektiv der hier vorgenommenen Studie durchaus mit bereits vorliegenden Untersuchungen vergleichen.

### 4.1.2 Tumorlokalisation

Die meisten aggressiven Fibromatosen sind extraabdominal lokalisiert. Easter und Halasz zum Beispiel führten 1989 eine Studie mit 19 Patienten mit Desmoidtumoren durch. Die topographische Verteilung sah folgendermaßen aus: 12 Tumoren (63,2%) befanden sich extraabdominal, 5 Tumore (26,%) abdominal und 2 Tumoren (10,5%) intraabdominal (Easter & Halasz 1989).

Die extraabdominalen Fibromatosen treten wiederum gehäuft am Rumpf und an den rumpfnahen Extremitäten auf. In einer Studie von Gronchi et al. von 2003 wurden 203 extraabdominale aggressive Fibromatosen untersucht. Davon waren 22% am Schultergürtel, 9% am Beckengürtel, 22% in der Bauchwand, 5% in der Brustwand, 9% am Rumpf, 4% in der Brust, 12% an der unteren Extremität, 8% an der oberen Extremität und 8% in der Kopf- Halsregion lokalisiert (Gronchi et al. 2003). Ähnliche Beobachtungen machten auch Ballo et al. Von ihren 189 untersuchten Tumoren waren 19 (10%) in der Kopf-, Halsregion lokalisiert, 111 (59%) am Rumpf, 35 (19%) an der oberen Extremität und 24 (13%) an der unteren Extremität lokalisiert (Ballo et al. 1999). Von den 54 aggressiven Fibromatosen in unserer Studie waren 79,6% extraabdominal, 14,8% intraabdominal und 5,6% abdominal lokalisiert. Von den extraabdominalen aggressiven Fibromatosen waren 45,5% am Rumpf und an den rumpfnahen Extremitäten lokalisiert, 13,0% an der oberen Extremität, 41,3% an der unteren Extremität und 2,2% in der Kopf- Halsregion. Die Lokalisation unserer Tumoren entspricht demnach den Beobachtungen in anderen Untersuchungen.

### 4.1.3 Lokalrezidivrate

Bei 32 unserer 52 Patienten (61,5%) mit aggressiven Fibromatosen wurden innerhalb des follow-up Rezidive beobachtet. 15 von diesen 32 Patienten entwickelten außer der Erstrezidive noch weitere Rezidive. Ferenc et al. berichten von einer Rezidivrate, die nach chirurgischer Resektion zwischen 25% und 65% liegt (Ferenc et al. 2006) und erreicht damit einen ähnlich hohen Wert wie wir.

Innerhalb des ersten postoperativen Jahres wurden bei 25,4% unserer Patienten Rezidive diagnostiziert, nach 1,6 Jahren litten 50% und nach fünf Jahren 60,2% an

einem Rezidiv. Diese Ergebnisse zeigen eine relativ hohe Rezidivrate innerhalb der ersten ein bis zwei Jahren. Sie werden nach Thomas 1994 als sogenannte Frührezidive bezeichnet. Diese Ergebnisse korrelieren mit anderen Veröffentlichungen. Nach Sahn et al. liegt die höchste Dichte an Rezidiven im ersten postoperativen Jahr (Sahn et al. 1993). Kollmannsberg et al. geben für sporadische Desmoide eine Rezidivrate von 16%-40% an, wobei 90% dieser Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach primärer Therapie auftreten; intraabdominale Tumoren haben nach diesen Autoren Rezidivraten von 57%-85%, hierbei treten 70%-90% dieser Tumoren innerhalb von zwei Jahren nach primärer Operation auf (Kollmannsberg et al. 1994).

## **4.2 Prognostische Parameter für die Entstehung von Lokalrezidiven**

### **4.2.1 Geschlecht der Patienten**

In der erfolgten Untersuchung konnte kein Unterschied der Überlebensfunktionen bei Männern und Frauen festgestellt werden ( $p=0,5499$ ). Auch die Literatur liefert keinen Hinweis auf eine mögliche Korrelation zwischen dem Geschlecht der Patienten und der Entstehung von Lokalrezidiven, womit das Geschlecht als prognostischer Parameter für den Krankheitsverlauf vernachlässigt werden kann.

### **4.2.2 Alter der Patienten**

Unsere Untersuchungen haben ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit für unter 30- und über 50-Jahre alte Patienten signifikant höher ist an einem Rezidiv zu erkranken als für die 30- bis 50-Jährigen ( $p=0,0192$ ). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in unser Kollektiv der über 50-Jährigen nur insgesamt 5 Patienten fallen, und damit die Aussagen für diese Altersgruppe nur mit Zurückhaltung betrachtet werden sollten.

Der Zusammenhang zwischen Rezidiventstehung und Patientenalter wurde schon mehrmals untersucht: In einer großen Studie von Ballo et al. kamen die Autoren zu einem ähnlichen Ergebnis wie wir. Auch hier zeigten die unter 30-Jährigen Patienten höhere Rezidivraten als die älteren Patienten. Von 42 Patienten, mit einem Alter von

über 40 Jahren entwickelten 25% innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren Rezidive, von 43 Patienten zwischen 31 und 40 Jahren erkrankten ebenfalls 25% an Rezidiven, von 57 Patienten zwischen 21 und 30 Jahren kam es bei 35% zur Rezidiventstehung und von 37 Patienten, die jünger als 20 Jahre waren, erlitten 45% innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv (Ballo et al. 1999). Dieser Trend setzt sich in vielen weiteren Studien fort. So zeigten Enzinger und Shiraki, dass Rezidive häufiger bei jüngeren Patienten mit extraabdominalen Tumoren zu beobachten sind als bei älteren Patienten (Enzinger und Shiraki, 1967). Ebenso demonstrierten Yokoyama et al. bei 42 extraabdominalne Fibromatosen mit einer Rezidivrate von 64% eine höhere Rezidivrate bei jüngeren (Median 21 Jahre) als bei älteren (Median: 33Jahre) Patienten (Yokoyama et al. 1989). Auch Kouho et al. konnten bei einer Untersuchung von 24 Patienten zeigen, dass die Rezidivrate bei jüngeren Patienten höher ist als bei älteren Patienten (Kouho et al. 1997).

Im Gegensatz hierzu stehen wenig Arbeitsgruppen wie zum Beispiel die von Plukker et al., die diese Ergebnisse wiederlegen (Plukker et al. 1995).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass unsere Ergebnisse bezüglich des Patientenalters mit der Mehrheit der an anderen Instituten durchgeführten Untersuchungen übereinstimmen, und so das Patientenalter bei der Prognose des Krankheitsverlaufs eine Hilfestellung geben kann.

### **4.2.3 Tumorlokalisation**

In unserer Untersuchung konnte kein signifikanter Einfluss der Tumorlokalisation auf die Rezidive der aggressiven Fibromatosen demonstriert werden. Unsere Ergebnisse zeigen lediglich die Tendenz einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit bei am Rumpf lokalisierten Tumoren.

Dass die Tumorlokalisation keinen signifikant prognostischen Wert bei der Rezidiventwicklung der aggressiven Fibromatose besitzt, ist auch die meist vertretene Meinung in anderen Studien. So konnten zum Beispiel Lewis et al. in einer Studie an 206 Tumoren keinen Einfluss der Tumorlokalisation auf die Rezidivhäufigkeit nachweisen (Lewis et al. 1999). Auch Ballo et al. fanden bei ihrer Untersuchung von 189 Patienten keinen signifikanten Einfluss der Tumorlokalisation auf die Rezidivrate.



Bei ihrer Untersuchung wiesen die Autoren jedoch im Gegensatz zu unseren Ergebnissen eine außerhalb der statistischen Signifikanz liegende ( $p=0,104$ ) schlechtere Prognose für an Extremitäten lokalisierte aggressive Fibromatosen nach (Ballo et al. 1999).

Im Widerspruch zu der nicht signifikanten Korrelation zwischen Tumortopographie und der Lokalrezidivrate steht eine Untersuchung von Rock et al. Sie beschreiben Fuß, Wade, fossa supraclaviculare, fossa poplitea und Gesäß als besonders rezidivanfällig (Rock et al. 1984).

#### **4.2.4 Tumorgröße**

Die aggressiven Fibromatosen wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose unterschiedliche Größen auf. 33,3% hatten einen Durchmesser von über 10 cm, 44,4% von 5-10 cm und 20,4% von kleiner 5 cm. Auch hierbei erbrachte die statistische Analyse keinen eindeutig signifikanten Hinweis auf eine Korrelation zwischen der Tumorgröße und der Entwicklung von Lokalrezidiven. Mit einem Log-Rank-Wert knapp außerhalb der statistischen Signifikanz (0,0746) ist den dazugehörigen Überlebenskurven jedoch die deutliche Tendenz zu entnehmen, dass aggressive Fibromatosen mit einem Durchmesser von über 10 cm eher rezidivieren als kleinere Desmoide. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Catton et al. In ihren Untersuchungen war ein Tumordurchmesser von über 8 cm mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit verknüpft (Catton et al. 1995). Demgegenüber stehen aber ebenso Studien, in denen die Autoren keinen statistisch signifikanten Einfluss der Tumorgröße auf die Rezidiventwicklung nachweisen konnten (Kouho et al. 1997, Ballo et al. 1999).

