

9 Lebenslauf

Name : Mehdi Haschemi-Schirazi

Geburtsdatum: 25.11.1967

Geburtsort: Bremerhaven

Familienstand: ledig

Mutter: Dr. med. Anna-Margaretha Haschemi-Schirazi

Vater: Mohammed Haschemi-Schirazi, Arzt für Urologie

Schullaufbahn: 1974 – 1978: Grundschule Rinteln
1978 – 1980: Orientierungsstufe Rinteln
1980 – 1987: Gymnasium Ernestinum Rinteln

Abschluss: allgemeine Hochschulreife, Gesamtnote 1,9

Ersatzdienst: 1987 - 1989: Deutsches Rotes Kreuz, Rinteln
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Medizinstudium: 1989-1996: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
November 1996: III. Staatsexamen, Gesamtnote 2,1

Praktisches Jahr: I. Tertial: Medizinische Abteilung II, Lukaskrankenhaus, Neuss
II. Tertial: Department of Surgery, Princess Margaret Hospital, Nassau, American University of the West-Indies
III. Tertial: Kinderklinik, Lukaskrankenhaus Neuss

Berufliche Laufbahn: Januar 1997 bis Juni 1998 Arzt im Praktikum (AiP),
seitdem Assistenzarzt in der Kinderklinik des
Lukaskrankenhauses in Neuss

138. Davies DR, Armstrong JG, Thakker N, Horner K, Guy SP, Clancy T, Sloan P, Blair V, Dodd C, Warnes TW, et al, 1995. Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *Am.J.Hum.Genet.* 57:1151-1158
139. Berk T, Cohen Z, McLeod RS, Stern HS, 1992. Management of mesenteric desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Can.J.Surg.* 35:393-395
140. Heiskanen I, Jarvinen HJ, 1996. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *Int.J.Colorectal.Dis.* 11:157-162
141. Easter D.W. and Halasz, N. A. Recent trends in management of desmoidtumors. *Ann.Surg.* 210, 765-769. 1989.

- patients with familial adenomatous polyposis. *Dis.Colon Rectum* 35:1170-1173
129. Bülow S, Alm T, Fausa O, Hultcrantz R, Jarvinen H, Vasen H, 1995. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. DAF Project Group. *Int.J.Colorectal.Dis.* 10:43-46
130. Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK, 1992. Rectal polyposis as a guide to duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *J.R.Soc.Med.* 85:77-79
131. Richards RC, Rogers SW, Gardner EJ, 1981. Spontaneous mesenteric fibromatosis in Gardner's syndrome. *Cancer* 47:597-601
132. Khorsand J, Karakousis CP, 1985. Desmoid tumors and their management. *Am.J.Surg.* 149:215-218
133. Jarvinen HJ, 1987. Desmoid disease as a part of familial adenomatous polyposis coli. *Acta Chir.Scand.* 153:379-383
134. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E, 1990. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis.Colon Rectum* 33:639-642
135. Griffioen G, Bus PJ, Vasen HF, Verspaget HW, Lamers CB, 1998. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. *Scand.J.Gastroenterol.Suppl.* 225:
136. Romania A, Zakov ZN, McGannon E, Schroeder T, Heyen F, Jagelman DG, 1989. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. *Ophthalmology.* 96:879-884
137. Ruhswurm I, Zehetmayer M, Dejaco C, Wolf B, Karner HJ, 1998. Ophthalmic and genetic screening in pedigrees with familial adenomatous polyposis. *Am.J.Ophthalmol.* 125:680-686

adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group [see comments]. *Br.J.Surg* 79:1372-1375

120. Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, Nugent KP, Phillips RK, Costello C, DeCosse JJ, 1994. Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *J.Clin Pathol.* 47:709-710
121. Phillips, R. K., Spigelman, A. D., and Thomson, J. P. Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes. London: Edward Arnolds . 1994. (GENERIC)
Ref Type: Generic
122. Utsunomiya, J. and Iwama, T. Adenomatosis coli in Japan. In: Winawer S., Schottenfeld D., Sherlock P., eds. *Colorectal Cancer: Prevention, Epidemiology and Screening*. New York: Raven Press . 1980. (GENERIC)
Ref Type: Generic
123. Bülow, S. Clinical features of familial polyposis coli. Results of the Danish Polyposis Register. *Dis.Colon Rectum* 29, 102-107. 1986.
124. Rustin RB, Jagelman DG, McGannon E, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL, 1990. Spontaneous mutation in familial adenomatous polyposis. *Dis.Colon Rectum* 33:52-55
125. Bülow, S. The incidence and prevalence of polyposis coli in Denmark. *Scan.J.Med.* 14, 67-74. 1986.
126. Familial polyposis coli. Family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment. Baltimore: John Hopkins University Press . 1975.
127. Alm T, Licznarski G, 1971. [Hereditary colonic polyps in Sweden]. *Nord.Med* 85:942
128. Church JM, McGannon E, Hull BS, Sivak MV, van SR, Jagelman DG, Fazio VW, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, 1992. Gastroduodenal polyps in

111. Waddell WR, Gerner RE, Reich MP, 1983. Nonsteroid antiinflammatory drugs and tamoxifen for desmoid tumors and carcinoma of the stomach. *J.Surg.Oncol.* 22:197-211
112. Lynch HT, Fitzgibbons R, Chong S, Cavalieri J, Lynch J, Wallace F, Patel 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
113. Hamilton L, Blackstein M, Berk T, McLeod RS, Gallinger S, Madlensky L, Cohen Z, 1996. Chemotherapy for desmoid tumours in association with familial adenomatous polyposis: a report of three cases. *Can.J.Surg.* 39:247-252
114. Schnitzler M, Cohen Z, Blackstein M, Berk T, Gallinger S, Madlensky L, McLeod R, 1997. Chemotherapy for desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *Dis.Colon Rectum* 40:798-801
115. Hayry P, Reitamo JJ, Vihko R, Janne O, Scheinin TM, Totterman S, Ahonen J, Norio R, Alanko A, 1982. The desmoid tumor. III. A biochemical and genetic analysis. *Am.J.Clin.Pathol.* 77:681-685
116. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, Krush AJ, Offerhaus GJ, Booker SV, Kerr MC, Hamilton SR, 1994. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut* 35:377-381
117. Bülow C, Bülow S, 1997. Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? The Leeds Castle Polyposis Group. *Int.J.Colorectal.Dis.* 12:240-242
118. De CJ, Bülow S, Neale K, Jarvinen H, Alm T, Hultcrantz R, Moesgaard F, Costello C, 1992. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group [see comments]. *Br.J.Surg* 79:1372-1375
119. De CJ, Bülow S, Neale K, Jarvinen H, Alm T, Hultcrantz R, Moesgaard F, Costello C, 1992. Rectal cancer risk in patients treated for familial

102. Jarvinen HJ, 1987. Desmoid disease as a part of familial adenomatous polyposis coli. *Acta Chir.Scand.* 153:379-383
103. Lim CL, Walker MJ, Mehta RR, Das GT, 1986. Estrogen and antiestrogen binding sites in desmoid tumors. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.* 22:583-587
104. Brooks MD, Ebbs SR, Colletta AA, Baum M, 1992. Desmoid tumours treated with triphenylethylenes. *Eur.J.Cancer* 28A:1014-1018
105. Tsukada K, Church JM, Jagelman DG, Fazio VW, McGannon E, George CR, Schroeder T, Lavery I, Oakley J, 1992. Noncytotoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis.Colon Rectum* 35:29-33
106. Kadmon M, Moslein G, Buhr HJ, Herfarth C, 1995. [Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). Clinical and therapeutic observations from the Heidelberg polyposis register] Desmoide bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP). Klinische und therapeutische Beobachtungen des Heidelberger Polyposis-Registers. *Chirurg.* 66:997-1005
107. Waddell WR, 1975. Treatment of intra-abdominal and abdominal wall desmoid tumors with drugs that affect the metabolism of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate. *Ann.Surg.* 181:299-302
108. Tonelli F, Valanzano R, Brandi ML, 1994. Pharmacologic treatment of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: results of an in vitro study. *Surgery* 115:473-479
109. Belliveau P, Graham AM, 1984. Mesenteric desmoid tumor in Gardner's syndrome treated by sulindac. *Dis.Colon Rectum* 27:53-54
110. Klein WA, Miller HH, Anderson M, DeCosse JJ, 1987. The use of indomethacin, sulindac, and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis. *Cancer* 60:2863-2868

93. Pritchard DJ, Nascimento AG, Petersen IA, 1996. Local control of extra-abdominal desmoid tumors. *J.Bone Joint Surg.Am.* 78:848-854
94. Heiskanen I, Jarvinen HJ, 1996. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *Int.J.Colorectal.Dis.* 11:157-162
95. Goy BW, Lee SP, Eilber F, Dorey F, Eckardt J, Fu YS, Juillard GJ, Selch MT, 1997. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 39:659-665
96. Assad WA, Nori D, Hilaris BS, Shiu MH, Hajdu SI, 1986. Role of brachytherapy in the management of desmoid tumors. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 12:901-906
97. Miralbell R, Suit HD, Mankin HJ, Zuckerberg LR, Stracher MA, Rosenberg AE, 1990. Fibromatoses: from postsurgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 18:535-540
98. Gunderson LL, Nagorney DM, McIlrath DC, Fieck JM, Wieand HS, Martinez A, Pritchard DJ, Sim F, Martenson JA, Edmonson JH, et al, 1993. External beam and intraoperative electron irradiation for locally advanced soft tissue sarcomas. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 25:647-656
99. Sherman NE, Romsdahl M, Evans H, Zagars G, Oswald MJ, 1990. Desmoid tumors: a 20-year radiotherapy experience. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 19:37-40
100. Plukker JT, van-Oort I, Vermey A, Molenaar I, Hoekstra HJ, Panders AK, Dolsma WV, Koops HS, 1995. Aggressive fibromatosis (non-familial desmoid tumour): therapeutic problems and the role of adjuvant radiotherapy. *Br.J.Surg.* 82:510-514
101. Vuylsteke P, Keus R, van DJ, 1991. Desmoid tumours of the abdominal wall. *Neth.J.Surg.* 43:117-120

83. Magid D, Fishman EK, Wharam-MD J, Siegelman SS, 1988. Musculoskeletal desmoid tumors: CT assessment during therapy. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 12:222-226
84. Einstein DM, Tagliabue JR, Desai RK, 1991. Abdominal desmoids: CT findings in 25 patients. *AJR.Am.J.Roentgenol.* 157:275-279
85. Brooks AP, Reznick RH, Nugent K, Farmer KC, Thomson JP, Phillips RK, 1994. CT appearances of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis: further observations. *Clin.Radiol.* 49:601-607
86. Sundaram M, Duffrin H, McGuire MH, Vas W, 1988. Synchronous multicentric desmoid tumors (aggressive fibromatosis) of the extremities. *Skeletal.Radiol.* 17:16-19
87. Kransdorf MJ, Jelinek JS, Moser-RP J, Utz JA, Hudson TM, Neal J, Berrey BH, 1990. Magnetic resonance appearance of fibromatosis. A report of 14 cases and review of the literature. *Skeletal.Radiol.* 19:495-499
88. Healy JC, Reznick RH, Clark SK, Phillips RK, Armstrong P, 1997. MR appearances of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *AJR.Am.J.Roentgenol.* 169:465-472
89. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, Hajdu SI, Gaynor JJ, Brennan MF, 1989. The desmoid tumor. Not a benign disease. *Arch.Surg.* 124:191-196
90. Kiel KD, Suit HD, 1984. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Cancer* 54:2051-2055
91. Batsakis JG, Raslan W, 1994. Extra-abdominal desmoid fibromatosis. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 103:331-334
92. Faulkner LB, Hajdu SI, Kher U, La QM, Exelby PR, Heller G, Wollner N, 1995. Pediatric desmoid tumor: retrospective analysis of 63 cases. *J.Clin.Oncol.* 13:2813-2818

73. Rodriguez BM, Mahoney MC, Karakousis CP, Petrelli NJ, 1994. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 74:1270-1274
74. Jones IT, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL, McGannon E, 1986. Desmoid tumors in familial polyposis coli. *Ann.Surg.* 204:94-97
75. Enzinger, F. M. *Soft Tissue Tumors*. Weiss, S. CV Mosby, St.Louis (2nd ed) , 201-222. 1988.
76. Lowy M, Lejeune F, Heimann R, Achten G, 1981. [Desmoid tumor - transformation into fibrosarcoma (author's transl)] Fibrome desmoide - transformation en fibrosarcome. *Dermatologica* 163:125-136
77. Soule, E. H. Fibrosarcoma arising in an extraabdominal desmoid tumor: report of a case. *Mayo Clin Proc* 37, 443-445. 1962
78. Lotfi AM, Dozois RR, Gordon H, Hruska LS, Weiland LH, Carryer PW, Hurt RD, 1989. Mesenteric fibromatosis complicating familial adenomatous polyposis: predisposing factors and results of treatment. *Int.J.Colorectal.Dis.* 4:30-36
79. Yeh HC, Rabinowitz JG, Rosenblum M, 1982. Complementary role of CT and ultrasonography in the diagnosis of desmoid tumor of abdominal wall. *Comput.Radiol.* 6:275-280
80. Baron RL, Lee JK, 1981. Mesenteric desmoid tumors: sonographic and computed-tomographic appearance. *Radiology* 140:777-779
81. Mantello MT, Haller JO, Marquis JR, 1989. Sonography of abdominal desmoid tumors in adolescents. *J.Ultrasound.Med.* 8:467-470
82. Clark SK, Phillips RK, 1996. Desmoids in familial adenomatous polyposis [see comments]. *Br.J.Surg.* 83:1494-1504

64. Okamoto M, Sato C, Kohno Y, Mori T, Iwama T, Tonomura A, Miki Y, Utsunomiya J, Nakamura Y, White R, et al, 1990. Molecular nature of chromosome 5q loss in colorectal tumors and desmoids from patients with familial adenomatous polyposis. *Hum.Genet.* 85:595-599
65. Miyaki M, Konishi M, Kikuchi YR, Enomoto M, Tanaka K, Takahashi H, Muraoka M, Mori T, Konishi F, Iwama T, 1993. Coexistence of somatic and germ-line mutations of APC gene in desmoid tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res.* 53:5079-5082
66. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P, 1986. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am.J.Surg.* 151:230-237
67. Richards RC, Rogers SW, Gardner EJ, 1981. Spontaneous mesenteric fibromatosis in Gardner's syndrome. *Cancer* 47:597-601
68. Harvey JC, Quan SH, Fortner JG, 1979. Gardner's syndrome complicated by mesenteric desmoid tumors. *Surgery* 85:475-477
69. Clark SK, Smith TG, Katz DE, Reznick RH, Phillips RK, 1998. Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis. *Br.J.Surg.* 85:970-973
70. Church, J. M. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Sem.Colon Rectal Surg* 1, 29-32. 1995.
71. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P, 1986. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am.J.Surg.* 151:230-237
72. 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

associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum.Mol.Genet.* 4:337-340

55. Belchetz LA, Berk T, Bapat BV, Cohen Z, Gallinger S, 1996. Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis.Colon Rectum* 39:384-387
56. Sanabria JR, Croxford R, Berk TC, Cohen Z, Bapat BV, Gallinger S, 1996. Familial segregation in the occurrence and severity of periampullary neoplasms in familial adenomatous polyposis. *Am.J.Surg.* 171:136-140
57. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK, 1996. Risk of extracolonic cancer in familial adenomatous polyposis. *Br.J.Surg.* 83:1121-1122
58. Penna C, Tiret E, Parc R, Sfairi A, Kartheuser A, Hannoun L, Nordlinger B, 1993. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg.Gynecol.Obstet.* 177:263-268
59. Nikitin AM, Chubarov II, Obukhov VK, Iakushin AV, 1991. [The therapeutic procedure for desmoids in patients with diffuse polyposis of the large intestine]
Vopr.Onkol. 37:1098-1102
60. Hayry P, Reitamo JJ, Totterman S, Hopfner HD, Sivula A, 1982. The desmoid tumor. II. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior. *Am.J.Clin.Pathol.* 77:674-680
61. Heiskanen I, Jarvinen HJ, 1996. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *Int.J.Colorectal.Dis.* 11:157-162
62. McAdam WA, Goligher JC, 1970. The occurrence of desmoids in patients with familial polyposis coli. *Br.J.Surg.* 57:618-631
63. Reitamo JJ, 1983. The desmoid tumor. IV. Choice of treatment, results, and complications. *Arch.Surg.* 118:1318-1322

to the human homolog of the *Drosophila* discs large tumor suppressor protein [see comments]. *Science* 272:1020-1023