#### **4.2.5 Resektionsstatus**

Die aggressiven Fibromatosen neigen zu einem infiltrativen Wachstum. Um das Rezidivrisiko zu reduzieren, werden in der Literatur immer wieder weit bzw. radikal durchgeführte Resektionen gefordert, wobei ein Sicherheitsabstand von mindestens zwei cm eingehalten werden sollte, um dem onkologischen Anspruch einer R0-

Resektion nachzukommen (Khorsand & Karakousis 1985, Easter & Halasz 1989). Die Rezidivraten betragen für Resektionen mit Sicherheitsabstand 20-60%, während die lokalen Exzisionen ohne Sicherheitsabstand Rezidivraten bis zu 100% aufweisen können (Kollmannsberg et al. 1994).

In unseren Analysen ergab sich keine statistische Signifikanz bei der Gegenüberstellung von jeweils intraläsional, marginal oder weit durchgeführten Resektionen und den dazugehörigen Lokalrezidivraten (Log-Rank-Wert 0,145). Bei der Betrachtung der dazugehörigen Überlebenszeitfunktionen kann man zwar -wie vermutet- für die weit resezierten Desmoide ein längeres rezidivfreies Überleben ablesen als für die beiden anderen Gruppen, jedoch zeigt sich das Verhältnis der Überlebenszeitfunktionen der intraläsional und marginal resezierten Desmoide als nicht logisch, da hierbei das rezidivfreie Überleben der marginal resezierten Tumoren -gegenüber allen Erwartungen- kürzer erscheint als das der intraläsional resezierten Tumoren. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass nur 8 Tumorresektate als intraläsional klassifiziert wurden. Aufgrund der geringen Fallzahl sollte dieses Ergebnis deshalb eher eingeschränkt betrachtet werden.

In unserer weiteren Analyse haben wir die Gruppe der intraläsional resezierten Tumoren mit der Gruppe der marginal resezierten Tumoren zusammengefasst, um die Resektionen mit deutlichem Sicherheitsabstand denjenigen ohne Sicherheitsabstand gegenüber zu stellen. Hierbei ergab sich ein knapp außerhalb der statistischen Signifikanz liegender Log-Rank-Wert von 0,052. Damit haben wir einen wichtigen Hinweis dafür, dass das Risiko für Patienten, deren aggressive Fibromatosen mit Sicherheitsabstand entfernt wurden, deutlich geringer ist, erneut an einem Rezidiv zu erkranken als für diejenigen, deren aggressive Fibromatosen ohne Sicherheitsabstand entfernt werden mussten.

Dieses Ergebnis stimmt mit vielen anderen Studienaussagen überein. Als Beispiel soll die Studie von Ballo et al. angeführt werden. Von 78 Patienten mit histologisch gesicherten tumorfreien Resektionsrändern entwickelten nur 27% innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Tumorresektion Lokalrezidive. Demgegenüber stehen 40 Patienten, deren Resektionsränder histologisch als nicht tumorfrei -also positiv- diagnostiziert wurden, mit einer Rezidivrate von 54% ( $p=0,003$ ) innerhalb der ersten 10 Jahre nach Tumorresektion (Ballo et al. 1999).

Khorsand und Karakousis gehen sogar noch einen Schritt weiter. Sie treffen aufgrund ihrer Untersuchung an 19 Desmoidtumoren die Schlussfolgerung, dass tumorfreie Resektionsränder nicht nur die Rezidivrate senken, sondern die Mehrheit der Patienten dadurch geheilt werden können (Khorsand & Karakousis 1985).

Vereinzelt existieren aber auch Studien, die im Widerspruch zur allgemein anerkannten weiten Tumorresektion stehen und somit keine Unterschiede in der Lokalrezidivrate zwischen den einzelnen Resektionseinteilungen angeben. So lag die Rezidivrate in einer Studie von Shpitz et al. über 10 Patienten in einem Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 11 Jahren und mikroskopisch nicht tumorfreiem Resektionsrand bei nur 10% ohne adjuvante Therapiemaßnahmen (Shpitz et al. 1985). Dieses Ergebnis scheint jedoch aufgrund des kleinen Patientenkollektivs wenig signifikant. Weitere Autoren, die den Erfolg der tumorfreien Resektionsränder nicht belegen konnten, sind Mirabell et al. 1990, Kiel & Suit, 1984 und Lewis et al. 1999.

#### **4.2.6 Adjuvante Therapie in Form einer postoperativen Nachbestrahlung**

Die Therapie der aggressiven Fibromatose wird kontrovers diskutiert. Die komplette weite chirurgische Resektion scheint obligatorisch für eine erfolgreiche Behandlung dieser Patienten. Jedoch trotz sorgfältig erarbeiteter Resektate und einer Bestätigung für das Vorliegen von adäquaten tumorfreien Resektionsrändern, kommt es häufig zu lokalen Tumorrezidiven, auch in spezialisierten Zentren (Lewis et al. 1999). Um die augenblicklich unbefriedigende Situation zu verbessern, wurden weitere adjuvante Therapieoptionen vorgeschlagen. Unter ihnen steht an erster Stelle die Radiotherapie, die bei der Behandlung von anderen Tumoren, wie zum Beispiel den Sarkomen, bereits eine wichtige Rolle spielt, ihre Stellung in der Behandlung der aggressiven Fibromatosen jedoch noch wenig klar definiert ist.

Sie kommt als adjuvante Therapie nach inkompletter Resektion, bei wiederholten Rezidiven, sowie nach einer intraläsional oder marginal durchgeführten Resektion zur Vermeidung von Mutilationen oder Funktionseinbußen zur Anwendung. Zudem dient die Strahlentherapie der lokalen Kontrolle im Sinne eines Wachstumsstillstandes oder einer Tumorverkleinerung, sowie als Monotherapie bei Primärtumoren.

Es existieren mehrere Studien mit dem Ergebnis, dass nicht im Gesunden entfernte aggressive Fibromatosen zwar mit einer erhöhten Rezidivrate korrelieren, eine postoperative Bestrahlung dieses Risiko jedoch signifikant senken kann.

Zwei etwas größere Studien sollen hier zur Darstellung der vorherrschenden Meinung in der Literatur angeführt werden:

Zlotecki et al. kamen bei ihrer Untersuchung von 72 Patienten mit aggressiven Fibromatosen, die zwischen 1975 und 2000 an der Universität von Florida vorstellig wurden, zu dem Ergebnis, dass eine Strahlentherapie sowohl post-operativ unterstützend als auch als primäre Therapie effektiv sein kann. Die Patienten erhielten alle eine Megavolt-Therapie mit  $^{60}\text{Co}$  zu 20 MV Photonen oder Elektronen. Die durchschnittliche Gesamtdosis lag bei 54 Gy, wobei 1.8 Gy/Tag oder 1.2 Gy/Tag verabreicht wurden. Das Bestrahlungsfeld umfasste die gesamte Tumorausdehnung und/oder das Operationsbett mit einem zusätzlichen Rand von 5-10 cm.

83% der Patienten waren nach fünf Jahren noch rezidivfrei. Hiervon waren 96 % der Patienten zur Behandlung eines Primärtumors und 75% zu Behandlung eines Rezidivs gekommen. Die Menge des vorhandenen Resttumorgewebes, die Art des eventuell zuvor erfolgten operativen Eingriffs sowie des Resektionsrandes und das Patientenalter spielten im Bezug auf das Rezidivrisiko in dieser Studie keine statistisch signifikante Rolle. Von den insgesamt 13 entstandenen Rezidiven entwickelten sich 9 am jeweiligen Rand des Bestrahlungsfeldes, was die Sorge hervorruft, dass trotz breiter Bestrahlungsränder das Ausdehnungsmuster aggressiver Fibromatosen noch unterschätzt wird.

Aufgrund ihrer Ergebnisse empfehlen Zlotecki et al., einen Primärtumor, wenn nach klinischer und radiologischer Einschätzung möglich, mit einem weiten Resektionsrand operativ zu entfernen. Wenn nach einer Operation die Resektionsränder nicht weit sind, ist eine unterstützende Strahlentherapie angeraten. In den Fällen, bei denen eine Resektion zu großen funktionellen, kosmetischen oder gesundheitlichen Risiken führt, ist eine Strahlentherapie als primäre Behandlung zu empfehlen. Für Patienten mit Rezidiven bleibt, wenn durchführbar, die Resektion ebenfalls die Therapie der ersten Wahl. Die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer post-operativ Bestrahlung steigt jedoch. Wichtig ist bei allen Bestrahlungen, das Bestrahlungsfeld ausreichend groß zu wählen, so dass das Tumorbett und die gesamte Ausdehnung des operativen

Feldes mit einem genügend großen Sicherheitsrand abgedeckt werden (Zlotecki et al. 2002).

Eine Arbeitsgruppe aus Charleston (Medical University of South Carolina) versuchte ebenfalls den Stellenwert der Strahlentherapie bei dieser Tumorentität genauer zu überprüfen. Die Autoren führten eine Medline-Suche durch, sammelten alle relevanten englischsprachigen Artikel der Jahre 1983 bis 1998 und kamen hierbei auf 22. Die Behandlung der Desmoide wurde in drei Gruppen kategorisiert: alleinige Resektion, Resektion mit adjuvanter Radiatio oder alleinige Radiatio. Bei den Resektionen wurde berücksichtigt, ob tumorfreie oder tumorpositive Resektionsränder vorlagen; zudem wurden Rezidive und Primärtumoren gesondert analysiert. Die mittlere oder mediane Beobachtungszeit lag zwischen 2 und 10,4 Jahren. Man kam zu folgenden Ergebnissen: Die lokalen Kontrollraten waren nach alleiniger Radiatio (78%) ebenso wie nach kombinierter Resektion und Radiatio (94% für tumorfreie Ränder, 75% für tumorpositive Ränder) bedeutend größer als nach einer rein chirurgischen Behandlung (72% für tumorfreie Ränder, 41% für tumorpositive Ränder).

Für die Patienten, die rein chirurgisch therapiert wurden, beobachtete man, dass sich die lokalen Kontrollraten von 72% bei einem tumorfreien Resektionsrand und 42% bei einem positiven Resektionsrand signifikant durch das Verabreichen einer zusätzlichen Radiatio auf 94% bzw. 75% verbesserten. Die Autoren kamen demnach zu dem Ergebnis, dass eine rein chirurgische Behandlung oft nicht ausreichend ist aber unterstützt durch eine Strahlentherapie eine gute Option darstellt. Sie beobachteten nach alleiniger Strahlentherapie oder durch die Kombination von Chirurgie und Radiotherapie signifikant höhere lokale Tumorkontrollraten als nach alleiniger Operation. Auch nach Unterteilung der Behandlungsgruppen in solche mit freiem oder positivem Resektionsrand bzw. mit Primärtumoren oder Rezidiven wurden die besten lokalen Tumorkontrollraten durch Radiotherapie oder durch Operation und Bestrahlung erzielt (Nuyttens et al. 2000).

Auch in dieser Arbeit untersuchten wir den Stellenwert der Radiatio im Sinne einer adjuvanten postoperativen Therapie. Insgesamt wurden bei uns 16 Patienten nach dem chirurgischen Ersteingriff durch eine zusätzliche Strahlentherapie versorgt. Von ihnen

erhielten 3 eine Brachytherapie, 12 eine adjuvante Radiatio und ein Patient sowohl eine Brachytherapie als auch eine anschließende Radiatio. Von diesen 16 Patienten entwickelten 6 Patienten lokale Rezidive, hierrunter auch die drei Patienten, die lediglich eine Brachytherapie erhalten hatten. Grund hierfür könnte das Fehlen der von Zloteki et al. so dringend geforderten ausreichenden Größe des Bestrahlungsfeldes darstellen. Die statistische Analyse zeigte bei uns, dass eine adjuvante Radiatio das Risiko eines Rezidivs senken kann (Log-Rank-Wert: 0,048). Obwohl die Fallzahl unseres Kollektivs für eine signifikante Aussage etwas klein erscheint, so stimmt das Ergebnis mit den meisten Studien überein.

Es gibt natürlich auch wenige Autoren, die diese Meinung nicht vertreten. Als Beispiel soll eine Untersuchung von Reitamo und seinen Mitarbeitern erwähnt werden, die in ihrer Studie mit 89 Patienten herausfanden, dass die Radiatio, welche jedoch an nur 6 Patienten durchgeführt wurde, die Rezidivhäufigkeit nicht gesenkt, sondern sogar verdoppelt hat. Zudem entwickelte jeder der 6 Patienten Radiotherapie bedingte Komplikationen (Reitamo et al. 1986).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Therapie der Wahl eine weite Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand bleibt, die Strahlentherapie aber in den meisten Studien mittlerweile einen sehr hohen Stellenwert erlangt hat und sowohl als Kombinationstherapie mit der Chirurgie bei nicht weit resezierbaren Desmoiden als auch als Monotherapie bei nicht resektablen Desmoiden ihre Hauptanwendung findet. Eine zusätzliche postoperative Radiatio erscheint auch anhand der hier vorgestellten Ergebnisse in der Behandlung der aggressiven Fibromatosen zur Reduzierung des Rezidivrisikos von besonderer Bedeutung. Sie kann als prognostisch relevant für die Entwicklung von Lokalrezidiven angesehen werden.

Nicht zu verkennen sind jedoch auch die mit der Therapie verbundenen Nebenwirkungen. Es kann unter Umständen zu Ulzerationen, Weichteilödemen, Weichteilfibrosen oder -nekrosen, Gelenkkontrakturen, Knochenwachstumshemmungen und pathologischen Frakturen kommen. Ebenso liegen Berichte über maligne Transformationen von Fibromatosen nach Bestrahlungen vor. Jedoch ist nicht gesichert, ob es sich vielleicht um ursprünglich fehldiagnostizierte, niedrigmaligne Fibrosarkome handeln könnte (Piza-Katzer et al. 2000).

#### **4.2.7 Andere (adjuvante ) Therapieformen**

Die an unserer Klinik durchgeführten Chemotherapien mit Zytostatika als auch die nicht-zytotoxischen Therapieformen blieben ohne nachweisbaren Erfolg. Für eine statistische Analyse war die Fallzahl unserer Patienten allerdings zu gering und die Kombination der verschiedenen Substanzen zu groß. Das stellt auch das Hauptproblem bei der Suche nach aussagekräftigen Untersuchungen in der Literatur dar. Die Anzahl von behandelten Patienten und randomisierten Studien ist leider noch sehr gering. Trotzdem sollen die möglichen medikamentösen Therapieverfahren zur Vervollständigung kurz diskutiert werden.

##### **4.2.7.1 Chemotherapie**

Insgesamt gehen die Meinungen über die Chemotherapie als eine wirksame Behandlungsalternative auseinander. Auf der einen Seite gilt sie bei vielen Autoren bei dieser Art von Tumoren noch immer als nicht erfolgsversprechend oder wird wegen ihrer Toxizität und der möglichen Einschränkung der Lebensqualität des Patienten abgelehnt, auf der anderen Seite existiert eine kleine Anzahl von Studien, die durchaus einen Erfolg für die Chemotherapie bei der Behandlung von aggressiven Fibromatosen verzeichnen können. Vergleiche einzelner Studien sind jedoch noch schwer, da sich kaum Untersuchungen finden, in denen nur ein Medikament zu Anwendung kam. Wesentlich häufiger werden Kombinationstherapien durchgeführt, wobei die Reaktionsraten der Tumoren auf eine Kombinationstherapie zwischen 17% und 100% liegen. Die Reaktion des tumorösen Gewebes ist hierbei ähnlich verzögert wie bei der Behandlung durch eine Strahlentherapie. Daher empfehlen einige Autoren wie Pilz et al. die Chemotherapie nicht vor Abschluss der 20. Behandlungswoche zu unterbrechen (Pilz et al. 1999). Skapec et al. schlagen sogar vor, die Behandlung für längere Perioden von 12 bis 18 Monaten fortzuführen, auch wenn sich radiologisch keine Reaktion nachweisen lässt (Skapec et al. 1998).

Als Beispiel für eine erfolgreiche Studie sollen die Beobachtungen von Weiss et al. dargestellt werden. 8 Patienten mit 9 Desmoidtumoren wurden pro Woche und Person 10 mg Vinblastin und 50 mg Methotrexat appliziert, die Therapie dauerte bis 12

Wochen über eine Regression bzw. komplette Remission hinaus an. Alle Patienten hatten eine Anamnese von mehreren post-operativen Rezidiven oder von inoperablen Tumoren. Schmerzlinderung wurde in allen Fällen innerhalb von 4 Wochen erzielt. In keinem einzigen Fall kam es während der Beobachtungszeit von bis zu 30 Monaten zu einem erneuten Tumorwachstum. Der Remissionsstatus betrug 2x 100%, 1x 90%, 1x 80%, 1x 70%, 2x 50%, 1x <50% und 1x 10% (Weiss et al. 1989).

So positive Ergebnisse konnten an unserer Klinik wie auch an vielen anderen Instituten nicht beobachtet werden. Wir therapierten nur ein Rezidiv mit einer alleinigen Chemotherapie (MTX + Vincistin), was in unserem Beobachtungszeitraum zu einer stabilen Restfibromatose führte. Die wenigen anderen Chemotherapieversuche wurden in Kombination mit Resektionen und/oder Radiatio und/oder anderen nicht-zytotoxischen Therapieversuchen (NSAID, Interferonen, Antiöstrogenen) durchgeführt und blieben meist ohne Erfolg. Ähnlich erging es auch Hamilton et al. in einer verzweifelten Situation bei 9 FAP-Patienten mit intraabdominalen Desmoiden. Sie führten einen Therapieversuch mittels Dacarbazine und Doxorubicin durch, was bei 4 Patienten zu einer Tumorregression und bei 5 Patienten zu einer Teilremission führte. Im weiteren Verlauf entwickelten die Patienten jedoch wieder Desmoide, so dass nur die akut lebensbedrohliche Situation durch diese Maßnahmen abgewendet werden konnte (Hamilton et al. 1996).

#### **4.2.7.2 Hormontherapie**

Es existieren noch keine randomisierten Studien, die eine Reaktion der Tumoren auf eine Hormontherapie beweisen können. Es gibt jedoch viele kleine Untersuchungen und Fallberichte, die über Regressionen oder Stabilisierungen von aggressiven Fibromatosen durch eine alleinige Hormontherapie oder eine Kombination mit anderen nicht-zytotoxischen Substanzen berichten. Deswegen soll in diesem Abschnitt lediglich eine Literaturübersicht über einzelne kleine Studien gegeben werden. Eine Diskussion der Therapieerfolge ist noch schwer möglich.

Im Folgenden sind Studien zusammengefasst, bei denen hauptsächlich das Antiöstrogen Tamoxifen zur Anwendung kam.