47. Berk T, Cohen Z, McLeod RS, Cullen JB, 1987. Surveillance in relatives of patients with adenomatous polyposis. *Semin.Surg.Oncol.* 3:105-108
48. Tamura K, Yamamoto Y, Saeki Y, Furuyama J, Utsunomiya J, 1993. Simple, rapid, and accurate determination of deletion mutations by automated DNA sequencing of heteroduplex fragments of the adenomatous polyposis coli (APC) gene generated by PCR amplification. *Hum.Mutat.* 2:478-484
49. Dozois RR, Kelly KA, Welling DR, Gordon H, Beart-RW J, Wolff BG, Pemberton JH, Ilstrup DM, 1989. Ileal pouch-anal anastomosis: comparison of results in familial adenomatous polyposis and chronic ulcerative colitis [see comments]. *Ann.Surg.* 210:268-271
50. Kartheuser AH, Parc R, Penna CP, Tiret E, Frileux P, Hannoun L, Nordlinger B, Loygue J, 1996. Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten-year experience. *Surgery* 119:615-623
51. Penna C, Tiret E, Parc R, Sfairi A, Kartheuser A, Hannoun L, Nordlinger B, 1993. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg.Gynecol.Obstet.* 177:263-268
52. Nugent KP, Phillips RK, 1992. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br.J.Surg.* 79:1204-1206
53. Nugent KP, Phillips RK, 1992. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br.J.Surg.* 79:1204-1206
54. Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Boker T, Augustin A, Kadmon M, Moslein G, Thomas G, et al, 1995. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE)

38. Dobbie Z, Spycher M, Hurliman R, Ammann R, Ammann T, Roth J, Muller A, Muller H, Scott RJ, 1994. Mutational analysis of the first 14 exons of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Eur.J.Cancer* 30A:1709-1713
39. Varesco L, Gismondi V, Presciuttini S, Groden J, Spirio L, Sala P, Rossetti C, De BL, Bafico A, Heouaine A, et a, 1994. Mutation in a splice-donor site of the APC gene in a family with polyposis and late age of colonic cancer death. *Hum.Genet.* 93:281-286
40. Curia MC, Esposito DL, Aceto G, Palmirotta R, Crognale S, Valanzano R, Ficari F, Tonelli F, Battista P, Mariani CR, Cama A, 1998. Transcript dosage effect in familial adenomatous polyposis: model offered by two kindreds with exon 9 APC gene mutations. *Hum.Mutat.* 11:197-201
41. Friedl W, Meuschel S, Caspari R, Lamberti C, Krieger S, Sengteller M, Propping P, 1996. Attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the 3' part of the APC gene. A clue for understanding the function of the APC protein. *Hum.Genet.* 97:579-584
42. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B, et a, 1995. The molecular basis of Turcot's syndrome [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 332:839-847
43. Su LK, Johnson KA, Smith KJ, Hill DE, Vogelstein B, Kinzler KW, 1993. Association between wild type and mutant APC gene products. *Cancer Res.* 53:2728-2731
44. Polakis P, 1995. Mutations in the APC gene and their implications for protein structure and function. *Curr.Opin.Genet.Dev.* 5:66-71
45. Bullions LC, Levine AJ, 1998. The role of beta-catenin in cell adhesion, signal transduction, and cancer. *Curr.Opin.Oncol.* 10:81-87
46. Matsumine A, Ogai A, Senda T, Okumura N, Satoh K, Baeg GH, Kawahara T, Kobayashi S, Okada M, Toyoshima K, Akiyama T, 1996. Binding of APC

30. Bala S, Kraus C, Wijnen J, Meera KP, Ballhausen WG, 1996. Multiple products in the protein truncation test due to alternative splicing in the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Hum.Genet.* 98:528-533
31. Knudson-AG J, 1985. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res.* 45:1437-1443
32. Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM, Booker SV, Kerr M, Tong LL, Hamilton SR, 1994. Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology* 106:1542-1547
33. Olschwang S, Tiret A, Laurent PP, Muleris M, Parc R, Thomas G, 1993. Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell* 75:959-968
34. Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, Baba S, Sasazuki T, Nakamura Y, 1992. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res.* 52:4055-4057
35. Gayther SA, Wells D, SenGupta SB, Chapman P, Neale K, Tsioupra K, Delhanty JD, 1994. Regionally clustered APC mutations are associated with a severe phenotype and occur at a high frequency in new mutation cases of adenomatous polyposis coli. *Hum.Mol.Genet.* 3:53-56
36. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, Gelbert L, Thliveris A, Carlson M, Otterud B, et a, 1993. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 75:951-957
37. Olschwang S, Laurent PP, Groden J, White R, Thomas G, 1993. Germ-line mutations in the first 14 exons of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Am.J.Hum.Genet.* 52:273-279

20. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, Krush AJ, Offerhaus GJ, Booker SV, Kerr MC, Hamilton SR, 1994. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut* 35:377-381
21. Shiffman M.A. Familial multiple polyposis associated with soft-tissue and hard-tissue tumors. *JAMA* 179, 514-522. 1962.
22. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL, 1988. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N.Engl.J.Med.* 319:525-532
23. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M, et a, 1991. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 66:589-600
24. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, Preisinger AC, Hedge P, McKechnie D, et a, 1991. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 253:661-665
25. Beroud C, Soussi T, 1996. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic.Acids.Res.* 24:121-124
26. Nagase H, Nakamura Y, 1993. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum.Mutat.* 2:425-434
27. Miyaki M, Tanaka K, Kikuchi YR, Muraoka M, Konishi M, 1995. Familial polyposis: recent advances. *Crit.Rev.Oncol.Hematol.* 19:1-31
28. Nakamura Y, 1993. The role of the adenomatous polyposis coli (APC) gene in human cancers. *Adv.Cancer Res.* 62:65-87
29. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW, 1993. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 329:1982-1987

10. Blair NP, Trempe CL, 1980. Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. *Am.J.Ophthalmol.* 90:661-667
11. Camiel MR, Mule JE, Alexander LL, Benninghoff DL, 1968. Association of thyroid carcinoma with Gardner's syndrome in siblings. *N.Engl.J.Med.* 278:1056-1058
12. McAdam WA, Goligher JC, 1970. The occurrence of desmoids in patients with familial polyposis coli. *Br.J.Surg.* 57:618-631
13. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E, 1990. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis.Colon Rectum* 33:639-642
14. Enzinger FM, Shiraki M, 1967. Musculo-aponeurotic fibromatosis of the shoulder girdle (extra-abdominal desmoid). Analysis of thirty cases followed up for ten or more years. *Cancer* 20:1131-1140
15. Reitamo JJ, Hayry P, Nykyri E, Saxen E, 1982. The desmoid tumor. I Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population. *Am.J.Clin.Pathol.* 77:665-673
16. Müller, J. Über den feinern Bau und die Foramen der krankhaften Geschwulste. In Reimer G., Lieferung P.eds.Berlin , 60-60. 1838
17. Macfarlane, J. Clinical Reports on the surgical Practice of The Glasgow Royal Infirmary. Glasgow: D.Robertson (ed) , 63-66. 1832.
18. Nichols, R. N. Desmoid tumors: A report of 31 cases. *Arch.Surg.* 7, 227-236. 1923.
19. Rodriguez BM, Mahoney MC, Karakousis CP, Petrelli NJ, 1994. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 74:1270-1274

8 Literaturverzeichnis

1. Jarvinen HJ, Husa A, Aukee S, Laitinen S, Matikainen M, Havia T, 1984. Finnish registry for familial adenomatosis coli. *Scand.J.Gastroenterol.* 19:941-946
2. Reed, T. E. and Neel, J. V. A genetic study of multiple polyposis of the colon (with an appendix deriving a method of estimating relative fitness). *Am.J.Hum.Genet.* 7, 236-263. 1955.
3. Luschka, H. Über polypöse Vegetationen der gesamten Dickdarmschleimhaut. *Arch.Path.Anat.Phys.Klin.Med.* 20, 133-142. 1861.
4. Lockhart-Mummery P. Cancer and heredity. *Lancet* 1, 427-429. 1925.
5. Cockayne E.A. Heredity in relation to cancer. *Cancer Rev.* 337-347. 1927.
6. Gardner, E. J. A. A genetic and clinical study of intestinal polyposis: A predisposing factor for carcinoma of the colon and the rectum. *Am.J.Hum.Genet.* 3, 167-176. 1951
7. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA, Rider SH, Scambler P, et a, 1987. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 328:614-616
8. Nakamura Y, Lathrop M, Leppert M, Dobbs M, Wasmuth J, Wolff E, Carlson M, Fujimoto E, Krapcho K, Sears T, et a, 1988. Localization of the genetic defect in familial adenomatous polyposis within a small region of chromosome 5. *Am.J.Hum.Genet.* 43:638-644
9. Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, Petras RE, Sivak MV, McGannon E, 1987. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut* 28:306-314

bzw. extraabdominal zu beobachten. Weiterhin hing eine Lokalisation nur intraabdominal mit einem schlechteren klinischen Verlauf als bei extraabdominalem Tumorsitz oder Tumorlokalisierung in der Bauchwand zusammen.

Ein statistischer Zusammenhang mit einem schlechteren Desmoidverlauf konnte für das Vorhandensein von Zahnanomalien (grenzwertig signifikant für den klinischen Verlauf: $p = 0,064$; signifikant erhöhte Anzahl von Desmoiden: $p = 0,015$), sowie einer einseitigen, nicht jedoch einer beidseitigen CHRPE gezeigt werden ($p = 0,016$).

Ohne Behandlung kam es signifikant häufiger zu schnellerem Desmoidwachstum als mit Behandlung ($p = 0,013$).

Die Durchführung einer Therapie, unabhängig davon welcher, war nach Analyse des kumulativen Überlebens nach Kaplan-Meier mit einer signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ($p = 0,011$).

Im Einzelnen war der klinische Verlauf statistisch signifikant besser für Fälle, in denen eine totale Exzision erfolgte, gegenüber Fällen, in denen sie nicht erfolgte ($p = 0,001$). Darüber hinaus liessen sich diesbezüglich auch höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten errechnen. Für alle übrigen Therapieverfahren ergaben sich jeweils schlechtere Verläufe.

Entgegen veröffentlichter Angaben mit deutlich höheren Rezidivraten für resezierte mesenteriale Desmoide gegenüber Abdominalwanddesmoiden ergaben sich in unserer Studie interessanterweise keine Unterschiede in der Prognose bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen nach durchgeführter kompletter Resektion.

Kolektomie statistisch signifikant 2 Jahre jünger waren, scheint dieser Tatsache in der Behandlung bereits Rechnung getragen worden zu sein.

Bei 80,5% der Frauen, die ein Kind geboren hatten, erfolgte bei einem Durchschnittsalter von 24 Jahren bei Geburt des ersten Kindes die Erstdiagnose nach der Geburt, bei weiteren 6,5% im gleichen Jahr. Diese Daten bestätigen die Vermutung über eine Triggerung der Desmoidentstehung durch Schwangerschaften. Vorangegangene Schwangerschaften hatten demgegenüber keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstumsverhalten oder die Anzahl späterer Desmoide. Weiterhin war die Anzahl der Desmoide pro Patient und Beobachtungszeitraum für Männer und Frauen gleich. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass der hormonelle Einfluss während einer Schwangerschaft bei disponierten Patientinnen die Entstehung eines Desmoidtumors fördert, nicht jedoch den Verlauf einer Desmoiderkrankung in Bezug auf das biologische Verhalten und möglicher Folgetumoren bestimmt.

Entsprechend früherer Veröffentlichungen über einen Zusammenhang zwischen operativen Traumata und der Entstehung von Desmoidtumoren liess sich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Kolektomie und Desmoidauftreten nachweisen. In 83,2% der Fälle wurde das erste Desmoid im Jahr der Durchführung der Kolektomie oder danach diagnostiziert. Dabei erfolgte die Desmoiddiagnose mit einem Abstand von durchschnittlich 2,5 Jahren auf die Kolektomie.

Aufschluss über das unterschiedliche Wachstumsverhalten der Desmoide ergab eine Analyse der Verläufe mit multiplen Desmoiden (n=97). Dabei war ein benigner Verlauf des ersten Desmoids hochsignifikant mit gutartigen Verläufen der nachfolgenden Desmoide verbunden ($p < 0,01$).

Ein grösserer zeitlicher Abstand zwischen dem Auftreten des ersten und des zweiten Desmoids war mit signifikant günstigeren klinischen Verläufen des ersten Desmoids verbunden ($p = 0,032$), wobei die Untersuchung der Mortalität zeigte, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich abhängig vom klinischen Verlauf des *ersten* Desmoids war. Nachfolgedesmoide hatten überzufällig häufig eine dem vorangehenden Desmoid entsprechende Lokalisation.

Die Lokalisation des ersten Desmoids hatte bei den 320 Patienten mit vollständigen Angaben einen hochsignifikanten Einfluss auf dessen klinischen Verlauf ($p = 0,001$). Der schlechteste Verlauf war bei Sitz gleichzeitig in Bauchwand und intraabdominal

7 Zusammenfassung

22 internationale FAP Register nahmen im Rahmen einer von der Leeds Castle Polyposis Group initiierten Studie zur Untersuchung des klinischen Verlaufs von Desmoiden teil. Zur Auswertung gelangten, in dieser Anzahl erstmalig, die medizinischen Daten von 369 FAP-Patienten mit Desmoiden.

Zur Erhebung und elektronischen Datenverarbeitung diente ein Fragebogen, der detailliert über Eckpunkte sowohl der Polyposis als auch der Desmoiderkrankung Auskunft gab.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows 7.2.5[®]. Für alle statistischen Untersuchungen galt, dass eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0,05$) als signifikant und von 1% ($p < 0,01$) als hochsignifikant angesehen wurde.

Die Bedeutung der Desmoidtumore für die Prognose der FAP spiegelt sich in der Mortalitätsstatistik wider. In 42,5% der letalen Verläufe stellten desmoidassoziierte Erkrankungen die Todesursache dar. Bezüglich der übrigen dokumentierten Todesursachen bestand im Chi-Quadrat-Test für Karzinome des oberen Magen-Darm-Traktes (GIT) ein statistisch signifikanter Geschlechtsunterschied ($p = 0,019$).

Das Durchschnittsalter bei Todeseintritt war für die 72 Patienten mit Angaben hierzu 40,4 Jahre. Zwischen Desmoiddiagnose und Todeseintritt vergingen im Mittel, unabhängig von der durchgeführten Therapie 8,3 Jahre.

Bei schnellem Wachstum des ersten Desmoids waren weniger als 10% der noch erfassten Patienten nach der maximalen Beobachtungsdauer von 120 Monaten am Leben. Dieser Anteil betrug bei klinischen Verläufen mit Wachstumskonstanz, Remission oder langsamem Wachstum zwischen 70% und 90%. Diesbezüglich unterschieden sich Desmoidverläufe mit schnellem Wachstum hochsignifikant von allen anderen klinischen Verläufen ($p < 0,01$ im Log-rank-Test).

Bei Männern lag der Diagnosezeitpunkt für eine FAP mit durchschnittlich 29 Jahren signifikant über dem der Frauen mit 27 Jahren ($p = 0,038$).

Einen insgesamt verzögerten Krankheitsverlauf bei Männern bestätigten zwei weitere Beobachtungen. Dabei waren Männer signifikant älter bei Diagnose eines kolorektalen Karzinoms ($p = 0,030$), und extraintestinale Manifestationen, wie etwa Desmoide, traten durchschnittlich 2 Jahre später auf ($p = 0,040$). Da Frauen zum Zeitpunkt der

Die Durchführung einer Therapie, unabhängig davon welcher, war nach Analyse des kumulativen Überlebens nach Kaplan-Meier mit einer signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden.

Traditionell erfolgte als first-line Therapie die Resektion abdominaler und extraabdominaler Desmoidtumoren. Dabei wurden teilweise sehr hohe Rezidivraten beobachtet (20-80%) (Lotfi et al. 1989; Heiskanen, Jarvinen, 1996; Rodriguez et al. 1994).

In den letzten Jahren wurde ein chirurgisches Vorgehen kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse dieser Studie hingegen ergeben ein deutlich positiveres outcome für das operative Vorgehen.