**Tabelle 4.1:** Zusammenfassung von Studien über die Behandlung mit Hormonen und anderen nicht – cytotoxischen Substanzen

Autoren	Kollektivgröße	Primärtumor/Rezidiv	Substanz	NSAID	Reaktion	Dauer der Reaktion
Kinzbrunner et al. 1983	1	Rezidiv	Tamoxifen 80 mg/Tag	Nein	PR	NR
Rock et al. 1984	5	Rezidiv	Tamoxifen	Nein	2 SD, 3 PD	NR
Procter et al. 1987	1	Rezidiv	Tamoxifen 40 mg/Tag	Nein	SD	14 Monate
Eagel et al. 1989	1	Rezidiv	Tamoxifen 20 mg/Tag, Megace 300 mg/Tag	Nein	SD	7 Monate
Thomas et al. 1990	1	Rezidiv	Tamoxifen 20 mg/Tag	Nein	CR	12 Monate
Sportiello et al. 1991	1	Rezidiv	Tamoxifen 80 mg/Tag	Nein	CR	27 Monate
Wilcken et al. 1991	2	Rezidiv	Tamoxifen 20 mg/Tag	Nein	1 PR	10 Monate
		Primär	Megace 500 mg/Tag	Nein	1 PR	10 Monate
Brooks et al. 1992	20	12 Primär, 18 Rezidiv	Toremifen 200 mg/Tag	Nein	1 CR, 10 PR, 6 SD	NR
Benson et al. 1994	1	Primär	Toremifen 200 mg/Tag	Nein	PR	9 Monate
Mukherjee et al. 1995	1	Primär	Tamoxifen 20 mg/Tag, Prednisolon 60 mg/Tag	Nein	PR	2 Jahre
Izes et al. 1996	1	Primär	Tamoxifen 160 mg/Tag	Sulindac 300 mg/Tag	PR	54 Monate
Lackner et al. 1997	2	Rezidiv	Tamoxifen 2 mg/kg/Tag	Diclofenac 4 mg/kg/Tag	SD	4 Jahre
		Primär	Tamoxifen 2 mg/kg/Tag	Diclofenac 4 mg/kg/Tag	SD	1 Jahr

CR= complete response

NR= not reported

NSAID= non-steroidal anti-inflammatory agent

PD= progressive disease

PR= partial response

SD= stable disease

Die nachstehenden Tabelle ist eine Übersicht über Studien, in denen aggressive Fibromatosen mit Testolacton therapiert wurden:

**Tabelle 4.2:** Zusammenfassung von Studien über die Behandlung mit Testolacton

Autoren	Kollektivgröße	Primärtumor/Rezidiv	Substanz	NSAID	Reaktion	Dauer der Reaktion
Lanari 1983	11	NR	Progesteron 100 mg/Tag	Nein	6 CR	NR
Khorsand et al. 1985	1	Primär	Testolactone	Nein	SD	3 Jahre
Fujimoto et al. 1990	1	Rezidiv	Testolactone 150-200 mg/Tag	Nein	1 PR	12 Jahre
Waddell et al. 1991	10	NR	Testolactone 750 mg/Tag	Nein	2 CR, 2 PR, 6 PD	NR
Waddell et al. 1991	7	NR	Testolactone 750 mg/Tag	Sulindac oder Indomethacin mit Warfarin	5 PR, 1 SD, 1 PD	NR
Bauernhofer et al. 1996	1	Rezidiv	Goserelin 3.6 mg/Monat, Tamoxifen 30 mg/Tag	Nein	PR	17 Monate

CR= complete response

NR= not reported

NSAID= non-steroidal anti-inflammatory agent

PD= progressive disease

PR= partial response

SD= stable disease

Eine alleinige Hormontherapie kam in unserer Klinik weder bei einem Primärtumor noch bei einem Rezidiv zur Anwendung. Bei 4 Rezidiven wurden Hormontherapien in Kombination mit einer Resektion durchgeführt (1x Tamoxifen, 1x Farlutal, 2x Clinovir) und bei einem Rezidiv die Resektion mit einer Chemotherapie, NSAID-Therapie und Tamoxifentherapie kombiniert. Bei vier Patienten kam es jedoch wieder zur Ausbildung von aggressiven Fibromatosen, nur im ersten Fall blieb der Patient innerhalb unseres Beobachtungszeitraumes rezidivfrei.

Die wirkliche Bedeutung einer endokrinen Therapie ist bei der Behandlung der aggressiven Fibromatose bislang noch unklar und bedarf weiterer größerer

Untersuchungen. Ebenso sind der Wirkmechanismus der Hormone (insbesondere der Antiöstrogene) und ihr Wirkrezeptor noch nicht genügend erforscht (s.u.).

#### 4.2.7.3 Nicht-steroidale Antiphlogistika

Ebenso wie bei der Hormontherapie kann auch bei der Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika noch keine Bewertung vorgenommen werden, da nur wenige kleine Studien bzw. Fallberichte über deren Anwendung vorliegen. Aus diesem Grund soll auch hier wieder eine Literaturübersicht über einige kleine Studien und Fallberichte erfolgen:

**Tabelle 4.3:** Zusammenfassung von Studien über NSAID - Therapie

Autor	Kollektivgröße	Primärtumor/Rezidiv	NSAID	Andere Substanzen	Reaktion	Dauer der Reaktion
<b>Tsukada et al. 1992</b>	14	Rezidiv	Sulindac 300 mg/Tag	Nein	1 CR, 7 PR, 4 SD	NR
<b>Klein et al. 1987</b>	3	Rezidiv	Indomethacin 100 mg/Tag	Nein	2 PD, 1SD	NR
<b>Waddell and Kirsch 1991</b>	8	NR	Sulindac 300-400 mg/Tag oder Indomethacin 75-300 mg/Tag	Warfarin	3 PR, 3 SD, 2 PD	NR
<b>Belliveau and Graham 1984</b>	1	Primär	Sulindac 200 mg/Tag	nein	1 PR	
<b>Dominguez-Malagon et al. 1992</b>	3	Primär	Colchicin 3 mg/Tag	Nein	PR	NR
		Primär	Colchicin 3 mg/Tag	Nein	PR	NR
		Primär	Colchicin 3 mg/Tag	Nein	PR	NR

CR= complete response

NR= not reported

NSAID= non-steroidal anti-inflammatory agent

PD= progressive disease

PR= partial response

SD= stable disease

An unserer Klinik wurde bei 4 Rezidiven ein Therapieversuch mit nicht-steroidalen Antiphlogistika durchgeführt, immer in Kombination mit einer Resektion und in zwei Fällen mit einer zusätzlichen Chemotherapie und Antiöstrogen- bzw. Interferontherapie. Bei einem Patienten kam es dadurch zur Rezidivfreiheit und bei einem anderen verblieb eine stabile Restfibromatose. Zwei Patienten entwickelten erneut Rezidive.

Es sind demnach positive Effekte nach einer Behandlung mit NSAID zu finden. Die Anzahl der behandelten Patienten ist jedoch noch relativ klein und der Wirkungsmechanismus noch unklar, wodurch eine Bewertung der Therapie schwierig wird.

#### **4.2.7.4 Biologische Substanzen (Interferone)**

Die klinischen Erfahrungen mit Interferonen in der Therapie gegen aggressive Fibromatosen sind in der Literatur ebenfalls noch sehr limitiert. Es existieren wenige kleine Studien über den Gebrauch von Interferon- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$ , so dass insgesamt die positiven Effekte nur bei kleinen Patientenkollektiven zu verzeichnen waren und oft nicht lange andauerten. Als Beispiel einer Studie mit sehr positiven Ergebnissen soll hier die Untersuchung von Leithner et al. angeführt werden (Leithner et al. 2000):

Leithner und seine Kollegen behandelten 13 Patienten mit aggressiven Fibromatosen. Alle Patienten erhielten 3x wöchentlich 15  $\mu$ g rekombiniertes IFN- $\alpha$ -2c als subkutane Injektion. 7 Patienten erhielten eine Kombination von IFN- $\alpha$  und Tretinoin, wobei die tägliche orale Dosis von Tretinoin 30mg betrug. Nach einem Beobachtungszeitraum von 27 +/- 15 Monaten wurde eine lokale Kontrolle bei 11 von 13 Patienten (85%) registriert. Nebenwirkungen der Behandlung waren selten und wenn relativ mild. Bei einer Patientin wurde nach 12 Monaten ein Sicca Syndrom diagnostiziert, was auf die Behandlung mit Tretinoin zurückgeführt wurde. Sie wurde anschließend mit IFN- $\alpha$  allein therapiert. Bei einem weiteren Patienten musste die Therapie aufgrund starker Übelkeit und Fieber unterbrochen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine Behandlung mit IFN- $\alpha$  +/- Tretinoin das rezidivfreie Intervall der Patienten nach intraläsionaler oder marginaler Resektion verlängern und zudem die Progression von Desmoidtumoren stabilisieren kann, wobei der Erfolg mit 85% als sehr hoch einzustufen ist.

An unserer Klinik wurden in unserem Beobachtungszeitraum nur 2 Rezidive mit Interferon- $\alpha$  therapiert, allerdings im Zusammenhang mit einer Resektion der Rezidive, Chemotherapie und NSAID-Therapie. Danach entwickelte ein Patient ein erneutes Rezidiv, der andere behielt eine stabil Restfibromatose, so dass wir bis jetzt weniger gute Erfahrungen gemacht haben.

Ob Interferone jedoch generell als nicht-cytotoxische Alternative bei Patienten mit aggressiven Fibromatosen angewendet werden können, muss erst noch in größeren Studien geprüft werden.

Zusammenfassend sollte eine systemische Therapie für Patienten reserviert bleiben, bei denen eine lokale Behandlung mittels Resektion oder Radiatio erfolglos geblieben, oder nicht durchführbar ist. Hierzu zählen Fälle, bei denen eine aggressive Resektion eine schwerwiegende Entstellung zur Folge hat (Extremitätenamputation, Hemimandibulektomie, Pelvektomie, Brustwandresektion) ebenso wie Fälle mit großen mesenterialen oder retroperitonealen Tumoren, die Gefäß- und Nervenstraßen umschließen und damit inoperabel sind.