Im Einzelnen war der klinische Verlauf statistisch signifikant besser für Fälle, in denen eine totale Exzision erfolgte, bzw. erfolgen konnte, gegenüber Fällen, in denen sie nicht erfolgte. Darüber hinaus liessen sich diesbezüglich auch höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten errechnen.

Entgegen veröffentlichter Angaben mit deutlich höheren Rezidivraten für resezierte mesenteriale Desmoide gegenüber Abdominalwanddesmoiden (Easter D.W., Halasz, 1989) ergaben sich in unserer Studie interessanterweise keine Unterschiede in der Prognose bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen nach durchgeführter kompletter Resektion.

Eine Erklärung für diese Ergebnisse könnte eine insgesamt vorsichtiger Indikationsstellung unter verbesserter Prüfung der Resektabilität in der vorliegenden Studienpopulation bieten.

Für alle übrigen Therapieverfahren ergaben sich jeweils schlechtere Verläufe.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Fallzahlen für die Anwendung von Radiatio und Kortikoiden mit 5 bzw. 1 zu gering waren, um eine Aussage zu treffen, und dass häufiger angegebene Behandlungen mit etwa Antiöstrogenen (65 Patienten), NSAID (44 Patienten) und Chemotherapeutika (19 Patienten) oft supportiv oder bei Versagen anderer Therapieverfahren eingesetzt wurden. Festzuhalten bleibt jedoch die deutliche Prognoseverbesserung bei durchführbarer totaler Exzision.

und dem klinischen Verlauf von Desmoiden, die möglicherweise ein zusätzliches Werkzeug zur Erfassung von Prädiktoren für den bislang unvorhersehbaren Verlauf von Desmoiden bieten könnten.

Einen statistisch verifizierbaren Unterschied in Bezug auf das klinische Verhalten eines Desmoids liess sich für das Vorhandensein anderer extraintestinale Manifestationen nicht etablieren.

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass in Fällen, in denen die Desmoiddiagnose der FAP-Diagnose vorausging, tendenziell schlechtere Verläufe gesehen wurden. Als Ursache kämen die spätere Diagnosestellung oder aber genetisch determinierte ausgeprägtere Desmoidverläufe mit früherem Beginn eine Rolle spielen.

Der klinische Verlauf, weiterhin allein bezüglich der Grössenentwicklung des Desmoidtumors, war signifikant schlechter bei intraabdominaler Lokalisation. Eine schlechtere chirurgische Zugänglichkeit und ein gehäuftes Auftreten fortgeschrittener Tumoren dürfte ausschlaggebend für diese Beobachtung sein.

6.6 Behandlung

Die Untersuchung der Mortalität. ergab, dass Desmoidtumoren mit 42,5% die mit Abstand häufigste Todesursache in der untersuchten Studiengruppe darstellten. Damit ergab sich ein höherer Anteil als nach bisherigen Untersuchungen anzunehmen war. Eine desmoidassozierte Mortalität von 18% ergab sich in einer vergleichbaren Untersuchung mit 40 Patienten mit mesenterialen Desmoidtumoren (Berk et al. 1992).

Zwischen Desmoiddiagnose und Todeseintritt vergingen im Mittel, unabhängig von der durchgeführten Therapie 8,3 Jahre.

In 83% erfolgte eine Therapie, dabei dominierten chirurgische Interventionen, als totale (40%) oder partielle (24%) Exzision angegeben, gegenüber medikamentöser Therapie, darunter vor allem mit Antiöstrogenen oder NSAID (20%/13%).

Ein zunehmend konservativ orientiertes Vorgehen war bei Folgedesmoiden zu beobachten.

Ohne Behandlung kam es signifikant häufiger zu schnellerem Desmoidwachstum als mit Behandlung.

Ein statistischer Zusammenhang mit einem schlechteren Desmoidverlauf konnte für das Vorhandensein von Zahnanomalien, sowie einer einseitigen, nicht jedoch einer beidseitigen CHRPE gezeigt werden.

Es korrelierten in unserer Studie einseitige CHRPE signifikant mit schnellerem Desmoidtumorwachstum.

Die Häufigkeitsangaben für das Auftreten von CHRPE liegen in der vergleichenden Literatur bei etwa zwei Drittel.

Dabei wurden für betroffene Angehörige einer FAP-Familie Übereinstimmungen im CHRPE Status gefunden, und CHRPE konnten als kongenitaler phänotypischer Marker für die Entwicklung von Polypen identifiziert werden (Romania et al. 1989).

Eine Korrelation mit extraintestinalen Manifestationen konnte hingegen bislang noch nicht gezeigt werden.

Eine in unsere Richtung weisende Beobachtung machten Ruhswurm, Zehetmayer, et al., die neben dem prädiktiven Wert der Ophthalmoskopie für das Vorliegen einer FAP bei unklarem Genotyp, eine Assoziation zwischen einem positivem CHRPE Status und ernsteren Polyposis-Verläufen beschrieben (Ruhswurm et al. 1998). Bei Patienten unserer Studie mit nachgewiesenen Zahnanomalien, war der klinische Verlauf der Desmoidtumore signifikant schlechter und die Anzahl der aufgetretenen Desmoide signifikant höher.

Einer Studie von Davies, Armstrong et al. zufolge lassen sich in etwa 70% der Fälle Zahnanomalien nachweisen. Nach Genotypisierung zeigte sich, dass Familien mit 3' Mutationen des Codons 1444 signifikant mehr Zahnanomalien und darüber hinaus eine höhere Inzidenz an Desmoidtumoren aufwiesen (Davies et al. 1995).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Prognose einiger FAP-Merkmale mit dem Genotyp der FAP korreliert, und dass je nach Mutationsort innerhalb der unterschiedlichen extraabdominalen Merkmale Assoziationen bestehen.

Andererseits bleibt zu berücksichtigen, dass in diesem Zusammenhang eine Vielzahl von Merkmalen überprüft wurden, und die erwähnten Beziehungen auch zufälliger Natur sein könnten.

Eine endgültige Interpretation auf der Basis dieser Ergebnisse allein, ohne gezielte weitergehende Studien ist somit sicherlich nicht möglich. Es bieten sich jedoch Ansätze für die Evaluation von Assoziationen zwischen diesen extraintestinalen Manifestationen

In 69,1% der Fälle war der klinische Verlauf für das erste diagnostizierte Desmoid ohne Berücksichtigung des durchgeführten Therapieregimes mit Remission bis Wachstums Konstanz als vergleichsweise gutartig anzusehen.

Der entsprechende Verlauf für etwaige Folgedesmoids war mit 56,6% für das zweite Desmoid, bzw. 55,3% für das dritte Desmoid, insbesondere unter Berücksichtigung von naturgemäss kürzeren Beobachtungszeiten als prognostisch deutlich schlechter einzustufen.

Nachfolgedesmoids hatten überzufällig häufig eine dem vorangehenden Desmoid entsprechende Lokalisation.

Ein Vergleich der einzelnen Desmoids bei multiplem Auftreten zeigte insgesamt eine Prognoseverschlechterung für Nachfolgedesmoids.

In der Einzelbetrachtung konnten jedoch deutliche Zusammenhänge zwischen den klinischen Verläufen der einzelnen Desmoids gezeigt werden, wobei ein benigner Verlauf des ersten Desmoids hochsignifikant mit gutartigen Verläufen der nachfolgenden Desmoids korrelierte und umgekehrt.

Ein grösserer zeitlicher Abstand zwischen dem Auftreten des ersten und des zweiten Desmoids, war mit signifikant günstigeren klinischen Verläufen des ersten Desmoids verbunden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war deutlich abhängig vom klinischen Verlauf des ersten Desmoids.

Diese neuen Beobachtungen könnten den insgesamt benigneren Verlauf bestimmter Desmoidtumoren mit geringem Wachstums- und Neubildungspotential repräsentieren. Studien mit dem Ziel, Merkmale dieser Gruppe herauszuarbeiten und somit Desmoids mit weniger aggressivem biologischem Wachstumsverhalten zu identifizieren, wären für die zukünftige Entscheidung für oder wider eines chirurgischen Vorgehens, insbesondere im Hinblick auf die postulierte Desmoidwachstumstriggerung durch chirurgische Traumata, sehr wertvoll.

6.5 Einflussfaktoren für den klinischen Verlauf

Es wurden eine Reihe von möglichen Einflussfaktoren für den klinischen Verlauf von Desmoiden untersucht.

6.3 Geburten

Der Anteil der in der Studie erfassten Frauen war mit 61% höher als der der Männer, womit aktuellere Studien mit Angaben über das Geschlechterverhältnis bei Desmoidtumoren bestätigt werden konnten (Gurbuz et al. 1994; Lotfi et al. 1989).

Es ist zu vermuten, dass die weibliche Prädominanz in vergleichbaren Kohorten mit deutlich weniger erfassten Patienten mit 70-85% zu hoch eingeschätzt wurde (Bulow, 1986).

Bei 80,5% der Frauen, die ein Kind geboren hatten, erfolgte bei einem Durchschnittsalter von 24 Jahren bei Geburt des ersten Kindes, die Erstdiagnose nach der Geburt, bei weiteren 6,5% im gleichen Jahr. Diese Daten bestätigen die Vermutung über eine Triggerung der Desmoidentstehung durch Schwangerschaften.

Vorangegangene Schwangerschaften hatten demgegenüber keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstumsverhalten oder die Anzahl späterer Desmoide. Weiterhin war die Anzahl der Desmoide pro Patient und Beobachtungszeitraum für Männer und Frauen gleich. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass der hormonelle Einfluss während einer Schwangerschaft bei disponierten Patientinnen die Entstehung eines Desmoidtumors fördert, nicht jedoch den Verlauf einer Desmoiderkrankung in Bezug auf das biologische Verhalten und möglicher Folgetumoren bestimmt.

Das Durchschnittsalter bei Desmoiddiagnose betrug bei Männern 32 Jahre, bei Frauen 30 Jahre. Diese Zahlen unterstützen die bereits erwähnte Beobachtung eines insgesamt früher einsetzenden Krankheitsverlaufs bei Frauen.

6.4 Multiples Auftreten

73,2% der an der Studie teilnehmenden Patienten wiesen zum Erhebungszeitpunkt ein, immerhin 14,5% zwei und 11,7% drei oder mehr Desmoide auf.

Bei multiplen Desmoiden war das Durchschnittsalter für das erste Desmoid mit 26 Jahren deutlich niedriger.

Die Lokalisationsverteilung der Desmoide ergab einen Anteil von 35,8% in der Bauchwand und 60,7% im Mesenterium. Extraabdominale Desmoide waren mit 5,8% selten.

Durchaus entsprechende Verteilungsmuster finden sich in den Literaturangaben (Rodriguez et al. 1994).

Ein geschlechtsspezifisch signifikanter Unterschied ergab sich für die Häufigkeit des Auftretens in der Bauchwand lokalisierter Desmoide.

Mögliche Ursache des vermehrten Auftretens von Bauchwanddesmoiden bei Frauen könnten distensionsbedingte Veränderungen der Abdominalwand im Laufe der Schwangerschaft als traumatische Auslöser darstellen. Eine genauere histologische Untersuchung zur Klärung der Entstehungsmechanismen von Desmoiden bei Schwangeren könnte aufschlussreich sein.

Dies bedeutet eine weitgehende Bestätigung beziehungsweise Präzisierung der bisherigen Literaturangaben, die auf Untersuchungen mit wesentlich geringeren Fallzahlen beruhen. Dadurch werden Möglichkeiten einer exakteren Planung des klinischen Managements von Desmoidpatienten eröffnet, insbesondere in Bezug auf die zeitliche Abfolge von Screeningverfahren und der Ermittlung von Patienten mit besonderen Risikofaktoren.

Die Mortalität für Desmoidtumore war in unserer Studiengruppe mit 42,5% vergleichsweise hoch. Unter den 73 Patienten, die während des Erhebungszeitraums verstarben, spielten „andere Ursachen“ und Rektumkarzinome mit 23% beziehungsweise 13% eine untergeordnete Rolle. Mortalitätsstudien bei unselektierten FAP-Populationen zeigen mit einer Todesursachenrate von 11% für Desmoide (Arvanitis et al. 1990) ein davon deutlich abweichendes Verteilungsmuster. Es ist jedoch zu erwarten, dass mit verbesserter präventivchirurgischer Versorgung eine weitere Fokussierung auf Desmoidtumore und periampulläre Karzinome als lebensbegrenzende Erkrankungen im Rahmen der FAP erfolgen wird (Griffioen et al. 1998).

Die am häufigsten durchgeführten prophylaktischen Operationen unserer Studie zufolge waren in absteigender Reihenfolge die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose, dann die Proktokolektomie mit Anus praeter, dann die Kolektomie mit ileo-pouch-analer Anastomose, dann die Hemikolektomie. Eine aktualisierte Befragung bezüglich der Operationsmethoden dürfte einen interessanten Überblick über die Akzeptanz der neueren Verfahren geben.

6.2 Epidemiologische Gesichtspunkte der Desmoidtumore

Die Untersuchung der Familienanamnese für Desmoide ergab mit 38% positiven Fällen einen Anteil der zwischen den Werten der bereits angeführten Studie von Gurbuz et al. (Gurbuz et al. 1994) und anderen (Lotfi et al. 1989) lag.

Einige Autoren haben chirurgische Traumata als Auslösefaktoren für die Desmoidformation beschrieben (Reitamo et al. 1986; Richards et al. 1981).

Unsere Ergebnisse bestätigen diese Ansicht. Danach wurde in 71% der Fälle das erste Desmoid nach der Kolektomie diagnostiziert, Gurbuz et al. gaben in ihrer Studie eine Häufigkeit von 68% an (Gurbuz et al. 1994).

Dabei liess sich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Kolektomie und Desmoidauftreten nachweisen. Durchschnittlich zeigte sich unabhängig vom Geschlecht in Übereinstimmung mit vergleichbaren Literaturangaben (Khorsand, Karakousis, 1985; Jarvinen, 1987) ein Abstand von 2,5 Jahren.

Im Mittel vergingen 3 Jahre zwischen der Diagnosestellung der FAP und dem ersten Auftreten eines Desmoids. Mit dieser Präzisierung der bisherigen Daten dürfte eine Einschätzung des klinischen Verlaufs nach Kolektomie erleichtert werden, wobei bei der dokumentierten interindividuellen Variabilität eine patientenorientierte individuelle Nachsorge unerlässlich bleibt.

Die hauptsächliche Diagnosestellung der Desmoide erfolgte klinisch, durch bildgebende Verfahren, sowie schliesslich durch Laparotomie und histologisch. Dabei stieg der Anteil der klinischen Diagnosestellungen zusammen mit den bildgebenden Verfahren bei den Zweit- und Drittdesmoiden zuungunsten der histologischen Beurteilung.

Mit den dokumentierten Häufigkeiten für extrakolonische Manifestationen (angegeben für Männer/Frauen: Zahnanomalien 18/20%, CHRPE einseitig 7/3%, CHRPE beidseits 27/30%, Epidermoidzysten 35/35%, duodenale Adenome, 46/48%, andere Karzinome, 13/11%) ergaben sich keine signifikanten Unterschied für Frauen und Männer.

Es zeigte sich eine im Vergleich mit den Literaturangaben niedrigere Fallzahl insbesondere für CHRPE und duodenale Adenome.

Neuere Arbeiten lassen vermuten, dass duodenale Adenome etwa, bei eingehender Untersuchung, unter Einbeziehung auch makroskopisch unauffälliger Bereiche in die histologische Befundung, noch häufiger auftreten. In einer auf diese Fragestellung abgestimmten Untersuchung konnten Church, McGannon et. al. eine Prävalenz von 88% innerhalb einer nicht selektierten Gruppe von FAP-Patienten bestimmen. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine normal erscheinende Papilla Vateri in 50% der Fälle adenomatös verändert war (Church et al. 1992).

Bülow berichtet über eine Prävalenz für duodenale Adenome von 64% in einer Gruppe von 312 Patienten (Bulow et al. 1995).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte trotz der vergleichsweise niedrigeren Inzidenz zwischen dem Vorhandensein duodener Adenome und dem Entstehen kolorektaler Karzinome errechnet werden. Eine unterstützende Beobachtung für die konkordante Entwicklung duodener und rektaler Polyposis wurde bereits in einer Studie von Spigelman, Williams et. al. gemacht.

Dabei wurde eine Assoziation zwischen hochgradigen Stadien duodener Polyposis mit einer hohen Rate an rektalen Polypen gesehen (Spigelman et al. 1992).

Die häufigste Lokalisation für auftretende kolorektale Karzinome war das Rektum mit 41%, seltener betroffen waren das Sigmoid mit 24%, das Colon descendens mit 12%, das Colon ascendens mit 12%, das Colon transversum mit 6% und das Zaekum mit 5%.

Bei ansonsten ähnlicher Geschlechtsverteilung traten sigmoidale Karzinome signifikant häufiger bei Frauen auf als bei Männern.

Eine Untersuchung hinsichtlich der geschlechtsbezogenen Prävalenz von Karzinomen bestimmter Lokalisation bei FAP-Patienten käme als zukünftiges Untersuchungsobjekt in Betracht.

6 Diskussion

6.1 Epidemiologische Gesichtspunkte der FAP

Für 73% der Patienten konnte eine positive Familienanamnese für eine FAP nachgewiesen werden. Damit liegt der Anteil der als Spontanmutationen anzusehenden Fälle im Bereich der Literaturangaben mit Angaben von 20%-46% (Phillips et al. 1994; Utsunomiya, Iwama, 1980).

Darüber hinaus wiesen Patienten mit dem Verdacht auf eine FAP-Neumutation einen signifikant schlechteren Desmoidverlauf auf. Im Gegensatz zu Beobachtungen von Bülow (Bulow, 1986), der keine Unterschiede im klinischen Verlauf nachweisen konnte, wohl aber einen früheren Beginn der Erkrankung bei isolierten Fällen sah, zeigten Rustin, Jagelman et al. ebenfalls schwerere Krankheitsverläufe mit gehäufterem Auftreten von kolorektalen Karzinomen und einer erhöhten Rate an extrakolonischen Manifestationen unter den Patienten mit Spontanmutationen (Rustin et al. 1990).

Neben verspäteten Diagnosen bei nicht überwachten Patienten könnten Spontanmutationen möglicherweise bevorzugt Genorte betreffen, die Verläufe mit einem schwereren Krankheitsbild nach sich ziehen. Eine entsprechende Untersuchung wäre hinsichtlich der Vorhersage von Krankheitsverläufen sehr interessant.

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der FAP in der Studienpopulation lag mit 28 Jahren im Bereich der von Bülow mit 27 Jahren für isolierte Fälle und 30 Jahre für familiäres Auftreten angegebenen Werte (Bulow, 1986).

Bei Männern lag der Diagnosezeitpunkt für eine FAP mit durchschnittlich 29 Jahren signifikant über dem der Frauen mit 27 Jahren.

Das Durchschnittsalter für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms betrug in weitestgehender Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren (Anonymous 1975; Alm, Licznerski, 1971) 35 Jahre.

Einen insgesamt verzögerten Krankheitsverlauf bei Männern bestätigen zwei weitere Beobachtungen. Dabei waren Männer signifikant älter bei Diagnose eines kolorektalen Karzinoms, und extraintestinale Manifestationen, wie etwa Desmoide, traten durchschnittlich 2 Jahre später auf. Da Frauen zum Zeitpunkt der Kolektomie 2 Jahre jünger waren, scheint dieser Tatsache in der Behandlung bereits Rechnung getragen worden zu sein.

Abschliessend wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom **klinischen Verlauf** des ersten Desmoids untersucht. Wie die Abbildung 64 vermittelt, unterschieden sich Patienten mit schnellem Wachstum des ersten Desmoids von den Patienten mit anderen klinischen Verläufen des Tumors. Im Log-rank-Test erwies sich das Gesamtmodell als hochsignifikant ($\chi^2 = 66,7$; $df = 4$; $p = 0,0001$). In den zusätzlich durchgeführten Einzelvergleichen unterschied sich das schnelle Wachstum hochsignifikant von allen anderen klinischen Verläufen ($p < 0,01$ im Log-rank-Test), während diese untereinander keinen signifikanten Unterschied aufwiesen ($p > 0,05$ im Log-rank-Test). Während bei schnellem Wachstum des ersten Desmoids weniger als 10% der noch erfassten Patienten nach der maximalen Beobachtungsdauer von 120 Monaten am Leben waren, betrug dieser Anteil bei den anderen klinischen Verläufen zwischen 70% und 90%:

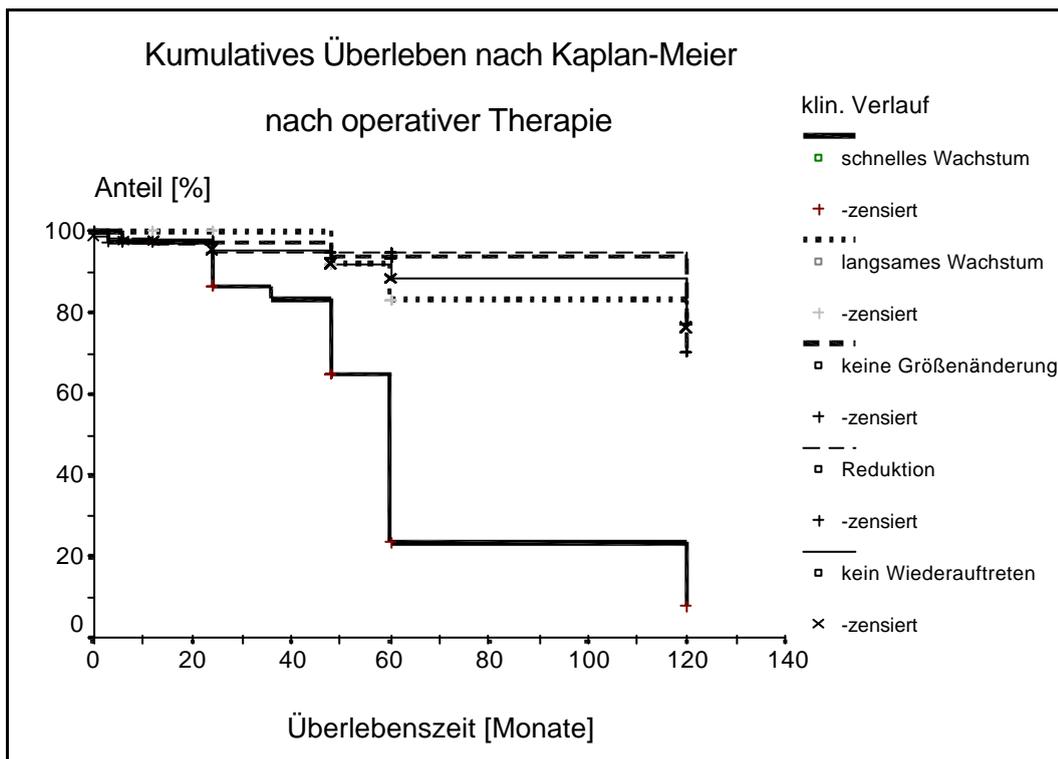


Abbildung 64: Überlebensfunktion nach dem klinischen Verlauf des ersten Desmoids

Für ein eventuelles zweites oder drittes Desmoid liess sich bei der geringen Fallzahl und der kürzeren Beobachtungszeit kein derartiger Zusammenhang nachvollziehen ($p > 0,05$ im Log-rank-Test).

Die **totale Exzision** war mit einer tendenziell höheren Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich mit **keiner oder einer partiellen Exzision** verbunden. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei totaler Exzision 108 Monate (95%-Vertrauensintervall bei einer maximalen Beobachtungszeit von 120 Monaten: 102 bis 113 Monate), bei partieller Exzision 101 Monate (95%-Vertrauensintervall: 92 bis 109 Monate) und ohne operative Therapie 104 Monate (95%-Vertrauensintervall: 97 bis 111 Monate). Statistisch abzusichern waren diese Unterschiede jedoch nicht (Log-rank-Test: $\chi^2 = 3,57$; df = 2; p = 0,168).

Abbildung 63 stellt die Überlebenskurven in Abhängigkeit von der operativen Therapie gegenüber:

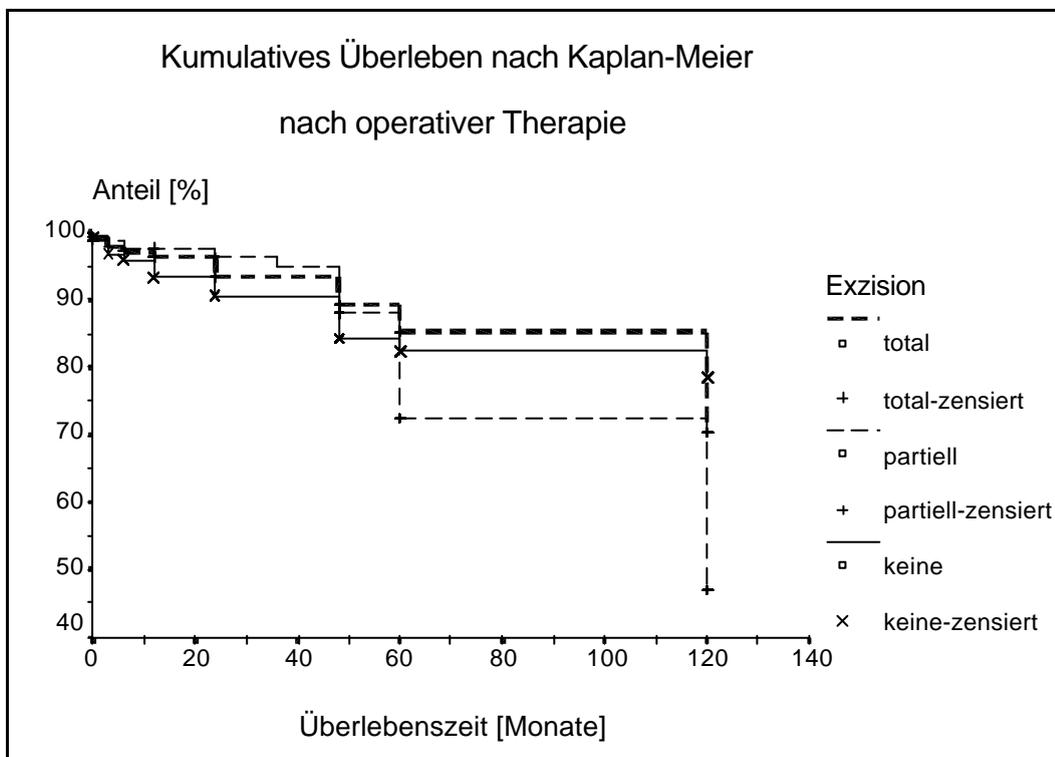


Abbildung 63: Überlebensfunktion nach der Art der operativen Therapie

Die **Durchführung einer Therapie überhaupt** war mit einer signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden (Log-rank-Test: $\chi^2 = 6,43$; $df = 1$; $p = 0,011$). Einer mittleren Überlebenszeit von 89 Monaten (95%-Vertrauensintervall bei einer maximalen Beobachtungszeit von 120 Monaten: 76 bis 102 Monate) bei den nicht therapierten Patienten standen 107 Monate (95%-Vertrauensintervall: 104 bis 111 Monate) bei den anderen Patienten gegenüber. Abbildung 62 zeigt die beiden Überlebenskurven:

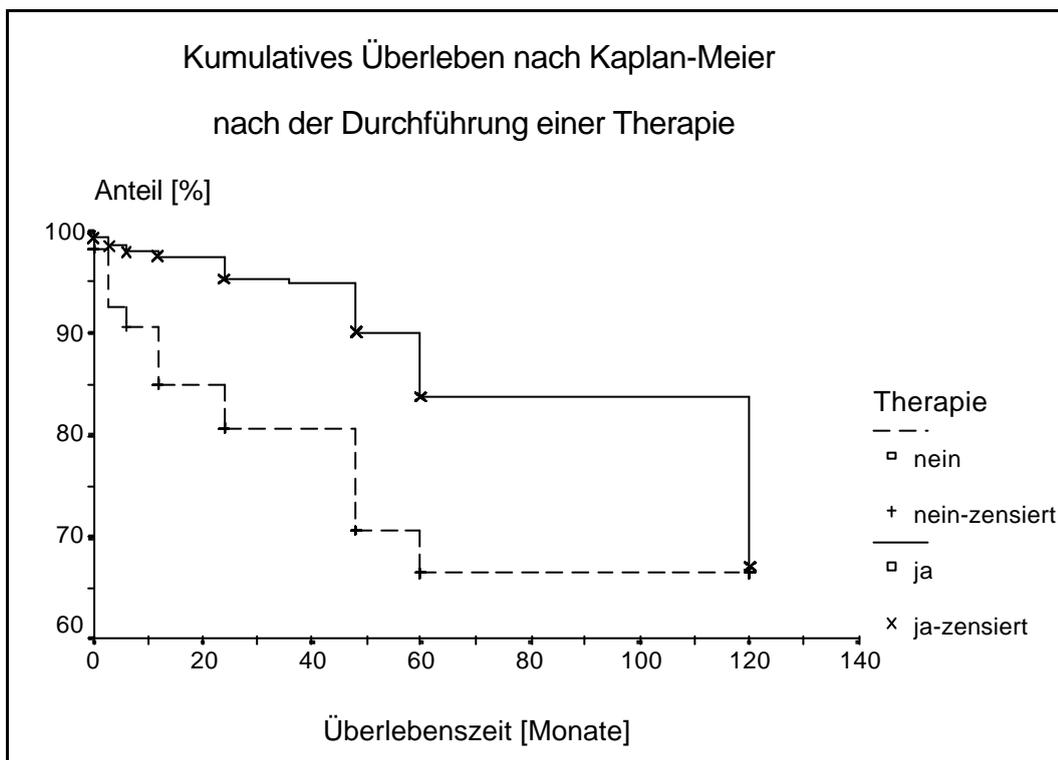


Abbildung 62: Überlebensfunktion nach der Durchführung einer Therapie überhaupt

Die **Tumorlokalisierung** wurde nur für Fälle mit Lokalisation in der Bauchwand, extra- oder intraabdominal untersucht. Kombinierte Lokalisationen fanden keine Berücksichtigung. Es liess sich bei dieser Konstellation kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen (Log-rank-Test: $\chi^2 = 0,43$; $df = 2$; $p = 0,805$). Abbildung 61 zeigt die Überlebenskurve:

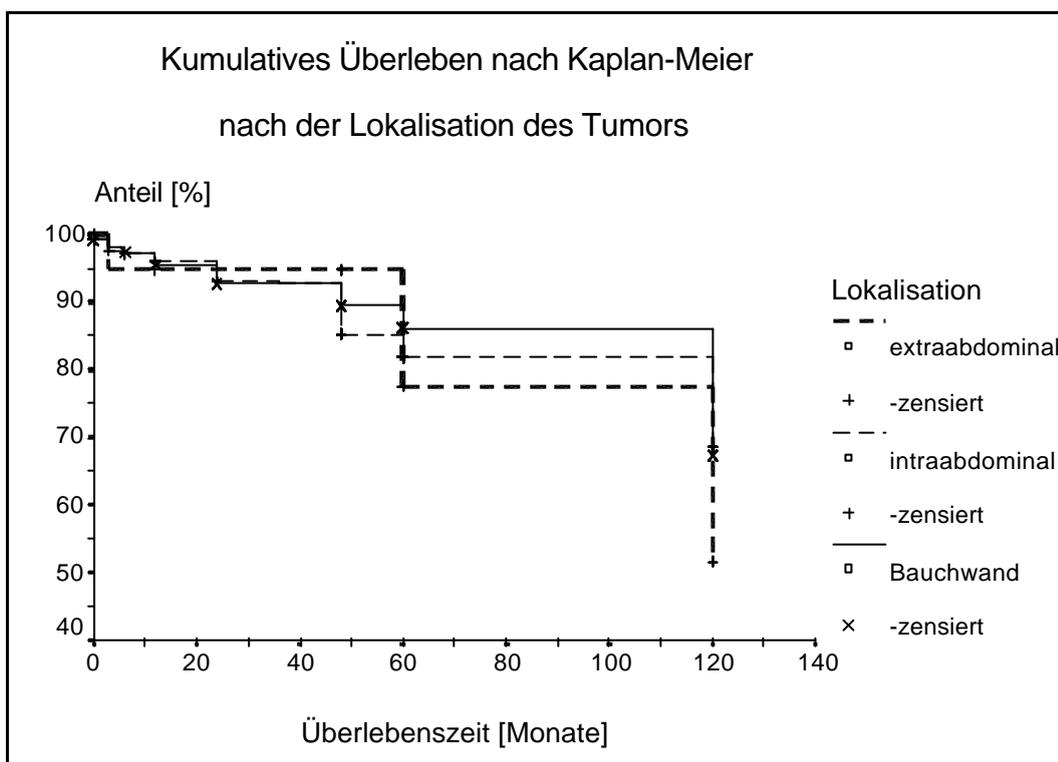


Abbildung 61: Überlebensfunktion nach der Lokalisation des ersten Desmoids

5.6.3 Einflüsse anderer Merkmale auf die Mortalität

In diesem letzten Abschnitt wird der Einfluss der Zahl der Desmoide, der Tumorlokalisation, der Durchführung einer Therapie überhaupt sowie der Art einer operativen Behandlung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit überprüft.