#### **4.2.8 Immunhistochemische Parameter**

In den letzten Jahren wurden vermehrt Therapien mit molekularer Ausrichtung vorgeschlagen, die bis jetzt zwar noch nicht auf beweisenden klinischen oder experimentellen Daten basieren, aber möglicherweise bei der Therapie aggressiver Fibromatosen erfolgreich sein könnten. Um diese neuen Therapieoptionen zu erforschen, bedarf es einer sehr detaillierten Kenntnis der zugrunde liegenden molekularen biologischen Störungen innerhalb der jeweiligen Tumorentität. Der Expressionsstatus der Proteine in den jeweiligen Tumoren muss klar definiert sein. Hierfür werden immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt, mit denen versucht wird, die Effekte dieser molekular ausgerichteten Therapien zu erklären und eine theoretische Grundlage für weitere Therapieansätze zu liefern.

Die aggressiven Fibromatosen wurden schon immer als hormonsensitiv beschrieben, weil häufig junge fertile Frauen von ihnen betroffen waren. Aus diesem Grund begann man Therapieversuche mit Antiöstrogenen, wie Tamoxifen. Diese Therapien waren in

einigen Fällen, wie bereits oben erwähnt, erfolgreich (Hansmann et al. 2004), schlugen aber auch mehrmals fehl (Pignatti et al. 2000). Entsprechend existieren sowohl Studien, in denen durch immunhistochemische Untersuchungen **Östrogenrezeptoren- $\alpha$**  nachgewiesen werden konnten (Lim et al. 1986, Maddalozzo et al. 1993), als auch Studien, bei denen der Nachweis negativ ausfiel (Serpell et al. 1999). Zu den letzteren gehört eine große repräsentative immunhistochemische Untersuchung von Leithner und seinen Kollegen, die 116 Gewebeproben von 80 Patienten mit aggressiven Fibromatosen untersuchten und in keinem Fall Östrogenrezeptoren- $\alpha$  nachweisen konnten (Leithner et al. 2006).

Auch in unserer Studie gab es keine Anzeichen für Östrogenrezeptoren- $\alpha$ . Dennoch kann eine mögliche Sensibilität der Desmoide für Östrogene und eine positive Wirkung von Antiöstrogenen nicht ausgeschlossen werden, wofür es zwei verschiedene Erklärungsansätze gibt. Lim et al. konnten zum Beispiel bei vier Desmoiden eine große Anzahl von Antiöstrogen-Bindungsstellen finden. Andere Autoren demonstrierten eine Expression des **Östrogen- $\beta$** , was eventuell ebenfalls zum möglichen Erfolg einer Anti-hormonalen Therapie beitragen könnte (Leithner et al. 2006).

Eine Expression von **EGFR**, **c-erbB2** und **c-kit** konnte in unserer Studie ebenfalls nicht beobachtet werden. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit früheren Berichten über c-kit in aggressiven Fibromatosen (Lucas et al. 2003). Leithner und seine Kollegen konnten zum Beispiel in ihrer Untersuchung von 116 Gewebeproben nur in einem Fall eine c-kit Expression nachweisen. Dass es jedoch auch wenige Autoren gibt, die von einer c-kit Expression in aggressiven Fibromatosen berichten (Mace et al. 2002), könnte an dem Gebrauch unterschiedlicher Antikörper sowie verschiedenen Dilutionen liegen.

Es gibt ebenfalls Autoren, die in einigen Fällen von aggressiven Fibromatosen von einer EGFR Expression berichten, wobei die Expressionslevel eher niedrig und Fälle von Palmarfibromatosen untersucht wurden (Anderson et al. 1997).

Kommen keine neuen Erkenntnisse hinzu, erscheint es bis jetzt eher unwahrscheinlich, dass die auf EGFR, c-erbB2 und c-kit ausgerichteten Therapien eine generell signifikante Hilfe in der Therapie der aggressiven Fibromatose darstellen könnten.

Eine zentrale molekulare Rolle in der Pathogenese der aggressiven Fibromatosen scheint die  **$\beta$ -Catenin** Expression darzustellen (Cheon et al. 2002). Unsere Ergebnisse

bieten zudem den Hinweis darauf, dass  $\beta$ -Catenin zusätzlich auch als prognostischer Faktor dieser Tumorentität aussagekräftig sein könnte.

Über eine Überexpression des  $\beta$ -Catenins wurde schon früher berichtet. Sie wurde als Konsequenz einer Mutation innerhalb des APC Gens oder eines bestimmten Exons des  $\beta$ -Catenins selbst angesehen (Alman et al. 1997, Miyoshi et al. 1998, Couture et al. 2000, Tejpar et al. 1999). Kürzlich wurde gezeigt, dass die Expression des nuklearen  $\beta$ -Catenins sehr wertvoll zur Differentialdiagnose von aggressiven Fibromatosen und anderen benignen oder malignen fibroblastischen und myofibroblastischen Tumoren oder tumorähnlichen Entitäten sein kann (Ng et al. 2005, Bhattacharya et al. 2005).

Auf den ersten Blick erscheint es kompliziert, diese Aspekte der zugrunde liegenden Molekularbiologie, Differentialdiagnose und Prognose zu verbinden. Die Betrachtung anderer Tumoren könnte jedoch eine Erklärung geben. Bei Brustkrebs und Blasenkrebs, ebenso wie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und des Halses wurden schon früher die sogenannte „field cancerization“ als Grund einer multifokalen Ausbreitung oder Lokalrezidiventstehung diskutiert. Das Modell der sogenannten „field cancerization“ geht auf Slaughter zurück (Slaughter et al. 1953), der das Vorkommen von histologisch abnormen Gewebe um ein orales Plattenepithelkarzinom studierte und die Entstehung von multiplen Primärtumoren und Lokalrezidiven erklären wollte. Hierbei wird postuliert, dass Zweitkarzinome auf dem Boden von Arealen vorgeschädigter Zellen („fields“) mit erhöhtem Entartungsrisiko entstehen. Dieses Konzept wurde im Laufe der Zeit um die Untersuchung genetischer Marker zur Beschreibung der Schädigung der DNA und des Entartungsrisikos erweitert. Diese „Felder“ aus genetisch vorgeschädigten Zellen haben ihren Ursprung in ebenfalls vorgeschädigten epithelialen Stammzellen. Da deren Wachstumsrate im Vergleich zu nicht-vorgeschädigten epithelialen Stammzellen erhöht ist, breiten sich diese Zellen intraepithelial aus und bilden Areale erhöhter Entartungstendenz. Bei weiteren Mutationen dieser Zellen auf dem Boden fortgesetzter Zellschädigung entwickelt sich nach diesem Modell in einem solchen Feld schließlich ein invasives Karzinom. Eine wichtige klinische Implikation ist demnach, dass diese Felder nach der chirurgischen Resektion des Primärtumors zurück bleiben und zu einem Rezidiv führen können.

Überträgt man dieses Wissen auf die aggressiven Fibromatosen und berücksichtigt die morphologischen Schwierigkeiten bei der Differenzierung von normalen Fibroblasten

und fibroblastischen Zelltumoren, sollte man ebenfalls an die Möglichkeit von Arealen vorgeschädigter Zellen denken. Die Rolle des  $\beta$ -Catenins, als das dominierende „Oncogen“ in der Pathogenese der aggressiven Fibromatosen, unterstützt diese Hypothese (Cheon et al. 2002). Weitere Studien müssen zeigen, inwiefern diese Hypothese angewandt werden kann, so dass „ $\beta$ -Catenin freie Resektionsränder“ definiert werden können, und dadurch die Resektionsränder bei den aggressiven Fibromatosen leichter als wirklich tumorfrei definiert werden können.

Unsere Ergebnisse von **p53** können durch ähnliche Argumente als prognostisch relevant interpretiert werden. Dies wurde schon früher für oberflächliche Fibromatosen beobachtet. So konnten Hoos et al. ebenfalls eine erhöhte Expression für p53 in aggressiven Fibromatosen nachweisen. Zudem war diese Expression mit zunehmender Aggressivität der Tumore ansteigend (Hoos et al. 2001). Natürlich gibt es auch Studien mit anderen Ergebnissen. So fanden Muller et al. keine Abnormalitäten bezüglich p53 bei der Untersuchung von aggressiven Fibromatosen (Muller et al. 1996).

Eine signifikante Korrelation zwischen  $\beta$ -Catenin und p53 ist bereits mehrmals beschrieben worden (Oren et al. 2003). Die komplizierte Wechselwirkung beider Moleküle wurde zudem in ihrer Wirkung auf die Tumorprogression in einer Vielzahl von Karzinomen, zu denen die des Kolons, der Brust und Hepatozelluläre Karzinome gehören, wiedergespiegelt.

Unsere immunhistochemischen Ergebnisse zeigen schlussfolgernd, dass eine Expression des  $\beta$ -Catenins und des p53 in aggressiven Fibromatosen mit einem Anstieg der Rezidivraten assoziiert sind. Weitere Studien sind notwendig, um den potentiellen Wert dieses Moleküls zu unterstreichen. Es muss untersucht werden, inwiefern diese Ergebnisse zu einer Verbesserung bei der Diagnose, der Definition der Resektionsgrenzen und der Therapie dieser seltenen Tumore beitragen können.