Mit steigender **Zahl der Desmoide** fand sich durchaus eine geringere Überlebenszeit. Statistisch signifikant waren die Unterschiede jedoch nicht (Log-rank-Test: $\chi^2 = 0,42$; $df = 2$; $p = 0,812$). Abbildung 60 zeigt die Überlebenskurve:

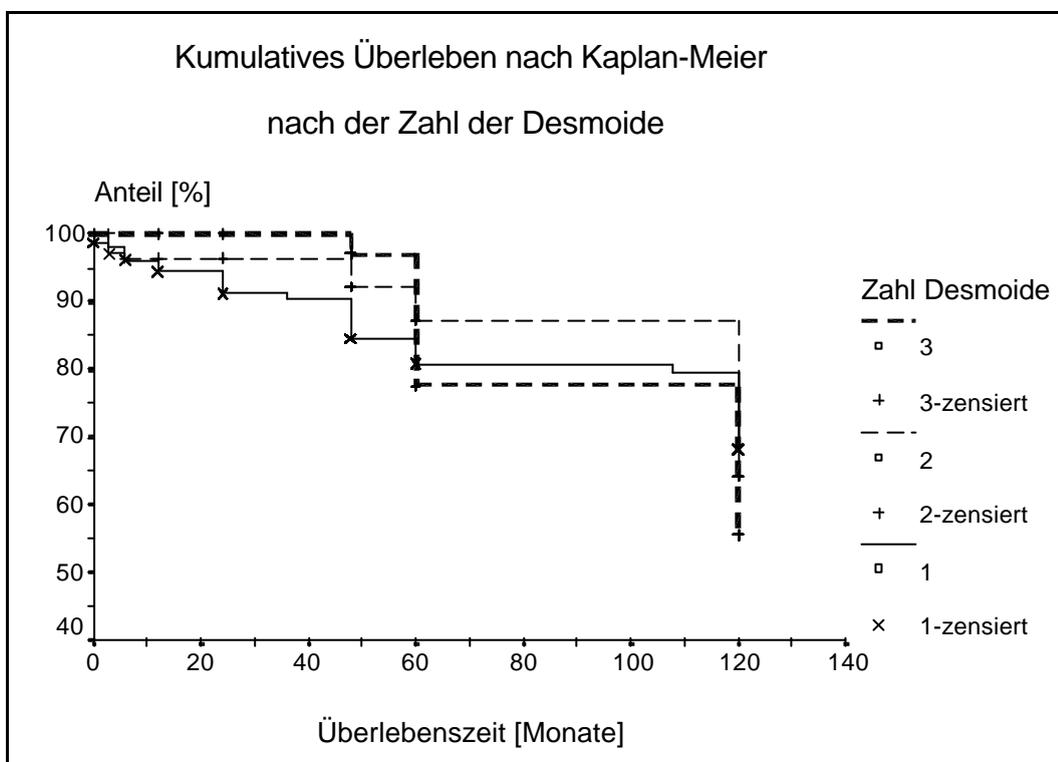


Abbildung 60: Überlebensfunktion nach der Zahl der Desmoide

Die Abbildungen 58 und 59 zeigen die Verteilung des Abstands zwischen der Diagnose der ersten Desmoids und dem Alter bei Todeseintritt:

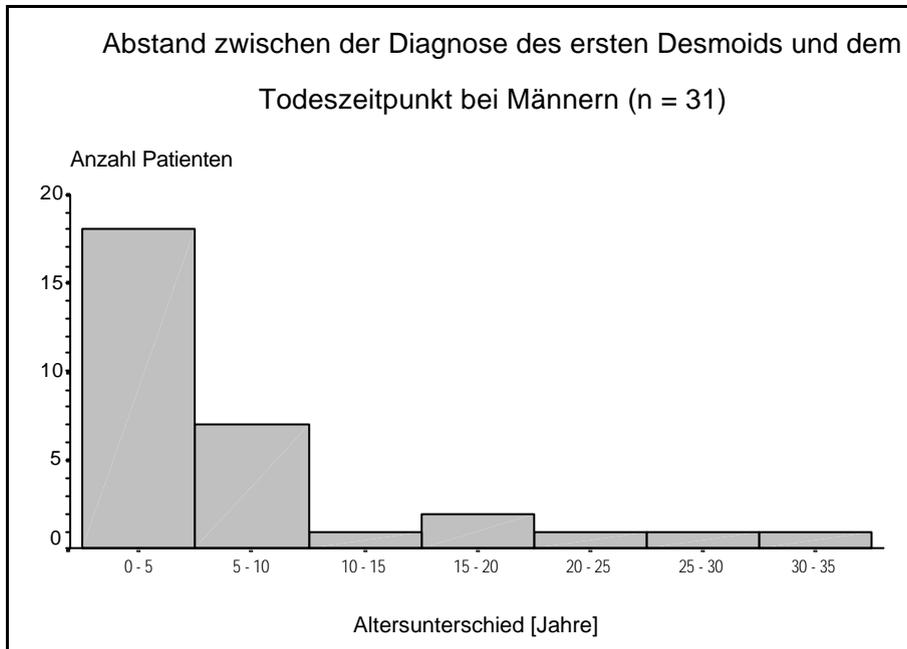


Abbildung 58: Abstand zwischen erstem Desmoid und dem Todeseintritt bei Männern

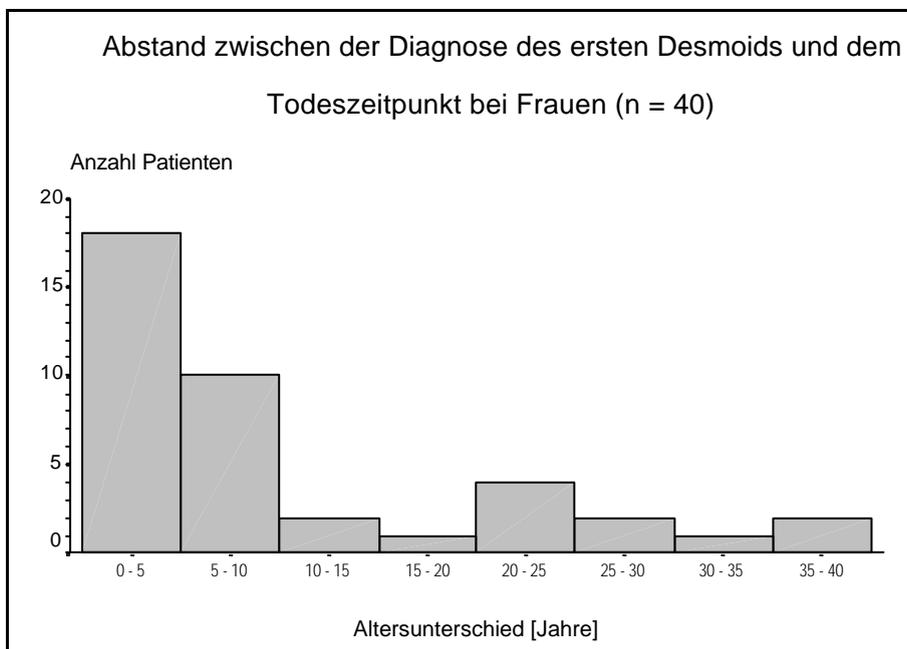


Abbildung 59: Abstand zwischen erstem Desmoid und dem Todeseintritt bei Frauen

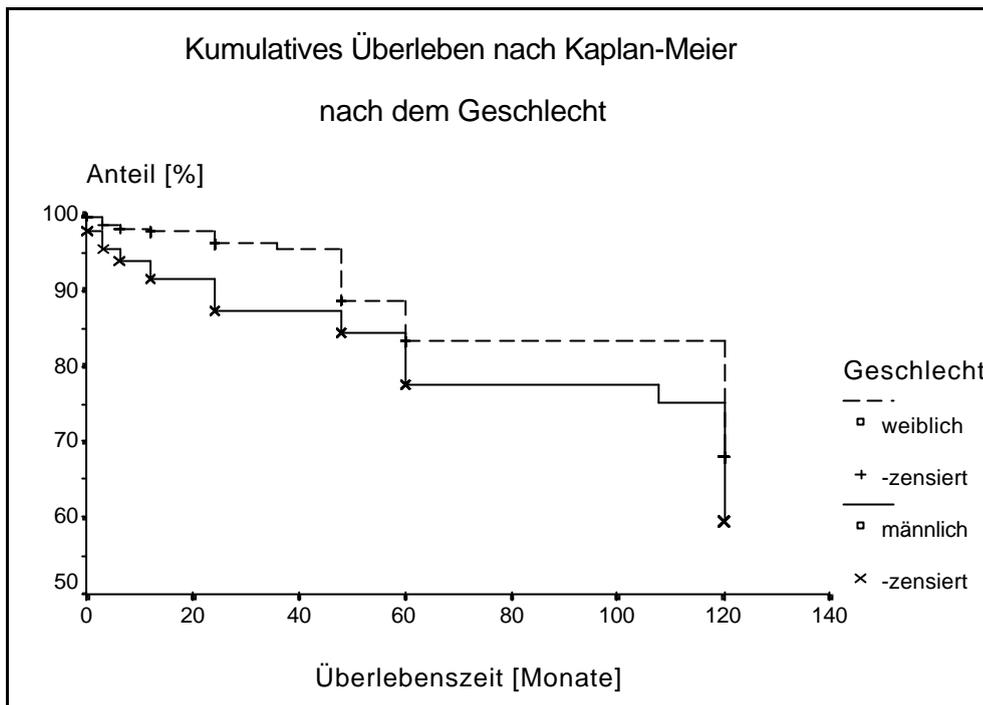


Abbildung 57: Überlebensfunktion nach dem Geschlecht

Zwischen der Diagnose des ersten Desmoids und dem Todeseintritt vergingen bei den 71 Patienten mit vollständigen Angaben durchschnittlich 8,3 Jahre ($s = 9,9$). Der mittlere Abstand zwischen Todeseintritt und Diagnose des ersten Desmoids betrug für Männer 6,8 Jahre ($s = 8,4$) und für Frauen 9,4 Jahre ($s = 10,9$). Im Mann-Whitney U-Test war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($z = -1,24$; $p = 0,215$):

Tabelle 37: Abstand zwischen Diagnose des ersten Desmoids und Todeseintritt

Geschlecht †	Abstand zwischen erstem Desmoid und Todeseintritt [Jahre] *					
	n	x	s	min	max	Median
Männlich	31	6,8	8,4	0	33	3
Weiblich	40	9,4	10,9	0	40	5
Gesamt	71	8,3	9,9	0	40	4

* - $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

Tabelle 36: Alter bei Todeseintritt nach dem Geschlecht [Jahre]

Geschlecht [†]	Alter bei Todeseintritt [Jahre] [†]					
	n	x	s	min	max	Median
Männlich	31	42,6	12,1	20	66	42
Weiblich	41	38,8	14,9	22	78	33
Gesamt	72	40,4	13,8	20	78	39

[†] - p = 0,08 im Mann-Whitney U-Test

Abbildung 56 zeigt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für alle Patienten. Am Ende der Beobachtungsdauer waren noch ca. 65% der zu diesem Zeitpunkt noch erfassten Patienten am Leben.

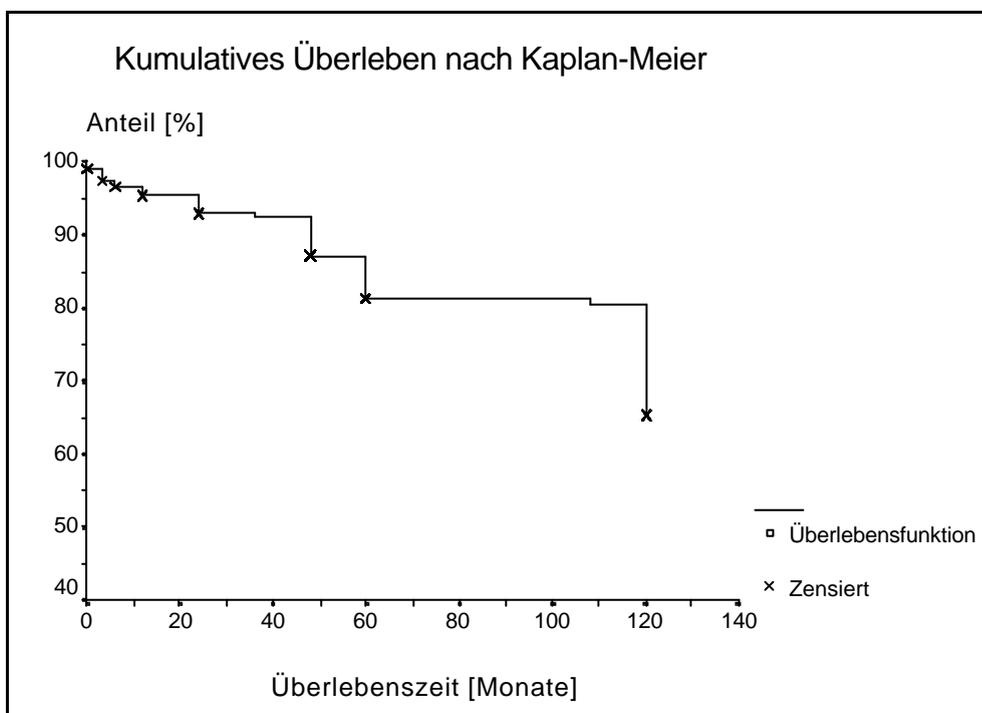


Abbildung 56: Überlebensfunktion für alle Patienten

Wie die Analyse der Überlebensraten mit der Kaplan-Meier-Methode ergab, war bei Frauen die Überlebenszeit mit durchschnittlich 107 Monaten etwas länger als bei Männern mit 100 Monaten (maximale Beobachtungszeit: 120 Monate). Im Log-rank-Test war dies allerdings nicht statistisch signifikant ($\chi^2 = 2,70$; $df = 1$; $p = 0,101$). Abbildung 57 zeigt die Überlebenskurven getrennt nach dem Geschlecht:

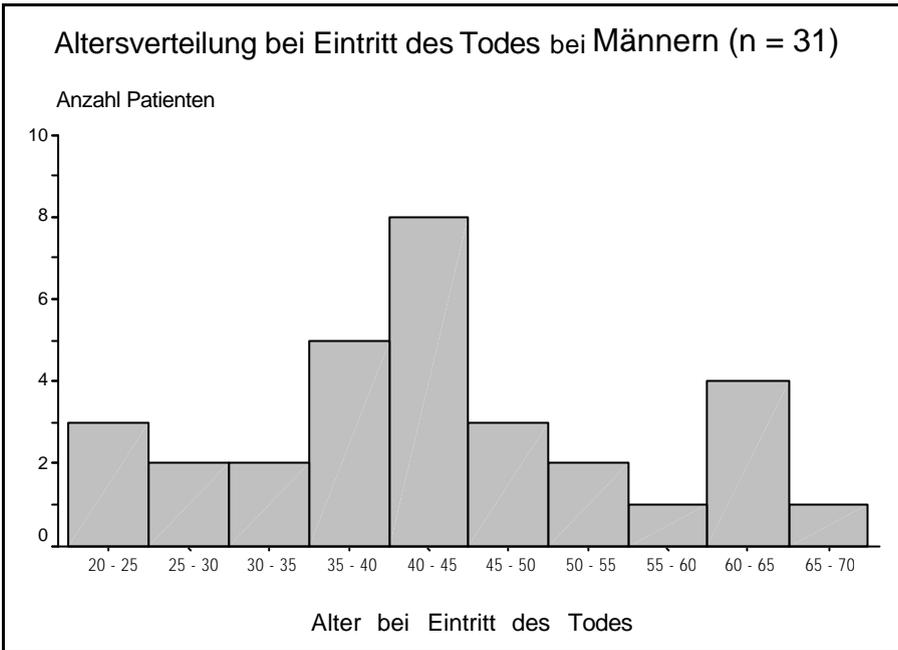


Abbildung 54: Altersverteilung bei Eintritt des Todes (Männer)