### 4.3 Fazit für die Klinik

1. Die aggressive Fibromatose ist ein seltener, doch aufgrund seines aggressiven Wachstumsmuster häufig mehrfach rezidivierender Tumor. Deshalb muss dieser Tumorentität besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.
2. Insbesondere unter 30-jährige und über 50-jährige Patienten sind, unabhängig vom Geschlecht, von dem Risiko des frühen Auftretens eines Rezidivs betroffen.
3. Ebenso ist der chirurgische Resektionsstatus von prognostischer Bedeutung. Therapie der Wahl ist noch immer die weite Resektion. In Fällen, wo diese durchführbar erscheint, soll sie auch versucht werden, sofern keine Verstümmelung bei den oftmals sehr jungen Patienten in Kauf genommen werden muss. Die erreichte weite Resektion mit Sicherheitsabstand rechtfertigt dann die Beendigung der Therapie. (sofern keine erhöhte  $\beta$ -Catenin oder p53 Expression nachgewiesen werden kann)
4. Weiterhin liefert diese Untersuchung den Hinweis auf die prognostische Bedeutung der adjuvanten postoperativen Radiatio, die bei nicht weit resezierbaren Tumoren zur Anwendung kommen sollte.
5. Das Vorkommen von nuklearem  $\beta$ -Catenin oder p53 korreliert ebenfalls mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit. Sind diese Faktoren nachweisbar, ist eine adjuvante postoperative Radiation angeraten, auch, wenn chirurgisch eine marginale oder weite Resektion durchgeführt wurde.
6. Weitere Studien müssen den potentiellen Wert von „ $\beta$ -Catenin freien Resektionsrändern“ als wirkliche tumorfreie Resektionsränder definieren.
7. Eine wirkungsvolle Behandlung von aggressiven Fibromatosen zu finden bleibt nach wie vor eine klinische Herausforderung.

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Alman BA, Goldberg MJ, Naber SP, Galanopoulos T, Antoniadis HN, Wolfe HJ (1992) Aggressive Fibromatosis. *J Paediatr Orthopaed* 12:1-10
2. Alman BA, Li C, Pajeski ME, Diaz-Cano S, Wolfe HJ (1997) Increased beta-catenin protein and somatic APC mutations in sporadic aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Am J Pathol* 151:329-334
3. Anderson C, Freeman J, Lucas LH, Farley M, Dalhoumi H, Widlanski TS (1997) Estrone sulfatase: probing structural requirements for substrate and inhibitor recognition. *Biochemistry* 36:2586-2594
4. Artazkoz del Toro JJ, Pons Rocher F, Dalmau Galofre J, Mompo Romero L, Guallart Domenech F, Serrano Badia E (1994) Aggressive fibromatosis of the nasal sinuses. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 21(2):139-146
5. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, Mc Gannon E (1990) Mortality in patients with familial adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 33(8):639-642
6. Ashby MA, Harmer CL, McKinna JA, Lennox SC (1986) Case report: Infiltrative fibromatosis: a rare cause of fatal haemorrhage. *Clinical Radiology* 37:193-194
7. Balkwill FR, Bokhonko AI (1984) Differential effect of pure human alpha and gamma interferons on fibroblast cell growth and the cell cycle. *Exp Cell Res* 55:190-197
8. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A (1998) Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:1007-1014
9. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pieters PWT, Pollock RA (1999) Desmoid Tumor: Prognostic Faktors and Outcome After Surgery, Radiation Therapy, or Combined Surgery and Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 17:158-167
10. Bauernhofer T, Stoger H, Schmid M (1996) Sequential treatment recurrent mesenteric desmoid tumor. *Cancer* 77:1061-1065

11. Belliveau P, Graham AM (1984) Mesenteric desmoid tumor in Gardner's syndrome treated by sulindac. *Dis Colon Rectum* 27:53-54
12. Bennett JH (1948) On Cancerous and Cancroid Growths  
zit. n: Musgrove JE, McDonald JR (1948) Extra-abdominal desmoid tumors: Their differential diagnosis and treatment. *Arch Pathol* 45:513-540
13. Benson JR, Mokbel K, Baum M (1994) Management of desmoid tumors including a case report of toremifene. *Ann Oncol* 5:173-177
14. Bhattacharya B, Dilworth HP, Iacobuzio-Donahue C (2005) Nuclear beta-catenin expression distinguishes deep fibromatosis from other benign and malignant fibroblastic and myofibroblastic lesions. *Am J Surg Pathol* 29:653-659
15. Biagini J, Sayegh R, Ghosn M (1992) Therapeutic problem posed by Gardner's syndrome, report of a Lebanese family. *J Med Liban* 40(2):93-95
16. Böcker W, Denk H, Heitz PU (2001) *Pathologie*, Urban & Fischer Verlag, München, Jena
17. Brasfield RD, Das Gupta TK (1969) Desmoid tumors of the anterior abdominal wall. *Surgery* 65:241-246
18. Bridge JA, Sreekantaiah C, Mouron B, Neff JR (1992) Clonal chromosomal abnormalities in desmoid tumors. Implication for histopathogenesis. *Cancer* 69(2):430-436
19. Brooks MD, Ebbs SR, Collatta AA, Baum M (1992) Desmoid tumours treated with triphenylethylenes. *Eur J Cancer* 28A:1014-1018
20. Bühling, Lepenies, Witt (2000) *Allgemeine und spezielle Pathologie* Urban & Fischer Verlag, München
21. Casillas J, Sais GJ, Greve JL, Iparraguirre MC, Morillo G (1991) Imaging of intra- and extraabdominal desmoid tumors. *Radiographics* 11(6):959-968
22. Catton CN, O'Sullivan B, Bell R, Cummings B, Fornasier V, Panzarella T (1995) Aggressive fibromatosis: optimisation of local management with a retrospective failure analysis. *Radiother Oncol* 34:17-22

23. Cheon SS, Cheah AY, Turley S (2002) Beta-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:6973-6978
24. Church JM (1995) Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis. *Semin Colon Rectal Surg* 6:29-32
25. Conley J, Healey WV, Stout AP (1966) Fibromatosis of the Head and Neck. *Am J Surg* 112:609-614
26. Couture J, Mitri A, Lagace R (2000) A germline mutation at the extreme 3' end of the APC gene results in a severe desmoid phenotype and is associated with overexpression of beta-catenin in the desmoid tumor. *Clin Genet* 57:205-212
27. Das Gupta TK, Brasfield RD, O'Hara J (1969) Extra-abdominal desmoids: A clinicopathological study. *Ann Surg* 170:109-121
28. Dominguez-Malagon HR, Alfeiran-Ruiz A, Chavarria-Xicotencatl P, Duran-Hernandez MS (1992) Clinical and cellular effects of colchicine in fibromatosis. *Cancer* 69(10):2478-2483
29. Eigel BA, Zentler-Munro P, Smith IE (1989) Mesenteric desmoid tumours in Gardner's syndrome—review of medical treatments. *Postgrad Med J* 65:497-501
30. Easter DW, Halasz NA (1989) Recent trends in the management of desmoid tumors, summary of 19 cases and review of the literature. *Ann Surg* 210:765-769
31. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM (1981) The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 47:1005-1022
32. Enzinger FM, Shiraki M (1967) Musculo-aponeurotic fibromatosis of the shoulder girdle (extra-abdominal desmoid). Analysis of 30 cases followed up for 10 or more years. *Cancer* 20:1131-1140
33. Enzinger FM, Weiss SW (1995) *Soft tissue tumors*. Mosby, St. Louis, 201-202

34. Ergeneli MH, Demirhan B, Duran EH (1999) Desmoid tumor of the vulva. A case report. *J Reprod Med* 44(8):748-750
35. Ferenc T, Sygut J, Kopczynski J, Mayer M, Latos-Bielenska A, Dziki A, Kulig A (2006) Aggressive fibromatosis (desmoid tumours): definitin, occurrence, pathology, diagnostic problems, clinical behavior, genetic background. *Pol J Pathol* 57(1):5-15
36. Fletcher CDM (1998) Myofibroblastic tumours: an update. *Verh Dtsch Ges Path* 82:75-82
37. Fowler CB, Hartman KS, Brannon RB (1994) Fibromatosis of the oral and paraoral region. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77(4):373-386
38. Fujimoto Y, Hidai K (1990) Aggressive fibromatosis in the neck. A case treated effectively by testolactone with a long follow-up study. *Jpn J Surg* 20:453-457
39. Gabbert HE, Gerharz CD, Biesalski HK (1988) Terminal differentiation and growth inhibition of a rat rhabdomyosarcoma cell line (BA-HAN-1C) in vitro after exposure to retinoic acid. *Cancer Res* 48:5264-5269
40. Gardner EJ (1962) Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Am J Hum Genet* 14(12):376-390
41. Geurs F, Kok TC (1993) Regression of a great abdominal desmoid tumor by interferon-  $\alpha$ . *J Clin Gastroenterol* 16:264-265
42. Goellner JR, Soule EH (1980) Desmoid tumors: an ultrastructural study of eight cases. *Hum Pathol* 11:43-50
43. Goepfert H, Cangir A, Ayala AG (1982) Chemotherapy of locally aggressive head and neck tumors in the pediatric age group. *Am J Surg* 144:437-444
44. Gronchi A, Casali PG, Mariani L (2003) Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fbromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol* 21:1390-1397
45. Gump FE, Sternschein MJ, Wolff M (1981) Fibromatosis of the breast. *Surg Gyn Obst* 153:57-60