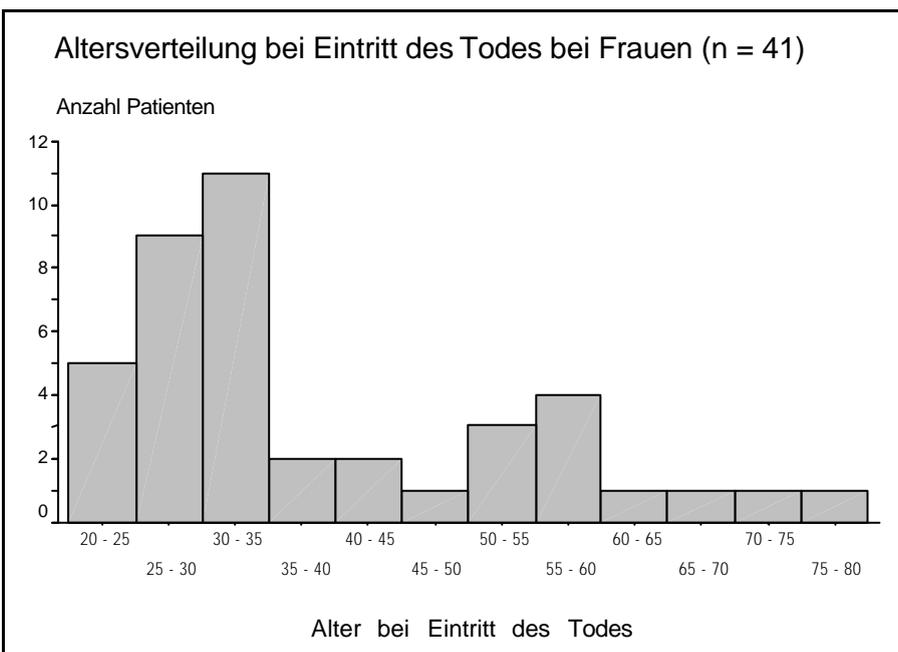


Abbildung 55: Altersverteilung bei Eintritt des Todes (Frauen)

Tabelle 36 zeigt das Alter bei Todeseintritt mit den zugehörigen statistischen Kennwerten getrennt nach dem Geschlecht:

In der Tabelle 35 ist die Häufigkeit der einzelnen Todesursachen, bezogen auf alle Patienten mit vollständigen Angaben hierzu, auch getrennt nach dem Geschlecht, wiedergegeben. Es bestand im Chi-Quadrat-Test nur für Karzinome des oberen Magen-Darm-Traktes (GIT) ein signifikanter Geschlechtsunterschied ($\chi^2 = 5,51$; $df = 1$; $p = 0,019$): lediglich eine Frau (0,4%) verstarb hieran gegenüber fünf Fällen (3,7%) unter den männlichen Patienten. Für die anderen Todesursachen war dagegen kein bedeutsamer Unterschied nachweisbar ($p > 0,05$ im Chi-Quadrat-Test):

Tabelle 35: Häufigkeit der Todesursachen bei Männern und Frauen (n = 359)

Todesursache	Geschlecht					
	Männer (n = 136)		Frauen (n = 223)		Insgesamt (n = 359)	
	n	%	n	%	n	%
Rektumkarzinom	5	3,7	5	2,2	10	2,7
Kolonkarzinom	-	-	5	2,2	5	1,4
CA des oberen GIT	5 †	3,7	1 †	0,4	6	1,6
Metastasen	1	0,7	2	0,9	3	0,8
Desmoid	11	8,1	20	8,8	31	8,4
FAP-bedingt	1	0,7	-	-	1	0,3
Andere	7	5,1	10	4,4	17	4,6

† - $p < 0,05$ Chi-Quadrat-Test

5.6.2 Alter bei Todeseintritt und der Abstand zur Desmoid-Diagnose

Das Durchschnittsalter bei Todeseintritt war für die 72 Patienten mit Angaben hierzu 40,4 Jahre ($s = 13,8$). Für einen der 73 verstorbenen Patienten war das Alter nicht angegeben. Das Durchschnittsalter bei Todeseintritt betrug für Männer 42,6 Jahre ($s = 12,1$) und für Frauen 38,8 Jahre ($s = 14,9$). Im Mann-Whitney U-Test war dieser Unterschied nur grenzwertig nicht statistisch signifikant ($z = -1,78$; $p = 0,075$). Die Abbildungen 54 und 55 zeigen die Verteilung des Alters getrennt nach dem Geschlecht.

5.6 Mortalität

Von 369 Patienten verstarben insgesamt 73 (19,8%). Zuerst werden die Todesursachen und das Alter bei Todeseintritt dargestellt und danach die Zusammenhänge einiger ausgewählter Merkmale mit der Überlebenschance.

5.6.1 Todesursachen

Von den 73 Todesfällen mit bekannter Ursache waren mit 42,5% die meisten durch Desmoide verursacht. „Andere Ursachen“ (23,3%) und Rektumkarzinome (13,7%) waren weitaus seltener. Abbildung 53 zeigt die Verteilung der Todesursachen:

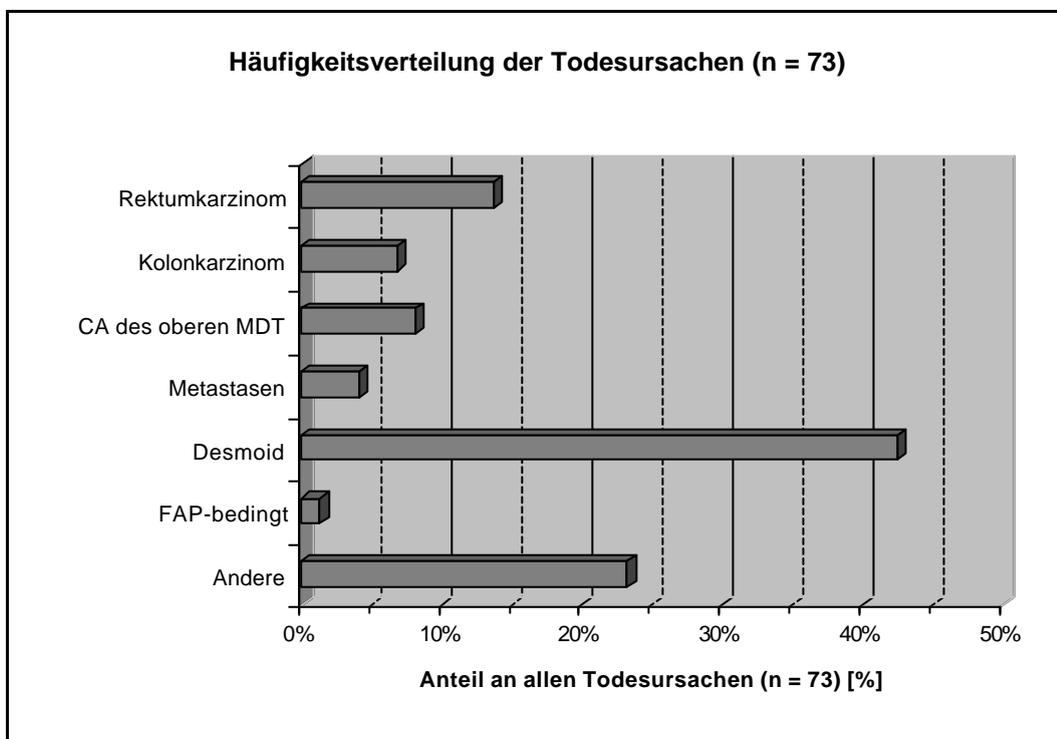


Abbildung 53: Häufigkeitsverteilung der Todesursachen (n = 73)

Tabelle 34: Der klinische Verlauf nach der Therapie des ersten Desmoids, Lokalisation extraabdominal (Mehrfachantworten, %-Angaben zeilenweise)

Therapieform		Klinischer Verlauf										Mann-Whitney U-Test z p	
		kein Wieder- auftreten		Reduktion		keine Änderung		langsames Wachstum		schnelles Wachstum			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
keine	Ja	1	25,0	-	-	2	50,0	-	-	1	25,0	-0,971	0,331
	Nein	8	57,1	2	14,3	-	-	1	7,1	3	21,4		
partielle Exzision	Ja	1	25,0	-	-	-	-	1	25,0	2	50,0	-1,600	0,110
	Nein	8	57,1	2	14,3	2	14,3	-	-	2	14,3		
totale Exzision	Ja	7	77,8	2	22,2	-	-	-	-	-	-	-2,803	0,005
	Nein	2	22,2	-	-	2	22,2	1	11,1	4	44,4		
Antiöstrogene	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	3	100,0	-2,677	0,007
	Nein	9	60,0	2	13,3	2	13,3	1	6,7	1	6,7		
Chemotherapie	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0	-1,452	0,147
	Nein	9	52,9	2	11,8	2	11,8	1	5,9	3	17,6		
Radiatio	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Nein	9	50,0	2	11,1	2	11,1	1	5,6	4	22,2		
Kortikoide	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Nein	9	50,0	2	11,1	2	11,1	1	5,6	4	22,2		
NSAID	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0	-1,452	0,222
	Nein	9	52,9	2	11,8	2	11,8	1	5,9	3	17,6		

Tabelle 33: Der klinische Verlauf nach der Therapie des ersten Desmoids, Lokalisation intraabdominal (Mehrfachantworten, %-Angaben zeilenweise)

Therapieform		Klinischer Verlauf										Mann-Whitney U-Test	
		kein Wieder- auftreten		Reduktion		keine Änderung		langsames Wachstum		schnelles Wachstum			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
keine	Ja	3	8,6	-	-	18	51,4	11	31,4	3	8,6	-1,801	0,072
	Nein	28	18,8	35	23,5	32	21,5	33	22,1	21	14,1		
partielle Exzision	Ja	1	1,8	12	21,1	11	19,3	18	31,6	15	26,3	-4,351	0,000
	Nein	30	23,6	23	18,1	39	30,7	26	20,5	9	7,1		
totale Exzision	Ja	25	56,8	10	22,7	1	2,3	5	11,4	3	6,8	-6,246	0,000
	Nein	6	4,3	25	17,9	49	35,0	39	27,9	21	15,0		
Antiöstrogene	Ja	1	2,1	12	25,0	18	37,5	11	22,9	6	12,5	-1,193	0,233
	Nein	30	22,1	23	16,9	32	23,5	33	24,3	18	13,2		
Chemotherapie	Ja	-	-	1	11,1	4	44,4	2	22,2	2	22,2	-1,345	0,179
	Nein	31	17,7	34	19,4	46	26,3	42	24,0	22	12,6		
Radiatio	Ja	-	-	-	-	1	20,0	2	40,0	2	40,0	-2,190	0,029
	Nein	31	17,3	35	19,6	49	27,4	42	23,5	22	12,3		
Kortikoide	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0	-1,543	0,123
	Nein	31	16,9	35	19,1	50	27,3	44	24,0	23	12,6		
NSAID	Ja	1	3,0	9	27,3	8	24,2	13	39,4	2	6,1	-1,043	0,297
	Nein	30	19,9	26	17,2	42	27,8	31	20,5	22	14,6		

Tabelle 32: Der klinische Verlauf nach der Therapie des ersten Desmoids, Lokalisation Bauchwand (Mehrfachantworten, %-Angaben zeilenweise)

Therapieform		Klinischer Verlauf										Mann-Whitney U-Test	
		kein Wieder- auftreten		Reduktion		keine Änderung		langsames Wachstum		schnelles Wachstum			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
keine	Ja	3	37,5	-	-	5	62,5	-	-	-	-	-0,601	0,548
	Nein	48	49,5	19	19,6	11	11,3	11	11,3	8	8,2		
partielle Exzision	Ja	-	-	1	8,3	2	16,7	4	33,3	5	41,7	-4,928	0,001
	Nein	51	54,8	18	19,4	14	15,1	7	7,5	3	3,2		
totale Exzision	Ja	48	64,0	15	20,0	4	5,3	6	8,0	2	2,7	-5,636	0,001
	Nein	3	10,0	4	13,3	12	40,0	5	16,7	6	20,0		
Antiöstrogene	Ja	1	10,0	-	-	6	60,0	2	20,0	1	10,0	-2,948	0,003
	Nein	50	52,6	19	20,0	10	10,5	9	9,5	7	7,4		
Chemotherapie	Ja	1	20,0	1	20,0	1	20,0	2	40,0	-	-	-1,360	0,174
	Nein	50	50,0	18	18,0	15	15,0	9	9,0	8	8,0		
Radiatio	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Nein	51	48,6	19	18,1	16	15,2	11	10,5	8	7,6		
Kortikoide	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Nein	51	48,6	19	18,1	16	15,2	11	10,5	8	7,6		
NSAID	Ja	2	25,0	2	25,0	2	25,0	1	12,5	1	12,5	-1,298	0,194
	Nein	49	50,5	17	17,5	14	14,4	10	10,3	7	7,2		

Tabelle 31: Der klinische Verlauf nach der Therapie des ersten Desmoids (Mehrfachantworten, %-Angaben zeilenweise)

Therapieform		Klinischer Verlauf										Mann-Whitney U-Test	
		kein Wieder- auftreten		Reduktion		keine Änderung		langsames Wachstum		schnelles Wachstum			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
keine	Ja	7	14,9	-	-	25	53,2	11	23,4	4	8,5	-2,50	0,013
	Nein	87	31,6	58	21,1	46	16,7	48	17,5	36	13,1		
partielle Exzision	Ja	2	2,5	14	17,7	15	19,0	24	30,4	24	30,4	-7,44	0,001
	Nein	92	37,9	44	18,1	56	23,0	35	14,4	16	6,6		
totale Exzision	Ja	83	61,9	28	20,9	5	3,7	12	9,0	6	4,5	-10,5	0,001
	Nein	11	5,9	30	16,0	66	35,1	47	25,0	34	18,1		
Antiöstrogene	Ja	3	4,6	13	20,0	26	40,0	13	20,0	10	15,4	-3,75	0,001
	Nein	91	35,4	45	17,5	45	17,5	46	17,9	30	11,7		
Chemotherapie	Ja	2	10,5	2	10,5	7	36,8	4	21,1	4	21,1	-2,11	0,034
	Nein	92	30,4	56	18,5	64	21,1	55	18,2	36	11,9		
Radiatio	Ja	-	-	-	-	1	20,0	2	40,0	2	40,0	-2,44	0,015
	Nein	94	29,7	58	18,3	70	22,1	57	18,0	38	12,0		
Kortikoide	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	-1,56	0,124
	Nein	94	29,3	58	18,1	71	22,1	59	18,4	39	12,1		
NSAID	Ja	3	6,8	11	25,0	11	25,0	15	34,1	4	9,1	-2,62	0,009
	Nein	91	32,7	47	16,9	60	21,6	44	15,8	36	12,9		

5.5.8 Therapie der Desmoide

In der Tabelle 31 ist für alle Behandlungsformen der Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf des **ersten Desmoids** wiedergegeben. Wenn **keine Behandlung** erfolgte, war der klinische Verlauf statistisch signifikant schlechter, als wenn eine Therapie durchgeführt wurde (Mann-Whitney U-Test: $z = -2,50$; $p = 0,013$). Bei der Durchführung einer **totalen Exzision** war der klinische Verlauf statistisch signifikant besser als wenn diese nicht erfolgte ($z = -10,5$; $p = 0,001$). Bei allen anderen Therapieformen fand sich dagegen ein signifikant schlechterer klinischer Verlauf ($p < 0,05$ im Mann-Whitney U-Test). Dies dürfte vermutlich nicht auf kausalen Zusammenhängen, sondern auf eine Selektion des Patientengutes bei den anderen Therapieformen zurückzuführen sein.

Die **getrennte Betrachtung der verschiedenen Desmoid-Lokalisationen** (Bauchwand, intra- und extraabdominal), wiedergegeben in den Tabellen 32 bis 34, führte zu keinen wesentlich anderen Ergebnissen gegenüber der Analyse ohne Berücksichtigung der Lokalisation. Die geringere Fallzahl führte nur zu Änderungen des Signifikanzniveaus, ohne dass substantielle Abweichungen auftraten. Die 17 Fälle (4,7%) mit Zuordnung zu mehr als einer Lokalisation wurden nicht berücksichtigt.