46. Hamilton L, Blackstein M, Berk T (1996) Chemotherapy for desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis: a report of three cases. *Can J Surg* 39(3):247-252
47. Hansmann A, Adolph C, Vogel T (2004) High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 100:612-620
48. Hashimoto K, Itoh H, Okamura R, Nishiyama W, Murakami T (1986) Aggressive fibromatosis infiltrating breast; report of case and review of literature. *Kobe Med Sci* 32:59-70
49. Hoos A, Lewis JJ, Antonescu CR, Dudas ME, Leon L, Woodruff JM, Brennan MF, Cordon Cardo C (2001) Characterization of molecular abnormalities in human fibroblastic neoplasms: a model for genotype-phenotype association in soft tissue tumors. *Cancer Res* Apr 61(7):3171-3175
50. Izes JK, Zinman LN, Larsen CR (1996) Regression of large pelvic desmoid tumor by tamoxifen and sulindac. *Urology* 47:756-759
51. Jaffe HL (1958) Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Philadelphia. Lea Febiger 10:298-303
52. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS (2003) The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 14(2):181-190
53. Jenny B, Kaye AH, Gonzales MF (2002) Aggressive intracranial fibromatosis: case report. *J Clin Neurosci* 9(4):450-453
54. Kamath SS, Parsons JT, Marcus RB, Zlotecki RA, Scarborough MT (1996) Radiotherapy for local control of aggressive Fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Boil Phys* 36(2):325-328
55. Kamby C, Kofoed H, Anagnostaki L (1986) Aggressive Fibromatosis; report of two cases with rare clinicopathological manifestations. *Arch Orth Trauma Surg* 104:382-384
56. Khorsand J, Karakousis K (1985) Desmoid tumors and their management. *Am J Surg* 149:215-218
57. Kiel KD, Suit HD (1984) Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Cancer* 54(10):2051-2055

58. Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J (1983) Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy. *Cancer* 52:2201-2204
59. Klaase JM, Kroon BB, Benckhuijsen C (1989) Results of regional isolation perfusion with cytostatics in patients with soft tissue of the extremities. *Cancer* 64:616-621
60. Klein WA, Miller HH, Anderson M, De Cosse JJ (1987) The use of indomethacin, sulindac, and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis. *Cancer* 60(12):2863-2868
61. Kollmannsberger A, Naumann T, Puhl W (1994) Die extraabdominale aggressive Fibromatose: Fallbeschreibung und Literaturüberblick. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 132(2):99-101
62. Kouho H, Aoki T, Hisaoka M, Hashimoto H (1997) Clinicopathological and interphase cytogenetic analysis of desmoid tumours. *Histopathol* 31:336-341
63. Kruk-Zagajewska A, Wierzbicka M, Szymas J (2000) Desmoid tumor of parotid gland. *Otolaryngol Pol* 54(1):75-78
64. Lackner H, Urban C, Kerbl R, Schwinger W, Kerbl R, Gadner H (1997) Noncytotoxic drug therapy in children with unresectable desmoid tumors. *Cancer* 80(2):334-340
65. Lanari A (1983) Effect of Progesterone on desmoid tumors. *N Engl J Med* 309(24):1523
66. Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, Wiltshcke C, Amann G, Windhager R, Kotz R, Zielinski CC (2000) Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol* 73(1):21-5
67. Leithner A, Gapp M, Radl R, Pascher A, Krippel P, Leithner K, Windhager R, Beham A (2006) Immunohistochemical analysis of desmoid tumours. *J Clin Pathol* 58:1152-1156
68. Lewis JJ, Boland PJ, Leung DHY, Woodruff JM, Brennan MF (1999) The enigma of desmoid tumors. *Annals of Surgery* 229(6):866-873
69. Lexer E, Rehn E (1852) *Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie*

- zit. n: Steyer A (1964) Beitrag zu den Desmoiden (Dermatofibrosarkomen) der Bauchdecke. *Zbl Chirurgie* 16:583-593
70. Lim CL, Walker MJ, Mehta RR (1986) Estrogen and antiestrogen binding sites in desmoid tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22:583-587
71. Lipschütz A (1950) *Steroid hormones and tumors*, the Williams and Wilkins Company, Baltimore
72. Lipschütz A, Grismaldi J (1944) On the Antifibromatogenic activity of synthetic progesteron in experiments with the 17-caprylic and dipropionic esters of  $\alpha$ -estradiol. *Cancer* 4:186-190
73. Lucas DR, al Abbadi M, Tabaczka P, Hamre MR, Weaver DW, Mott MJ (2003) c-Kit expression in desmoid fibromatosis. Comparative immunohistochemical evaluation of two commercial antibodies. *Am J Clin Pathol* 119:339-345
74. Lynch HAT, Fitzgibbons R, Chong S (1994) Use of doxorubicin and dacarbazine for the management of unresectable intra-abdominal desmoid tumors in Gardner's syndrome. *Dis Colon Rectum* 37:260-267
75. Mace J, Sybil BJ, Sondak V (2002) Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate. *Cancer* 95:2373-2379
76. Maddalozzo J, Tenta LT, Hutchinson LR (1993) Juvenile fibromatosis: hormonal receptors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 25:191-199
77. Markhede G, Lundgren L, Bjurtstam N, Berlin Ö, Stener B (1986) Extra-abdominal desmoid tumors. *Acta Orthop Scand* 57:1-7
78. McCollough WM, Parsons JT, van der Griend R, Enneking WF, Heare T (1991) Radiation therapy for aggressive Fibromatosis. *J Bone Joint S Urg* 73(5):717-725
79. McFarlane J (1832) *Clinical reports of the surgical practise of the Glasgow Royal Infirmary.*  
Zit. n: Dimikakos PB, Minale C, Mavridis A, Senning A (1972) Zur Klinik der Desmoide. *Helv chir Acta* 39:433-444
80. Mendez-Fernandez MA, Gard DA (1991) The desmoid tumor: „benign“ neoplasm, not a benign disease. *Plast Reconstr Surg* 87(5):956-960



81. Miralbell R, Suit HD, Mankin HJ, Zuckerberg LR, Stracher MA, Rosenberg AE (1990) Fibromatoses: from postsurgical surveillance to combined surgery and radiatio therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18(3):535-540
82. Miyoshi Y, Iwao K, Nawa G, Yoshikawa H, Ochi T, Nakamura Y (1998) Frequent mutations in the beta-catenin gene in desmoid tumors from patients without familial adenomatous polyposis. *Oncol Res* 10:591-594
83. Mirra M, Calo S, Salviato T, Libera DD, Falconieri G (2001) Aggressive fibromatosis of the larynx; report of a new case in adult patient and review of the literature. *Pathol Res Pract* 197(1):51-55
84. Muller E, Castagnaro M, Yandel DW, Wolfe HJ, Alman BA (1996) Molecular genetic and immunohistochemical analysis of the tumor suppressor genes Rb and p53 in palmar and aggressive fibromatosis. *Diagn Mol Pathol* 5(3):194-200
85. Müller J (1838) Über den feinen Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste.  
Zit. n: Musgrove JE, McDonald JR (1948) Extraabdominal desmoid tumors: their differential diagnosis and treatment. *Arch Pathol* 45:513-540
86. Mukherjee A, Malcolm A, De la Hunt M, Neal DE (1995) Pelvic fibromatosis (desmoid)–treatment with steroids and tamoxifen. *Br J Urol* 75:559-560
87. Nadel EM (1950) Histopathology of estrogen–induced tumors in guinea pigs. *J Nat Cancer Instit* 10:1043-1051  
Zit. n: Ober WB, Velardo JT, Green RT, Taylor RT (1955) Desmoid tumor of the popliteal space occurring during pregnancy: report of a case with bioassay. *J Nat Cancer Inst* 16:569-576
88. Navas–Palacios JJ (1983) The fibromatoses. An ultrastructural study of 31 cases. *Path Res Pract* 176:158-175
89. Naylor EW, Gardner EJ, Richards RC (1979) Desmoid tumors and mesenteric fibromatosis in Gardner’s syndrome. *Arch Surg* 114:1181-1185

90. Ng TL, Gown AM, Barry TS (2005) Nuclear beta-catenin in mesenchymal tumors. *Mod Pathol* 18:68-74
91. Nichols GT, Ehrlich HE (1923) Desmoid tumors—a report of thirty one cases. *Arch Surg* 7:227-236
92. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT 3<sup>rd</sup> (2000) Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive Fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 88(7):1517-1523
93. Oren M (2003) Decision making by p53: life, death and cancer. *Cell Death Differ* 10:431-442
94. Pack GT, Ehrlich HE (1944) Neoplasms of the anterior abdominal wall with special consideration of desmoid tumors—experience with 391 cases and a collective review of the literature. *Int Abstr Surg* 79:177-198
95. Paget J (1856) Fibro-nucleated tumor of the abdomen of fourteen years' growth: removal. *Lancet* 1:625  
Zit. n: Musgrove JE, McDonald JR (1948) Extraabdominal desmoid tumors: their differential diagnosis and treatment. *Arch Pathol* 45:513-540
96. Pereyo NG, Heimer WL (1996) Extraabdominal desmoid tumor. *J Am Acad Dermatol* 34:352-356
97. Peterschulte G, Lickfeld T, Möslein G (2000) The desmoid problem. *Chirurg* 71(8): 904-911
98. Pfeiffer C (1904) Die Desmoide der Bauchdecke und ihre Prognose. *Beitr z klin Chir* 44:334-401  
Zit. n: Musgrove JE, McDonald JR (1948) Extraabdominal desmoid tumors: their differential diagnosis and treatment. *Arch Pathol* 45:513-540
99. Pignatti G, Barbanti-Brodano G, Ferrari D (2000) Extraabdominal desmoid tumor. A study of 83 cases. *Clin Orthop* 375:207-213
100. Pilz T, Pilgrim TB, Bisogno G (1999) Chemotherapy in fibromatosis of childhood and adolescence: results from the Cooperative soft tissue