Für das **zweite und dritte Desmoid** war in Anbetracht der geringen Fallzahlen kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang mit der Durchführung oder Unterlassung einer Therapie überhaupt zu finden (Mann-Whitney U-Test: $z = -1,32$; $p = 0,187$ bzw. $z = -0,51$; $p = 0,608$).

Bei der Therapie des zweiten Desmoids war der schon beim ersten Desmoid festgestellte Zusammenhang zwischen **totaler Exzision** und klinischem Verlauf in ähnlicher Weise erneut zu finden (Mann-Whitney U-Test: $z = -2,61$; $p = 0,009$). Beim dritten Tumor war dies nicht der Fall (Mann-Whitney U-Test: $z = -0,95$; $p = 0,343$).

Weder beim zweiten noch dritten Desmoid gab es für andere Therapieformen als der totalen Exzision signifikante Zusammenhänge mit dem klinischen Verlauf des Tumors (Mann-Whitney U-Test: $p > 0,05$).

5.5.7 Lokalisation der Desmoide

Die Lokalisation des ersten Desmoids hatte bei den 320 Patienten mit vollständigen Angaben einen hochsignifikanten Einfluss auf dessen klinischen Verlauf (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 32,7$; $df = 4$; $p = 0,001$). Der schlechteste Verlauf war bei Sitz gleichzeitig in Bauchwand und intraabdominal bzw. extraabdominal zu beobachten. Weiterhin hing eine Lokalisation nur intraabdominal mit einem schlechteren klinischen Verlauf als bei extraabdominalem Tumorsitz oder Tumorlokalisation in der Bauchwand zusammen. Tabelle 30 zeigt die Zusammenhänge, wobei die am häufigsten auftretende Kombination zur schnelleren Orientierung hervorgehoben ist:

Tabelle 30: Lokalisation und Klinischer Verlauf des ersten Desmoids

Lokalisation des ersten Desmoids †	Klinischer Verlauf ‡									
	k. Wieder- auftreten		Reduktion		keine Änderung		langsameres Wachstum		schnelles Wachstum	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bauchwand	51	48,6	19	18,1	16	15,2	11	10,5	8	7,6
intraabdominal	31	16,8	35	19,0	50	27,2	44	23,9	24	13,0
extraabdominal	9	50,0	2	11,1	2	11,1	1	5,6	4	22,2
Bauchwand und intraabdominal	2	16,7	1	8,3	4	33,3	1	8,3	4	33,3
Bauchwand und extraabdominal	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-
Gesamt	93	29,1	57	17,8	72	22,5	58	18,1	40	12,5

‡ - $p < 0,01$ im Kruskal-Wallis-Test

Für das zweite (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 3,36$; $df = 4$; $p = 0,499$) und dritte Desmoid (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 4,16$; $df = 4$; $p = 0,245$) liess sich bei der geringeren Fallzahl von 82 bzw. 38 Patienten kein derartiger signifikanter Zusammenhang finden.

5.5.6 Desmoidverlauf in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der FAP-Diagnose

Erstdesmoide, die nach der Diagnose der Familiären adenomatösen Polyposis (FAP) auftraten, hatten tendenziell einen besseren klinischen Verlauf als solche, die im gleichen Jahre oder schon vor der FAP diagnostiziert wurden. Im Kruskal-Wallis-Test waren die Unterschiede nur grenzwertig nicht signifikant ($\chi^2 = 5,63$; $df = 2$; $p = 0,060$). Abbildung 52 verdeutlicht die Unterschiede. Es wird ersichtlich, dass Desmoide, die erst nach der FAP auftraten, weitaus seltener langsames oder schnelles Wachstum zeigten.

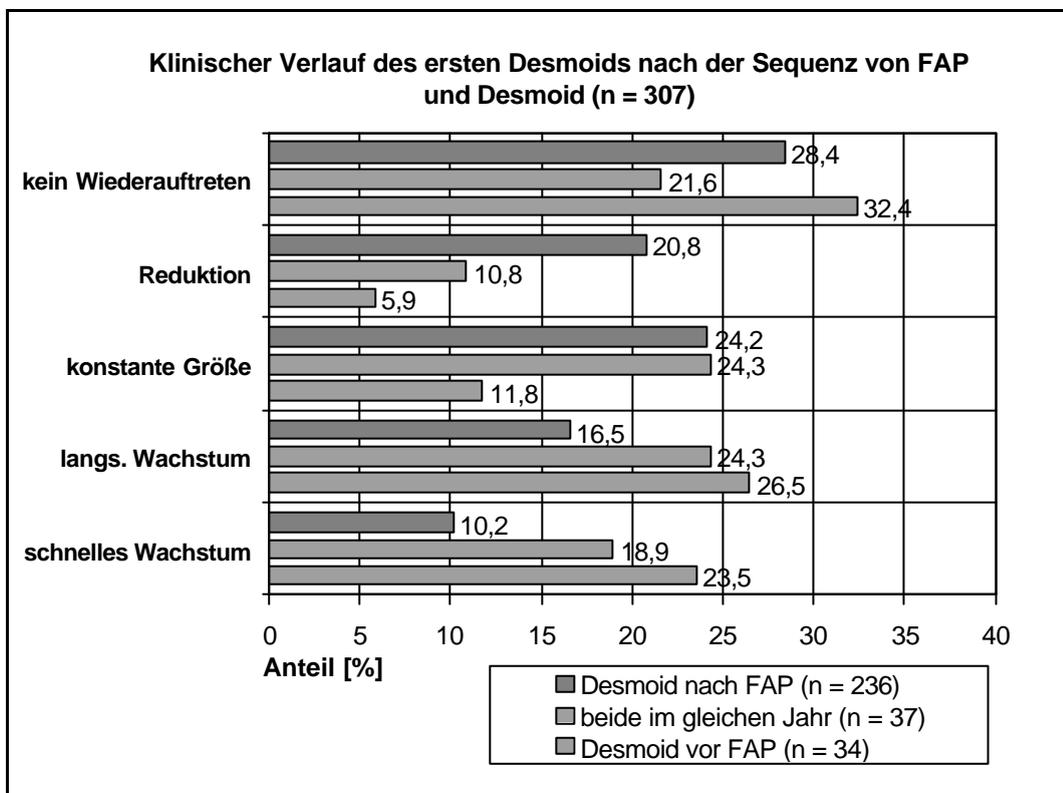


Abbildung 52: Klinischer Verlauf des ersten Desmoids nach der Sequenz von FAP und Desmoid

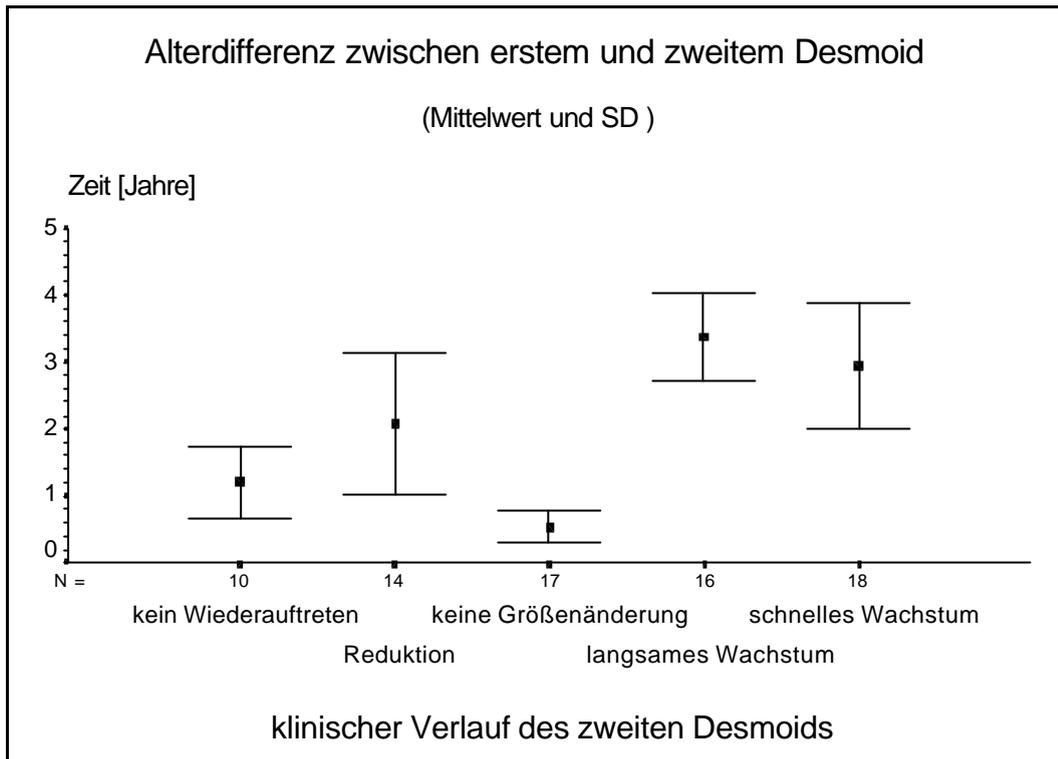


Abbildung 51: Abstand zum ersten Desmoid in Abhängigkeit vom Verlauf des zweiten Desmoids

Derartige Zusammenhänge mit dem klinischen Verlauf des dritten Desmoids liessen sich in Anbetracht der geringeren Fallzahl nicht finden ($p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test).

Der zeitliche Abstand zwischen dem ersten Desmoid und einem eventuellen Folgetumor stand in signifikantem Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf des ersten Desmoids (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 10,5$; $df = 4$; $p = 0,032$). Ein fehlendes Wiederauftreten des ersten Desmoids und ein langsames Wachstum waren mit einem grösseren Abstand zwischen den Tumoren verbunden. Abbildung 50 zeigt die Unterschiede:

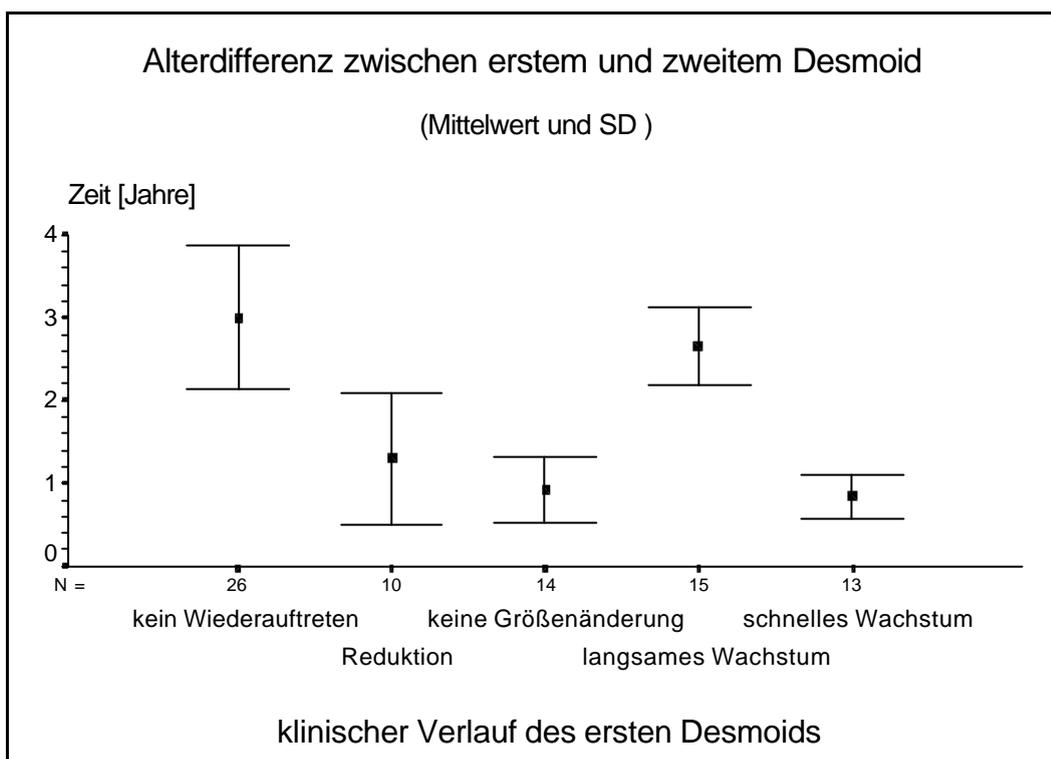


Abbildung 50: Abstand zum zweiten Desmoid in Abhängigkeit vom Verlauf des ersten Desmoids

Weiterhin zeigte sich, dass der klinische Verlauf des zweiten Desmoids ebenfalls in signifikantem Zusammenhang mit dem zeitlichen Abstand zum Erstdesmoid stand (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 17,8$; $df = 4$; $p = 0,001$). Hier war festzustellen, dass langsames oder schnelles Wachstum der Zweitdesmoide mit einem grösseren Abstand zum Erstdesmoid verbunden war. Abbildung 51 demonstriert die Unterschiede:

Für die Merkmale der **Therapie der Familiären adenomatösen Polyposis (FAP)** war kein bedeutsamer Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf oder der Zahl der Desmoide nachweisbar. Weder das Alter bei einer totale Proktokolektomie mit Anlage eines Anus praeter naturalis, einer Kolektomie mit ileorektaler Anastomose (IRA), einer Kolektomie mit ileoanalem Pouch, einer Hemikolektomie noch das Alter bei der Kolektomie unterschied sich in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf des ersten, zweiten oder dritten Desmoids ($p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test). Auch die Durchführung der o.g. oder anderer Verfahren überhaupt, die Zahl der Operationen und der Abstand zwischen der Kolektomie und der Diagnose des ersten Desmoids zeigten keinen Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf des ersten, zweiten oder dritten Desmoids ($p > 0,05$ im Mann-Whitney U- bzw. Kruskal-Wallis-Test).

5.5.4 Zahl der Desmoide

Für den klinischen Verlauf des ersten oder zweiten Desmoids liessen sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Zahl der Desmoide finden ($p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test).

5.5.5 Alter bei Diagnose und Abstand zwischen den Desmoids

Das **Alter bei Diagnose** der drei Desmoide korrelierte zwar untereinander sehr hoch (Korrelationskoeffizient nach Spearman $r > 0,85$); kein bedeutsamer Zusammenhang liess sich mit dem klinischen Verlauf der drei Desmoide (kodiert mit 1 für „*kein Wiederauftreten*“ bis 5 für „*schnelles Wachstum*“) finden (Tabelle 29):

Tabelle 29: Der Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf der drei Desmoide

Altersdifferenz zwischen den Desmoids	Klinischer Verlauf des Desmoids								
	I			II			III		
	n	r [*]	p	n	r [*]	p	n	r [*]	p
I und II	320	-0,03	0,61	83	-0,15	0,17	38	-0,31	0,06
I und III	78	-0,20	0,09	75	-0,07	0,56	36	-0,22	0,19
II und III	37	-0,15	0,37	37	-0,15	0,36	36	-0,27	0,11

* - nichtparametrischer Korrelationskoeffizient nach Spearman:
Klinischer Verlauf der Desmoide kodiert mit 1 für „*kein Wiederauftreten*“ bis 5 für „*schnelles Wachstum*“

Für die Existenz **duodenaler Adenome** war weder für den klinischen Verlauf noch die Zahl der Desmoide ein signifikanter Zusammenhang zu finden ($p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test).