- sarcoma study (CWS) and the Italian Cooperative study group (ICG-AIEOP). *Klin Padiatr* 211:291-295
101. Piza-Katzer H, Rhomberg M (2000) Extra-abdominal fibromatosis extra-abdominal desmoid. Review and personal experiences. *Chirurg* 71(8):904-11
  102. Plukker JT, van Oort I, Vermey A, Molenaar I, Hoekstra Hj, Panders AK (1995) Aggressive Fibromatosis (non familial desmoid tumour): therapeutic problems and the role of adjuvant radiotherapy. *Br J Surg* 82:510-514
  103. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, Hadju SI, Gaynor JJ, Brennan MF (1989) The desmoid tumor: not a benign disease. *Arch Surg* 124:191-196
  104. Procter H, Singh L, Baum M, Brinkley D (1987) Response of multicentric desmoid tumors to tamoxifen. *Br J Surg* 74(5):401
  105. Pulec JL (1993) Aggressive Fibromatosis (fibrosarcoma) of the facial nerve. *Ear Nose Throat J* 72(7):460-467,470-472
  106. Reitamo JJ, Häyry P, Nykyri E, Saxen E (1982) The desmoid tumour I. Incidence, sex-, age-and anatomical distribution in the Finnish population. *Am J Clin Pathol* 77:665-673
  107. Reitamo JJ, Scheinin TM, Havry P (1986) The desmoid syndrom. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 151:230-237
  108. Rock MG, Pritchard DJ, Reiman HM, Soule EH, Brewster RC (1984) Extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg Am* 66A:1369-1374
  109. Sängner M (1884) Über desmoide Geschwülste der Bauchwand und deren Operation unter Resektion des Peritoneum parietale: *Arch Gynäk* 24:1  
Zit. n: Nichols RW (1923) Desmoid tumors: a report of thirty one cases. *Arch Surg* 7: 227-236
  110. Sahn EE, Cook WJ, Gross RH, Garen PD, Pai GS (1993) Musculoaponeurotic Fibromatosis in a child with idiopathic multicentric osteolysis. *Pediatric Dermatol* 10(1):49-53
  111. Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, Tanaka K, Matsuda S, Tamiya S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M (2002) Possible association between higher

- beta-catenin mRNA expression and mutated beta-catenin in sporadic desmoid tumors: real-time semiquantitative assay by TaqMan polymerase chain reaction. *Lab Invest* 82(1):97-103
112. Schirren CG, Schirren H, Gyzicki-Nienhaus B, Kind P (1993) Extra-abdominal fibromatosis. An immunohistochemical analysis. *Hautarzt* 44(12):789-794
113. Serpell JW, Tang HS, Donovan M (1999) Factors predicting local recurrence of desmoid tumours including proliferating cell nuclear antigen. *Aust N Z J Surg* 69:782-789
114. Shepherd JA (1958) Familial Polyposis of the colon with associated connective tissue tumors. *J Royal College Surgeons* 4:31-38
115. Shiffman MA (1962) Familial Multiple Polyposis associated with soft-tissue and hard-tissue tumors. *JAMA* 179:514-522
116. Shin KS, Lee YH, Lew JD (1986) Aggressive Fibromatosis arising in the temporal muscle. *Yonsei Med J* 27:155-158
117. Shitoh K, Konishi F, Iijima T, Ohdaira T, Sakai K, Kanazawa K, Miyaki M (1999) A novel case of sporadic desmoid tumour with mutation of the beta catenin gene. *J Clin Pathol* 52(9):695-696
118. Shpitz B, Siegal A, Witz M, Kaufman W (1985) Desmoid tumor – review and follow-up of ten cases. *J Surg Oncol* 28:67-71
119. Skapec SX, Hawk BJ, Hoffer FA (1998) Combination chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of progressive desmoid tumor in children. *J Clin Oncol* 16:3021-3027
120. Slaughter DP, Southwick HP, Smejkal W (1953) “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 6:963-968
121. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, Spiro IJ, Springfield DS, Gebhardt MC (1998) Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:637-645
122. Sportiello DJ, Hoogerland DL (1991) A recurrent pelvic desmoid tumor successfully treated with tamoxifen. *Cancer* 67:1443-1446
123. Stein R (1977) Chemotherapeutic response in fibromatosis of the neck. *J Pediatr* 90:482-483

124. Sugiura I (1976) Desmoplastic fibroma. *J Bone Joint Surg* 58A:126-129
125. Sweis IE, McHenry CR, Jordan RB (1993) Limb- and life-threatening desmoid tumor of the neck. *Plast Reconstr Surg* 92(2):335-339
126. Takeshima Y, Nakayori F, Nakano T, Shimizu K, Yamashita Y, Toge T, Inai K (2001) Extra-abdominal desmoid tumor presenting as an intrathoracic tumor: case report and literature review. *Pathol Int* 51(10):824-828
127. Tejpar S, Nollet F, Li C (1999) Predominance of the beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogen* 18:6615-6620
128. Thomas C (2001) *Histopathologie*, Schattauer, Stuttgart, New York
129. Thomas S, Datta-Gupta S, Kapur BM (1990) Treatment of recurrent desmoid tumours with tamoxifen. *Aust NZ J Surg* 60:919-921
130. Tolg C, Poon R, Fodde R, Turley EA, Alman BA (2003) Genetic deletion of hyaluronan-mediated motility (Rhamm) attenuates the formation of aggressive Fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene* 9:22(44):6873-6882
131. Tsukada K, Church JM, Jagelman DJ, Fazio VW, Mc Gannon E, George CR, Schroeder T, Lavery I, Oakley J (1992) Noncytotoxic therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 35(1):29-33
132. Waddell WR, Kirsch WM (1991) Testolactone, sulindac, warfarin, and vitamin K1 for unresectable desmoid tumors. *Am J Surg* 161:416-421
133. Weber BP, Kempf HG, Lenz M, Gartner HV (1991) Diagnostik und Therapie der aggressiven Fibromatose im Kopf-Hals-Bereich. *Laryngorhinootologie* 70(7):367-374
134. Weinstein EC, Payne WS, Soule EH (1963) Surgical treatment of desmoid tumor of the chest wall. *J Thorac Cardiovasc Surg* 46:242-251
135. Weiss AJ, Lackman RD (1989) Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. *Cancer* 64:1192-1194
136. Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD (1999) Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 22:193-195

137. Wilcken N, Tattersall MHN (1991) Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* 68:1384-1388
138. Yokoyama R, Tsuneyoshi M, Enjoji M, Shinohara N, Masuda S (1989) Extra-abdominal desmoid tumors: correlations between histologic features and biologic behavior. *Surg Pathol* 2:29-42
139. Zlotecki RA, Scarborough MT, Morris CG, Berrey BH, Lind DS, Enneking WF, Marcus RB (2002) External beam radiotherapy for primary and adjuvant management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(1):177-181

## 6 ANHANG

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 2.1:** Geschlechterverteilung der 52 Patienten mit aggressiven Fibromatosen
- Abb. 2.2:** Altersverteilung bei 52 Patienten mit aggressiven Fibromatosen
- Abb. 3.1:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten
- Abb. 3.2:** Auftreten von ersten Rezidiven in Abhängigkeit vom Patientenalter bei der Erstdiagnose der aggressiven Fibromatosen
- Abb. 3.3:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Patientenalter.
- Abb. 3.4:** Verhältnis von Rezidivfreiheit und Rezidiventwicklung in den einzelnen Körperregionen
- Abb. 3.5:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung der Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.
- Abb. 3.6:** Verhältnis zwischen Rezidiventwicklung und Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser
- Abb. 3.7:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Rezidivauftritts in Abhängigkeit von der Tumorgöße.
- Abb. 3.8:** Rezidiventstehung in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

- Abb. 3.9:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Resektionsstatus
- Abb. 3.10:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidiven in Abhängigkeit vom Resektionsstatus
- Abb. 3.11:** Therapieerfolge bei adjuvant angewendeter Strahlentherapie
- Abb. 3.12:** Kaplan-Meier-Analyse zur Darstellung des Auftretens von Rezidive in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie im Sinne einer Radiatio
- Abb. 3.13:** Kaplan-Meier Analyse für 23 Patienten geordnet nach der Überexpression des  $\beta$ -catenin
- Abb. 3.14:** Kaplan-Meier Analyse für 23 Patienten geordnet nach der p53 Expression
- Abb. 3.15:** histologische Präparate



## 6.2 Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1.1:** Anatomische Verteilung von 329 Fällen von extraabdominellen Desmoiden nach Enziger und Weiss, 1995

**Tabelle 2.1:** Lokalisation der aggressiven Fibromatosen

**Tabelle 2.2:** Überblick über Anzahl und Therapiemaßnahmen bei Rezidiven

**Tabelle 2.3:** Überblick über die relevanten klinischen Parameter

**Tabelle 2.4:** Überblick über die verwendeten Antikörper, Quellen, Verdünnungen und Vorbehandlungen

**Tabelle 3.1:** Überblick über Anzahl und Häufigkeit der Rezidive in den verschiedenen Körperregionen

**Tabelle 4.1:** Zusammenfassung von Studien über die Behandlung mit Hormonen und anderen nicht-cytotoxischen Substanzen

**Tabelle 4.2:** Zusammenfassung von Studien über die Behandlung mit Testolacton

**Tabelle 4.3:** Zusammenfassung von Studien über NSAID-Therapie

### **6.3 Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Ausführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. W. Winkelmann danke ich für die Überlassung des interessanten Themas.

Herrn Prof. Dr. med. H. Bürger danke ich für die gute Zusammenarbeit mit dem Gerhard Domagk Institut für Pathologie, in welchem alle immunhistochemischen Untersuchungen stattfanden.

Herrn OA PD. Dr. med. C. Gebert danke ich für die freundliche Unterstützung und die Hilfe bei der Durchführung der statistischen Analyse.

Meinem Freund Dr. med. dent. M. Nienkemper danke ich für seine Unterstützung und sein Verständnis während der gesamten Arbeit.

Frau Dr. med. dent. B. Timte danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der Lösung von EDV-Problemen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir unermüdlich immer liebevoll zur Seite standen und mir das Studium und diese Promotion ermöglicht haben.

## **6.4 Lebenslauf**