Das Auftreten **kolorektaler und anderer Karzinome** überhaupt stand in keinem Zusammenhang mit Zahl oder klinischem Verlauf der Desmoide ($p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test). Die Suche nach Zusammenhängen mit den einzelnen Tumorformen ergab, dass bei Vorliegen eines Karzinoms im Bereich des Sigmoids der klinische Verlauf statistisch signifikant besser war. An dieser Stelle ist aber anzumerken, dass eine Vielzahl von Merkmalen überprüft wurde und diese Beziehung deshalb durchaus zufälliger Natur sein kann. Die Abbildung 49 zeigt den Zusammenhang:

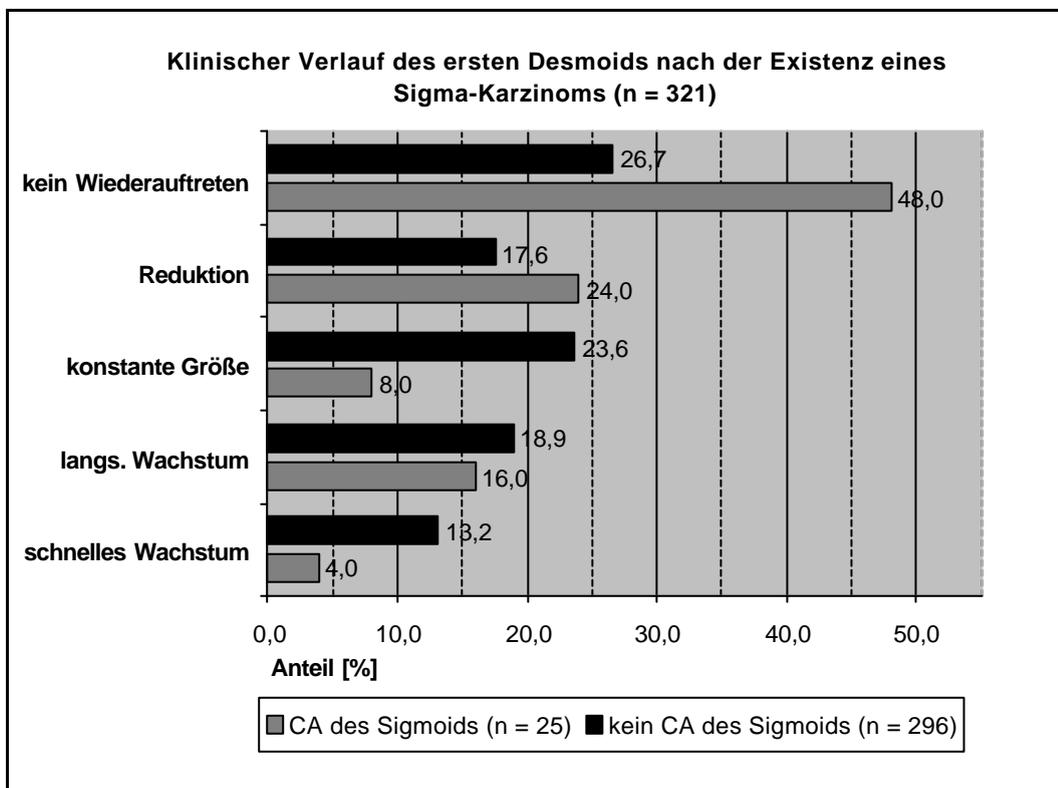


Abbildung 49: Klinischer Verlauf des 1. Desmoids nach einem Sigma-Karzinom

Das **Alter zum Zeitpunkt der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms** stand in keiner bedeutsamen Beziehung zum Verlauf oder der Zahl der Desmoide ($p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test).

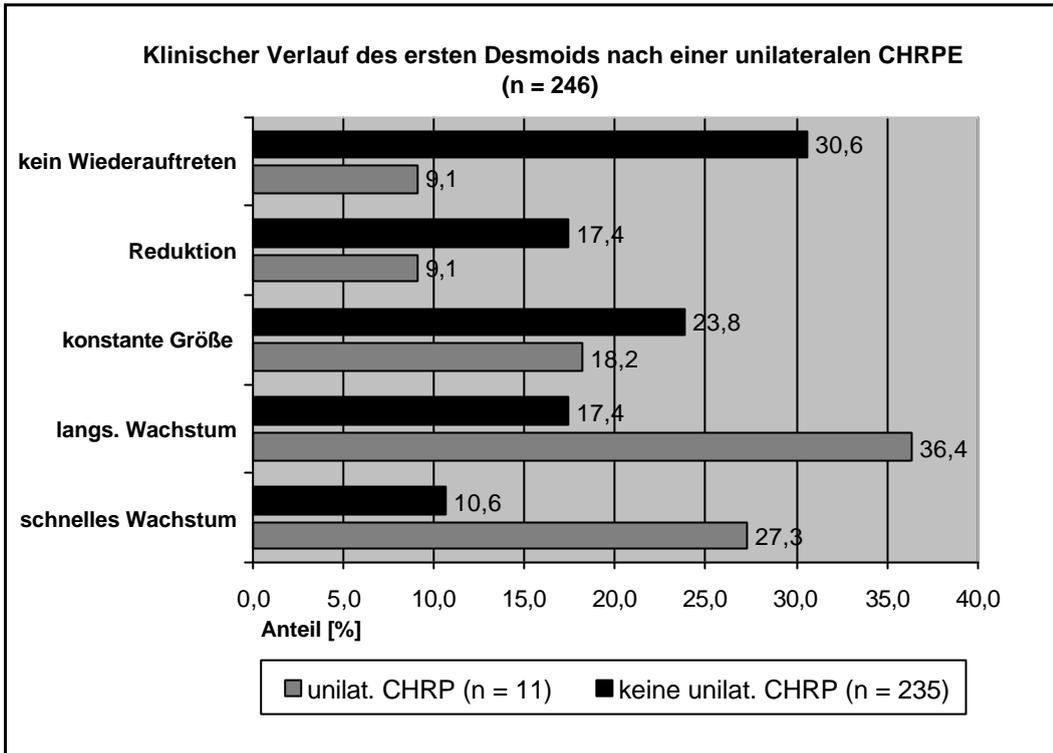


Abbildung 48: Klinischer Verlauf des 1. Desmoids nach dem Vorhandensein einer unilateralen CHRPE

Die Existenz von **Epidermoidzysten** stand in keiner bedeutsamen Relation mit dem klinischen Verlauf der Desmoide ($p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test). Die Zahl der Desmoide war dagegen (grenzwertig) signifikant höher, wenn Epidermoidzysten auftraten (Mann-Whitney U-Test: $z = -1,82$; $p = 0,069$). Tabelle 28 zeigt den Zusammenhang:

Tabelle 28: Zahl der Desmoide nach der Existenz von Epidermoidzysten

Zahl der Desmoide	Epidermoidzysten [†]			
	ja		nein	
	n	%	n	%
1	64	67,4	141	77,9
2	18	18,9	22	12,2
3 und mehr	13	13,7	17	9,4

[†] - $p = 0,069$ im Mann-Whitney U-Test

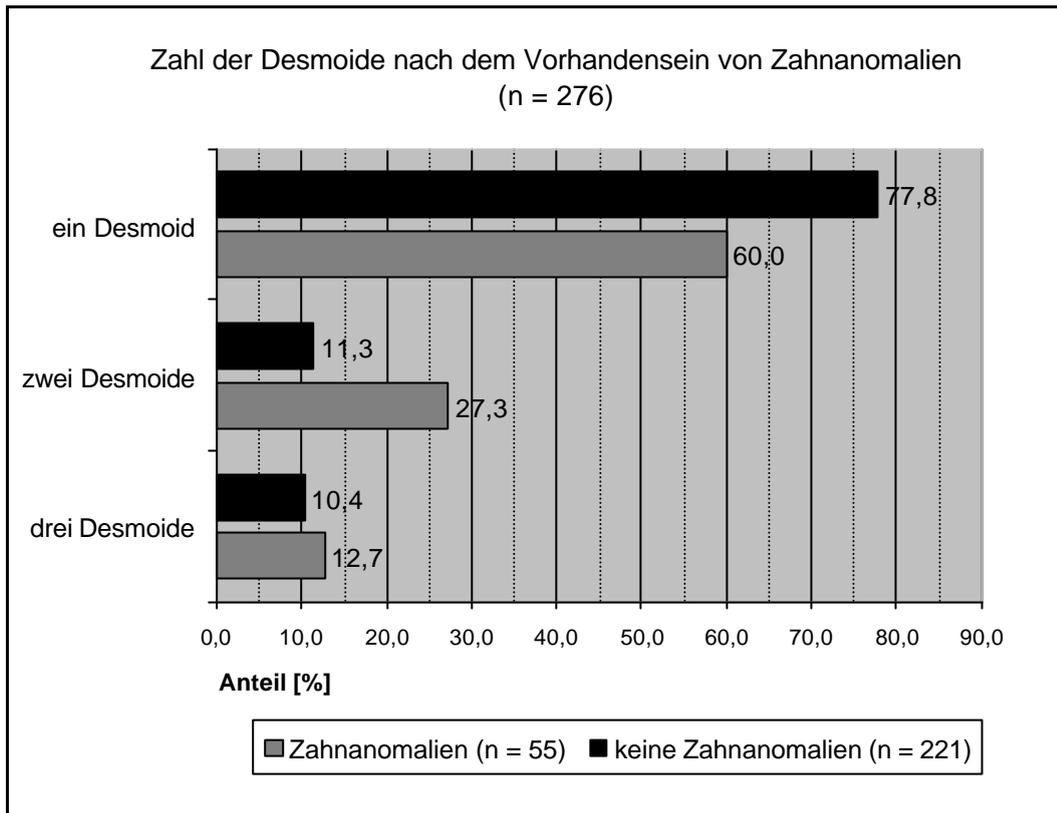


Abbildung 47: Zahl der Desmoide nach dem Vorhandensein von Zahnanomalien

Das Vorhandensein einer **einseitigen kongenitalen Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels** (CHRPE) war mit einem statistisch signifikant schlechteren klinischen Verlauf des ersten Desmoids verbunden (Mann-Whitney U-Test: $z = -2,42$; $p = 0,016$). Kein derartiger Zusammenhang liess sich bei der geringeren Fallzahl mit einem zweiten oder dritten Desmoid finden ($p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test).

Die **bilaterale kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels** stand in keiner statistisch bedeutsamen Beziehung mit den klinischen Verläufen des ersten, zweiten oder dritten Desmoids ($p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test).

Abbildung 48 zeigt den Zusammenhang der einseitigen CHRPE mit dem klinischen Verlauf des ersten Desmoids:

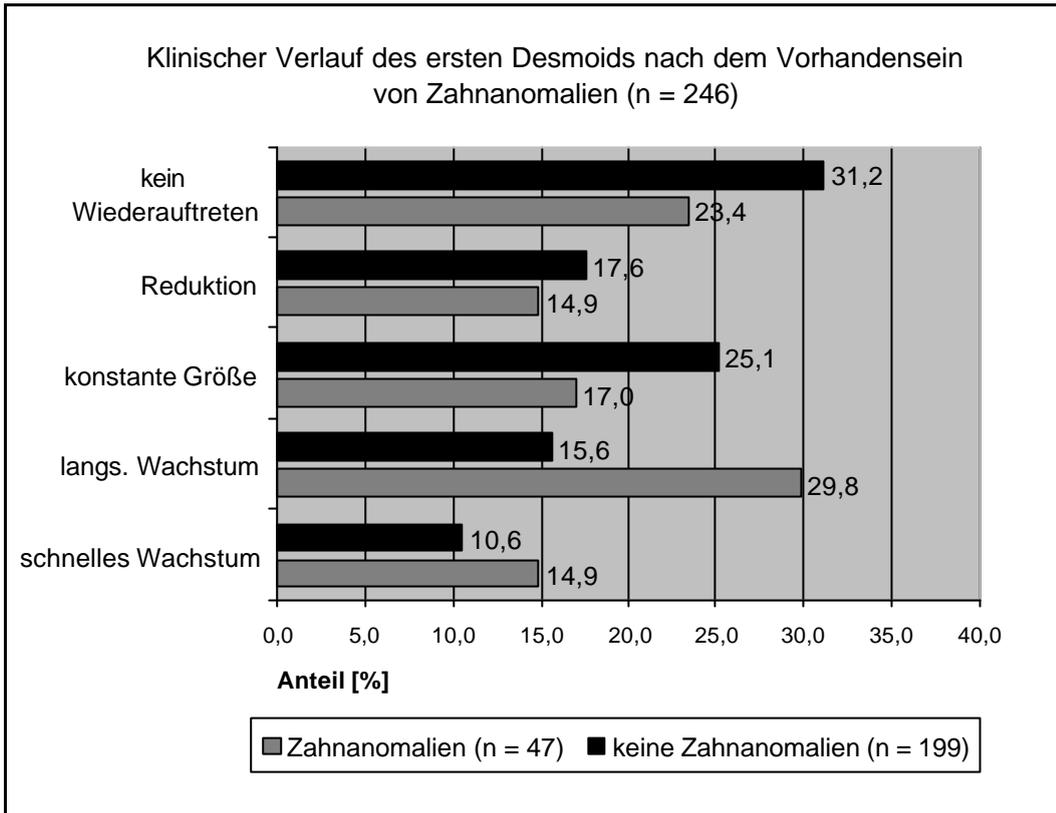


Abbildung 46: Klinischer Verlauf des ersten Desmoids nach dem Vorhandensein von Zahnanomalien

Für das zweite oder dritte Desmoid liess sich keine Beziehung zwischen Zahnanomalien und dem klinischen Verlauf nachweisen (Mann-Whitney U-Test: $z = -0,42$; $p = 0,677$ bzw. $z = -1,09$; $p = 0,277$).

Wenn Zahnanomalien vorlagen, war die Zahl der Desmoide signifikant gesteigert (Mann-Whitney U-Test: $z = -2,44$; $p = 0,015$). Die Abbildung 47 demonstriert den Unterschied:

Der Zusammenhang zwischen Familienanamnese für die FAP und klinischem Verlauf des ersten Desmoids liess sich - vermutlich wegen der geringeren Fallzahlen - nicht für ein eventuelles zweites ($z = -1,10$; $p = 0,275$) oder drittes Desmoid ($z = -0,96$; $p = 0,339$) nachvollziehen.

Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen dem **Vorkommen und Fehlen von Desmoiden** in der Familienanamnese und dem klinischen Verlauf des ersten ($z = -0,62$; $p = 0,539$), zweiten ($z = -0,08$; $p = 0,939$) oder dritten Desmoids ($z = -0,04$; $p = 0,970$).

5.5.2 Geburten

Schwangerschaften vor der Diagnose der Desmoide hatten im Mann-Whitney U-Test keinen signifikanten Einfluss auf deren klinischen Verlauf. Dies traf sowohl auf das erste ($z = -0,27$; $p = 0,786$), zweite ($z = -0,44$; $p = 0,664$) und dritte Desmoids ($z = -1,43$; $p = 0,152$) zu. Auch die Zahl der Desmoide stand in keinem Zusammenhang mit einer eventuellen Schwangerschaft ($z = -1,54$; $p = 0,125$). Das Alter bei den Geburten unterschied sich ebenfalls nicht signifikant hinsichtlich des klinischen Verlaufs der Desmoide ($p > 0,05$ in den Kruskal-Wallis-Tests).

5.5.3 Die Familiäre adenomatöse Polyposis

Weder für den klinischen Verlauf des ersten ($\chi^2 = 1,39$; $df = 4$; $p = 0,846$), zweiten ($\chi^2 = 0,40$; $df = 4$; $p = 0,982$) oder dritten Desmoids ($\chi^2 = 6,34$; $df = 4$; $p = 0,175$) liessen sich im Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede im **Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der Familiären adenomatösen Polyposis (FAP)** finden.

Die **Manifestationsformen der FAP** (Zahnanomalien, eine ein- und beidseitige kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE), Epidermoidzysten, duodenale Adenome sowie kolorektale und andere Karzinome) wurden ebenfalls auf Zusammenhänge mit dem klinischen Verlauf der Desmoide untersucht. Dabei ergaben sich die folgenden Zusammenhänge:

Das Vorhandensein von **Zahnanomalien** war mit einem grenzwertig statistisch signifikant schlechteren klinischen Verlauf des ersten Desmoids verbunden (Mann-Whitney U-Test: $z = -1,85$; $p = 0,064$). Die Abbildung 46 zeigt den Unterschied:

5.5 Einflüsse anderer Merkmale auf den klinischen Verlauf der Desmoide

In diesem Abschnitt wurde überprüft, ob Zusammenhänge bzw. Unterschiede im klinischen Verlauf der Desmoide in Abhängigkeit von anderen Merkmalen bestehen. Bei der Vielzahl untersuchter Merkmale sind signifikante Ergebnisse daher als hypothesengenerierend einzuordnen.

5.5.1 Die Familienanamnese

Für 312 Patienten waren vollständige Angaben zur **Familienanamnese der Familiären adenomatösen Polyposis (FAP)** und zum klinischen Verlauf des ersten Desmoids vorhanden. In 82 Fällen trat die FAP als Neumutation auf und in 230 Fällen gab es Blutsverwandte mit dieser Erkrankung. Im Mann-Whitney U-Test zeigte sich, dass der klinische Verlauf bei den Patienten mit Neumutationen statistisch signifikant schlechter verlief ($z = -2,30$; $p = 0,022$). Abbildung 45 stellt den klinischen Verlauf in beiden Gruppen gegenüber:

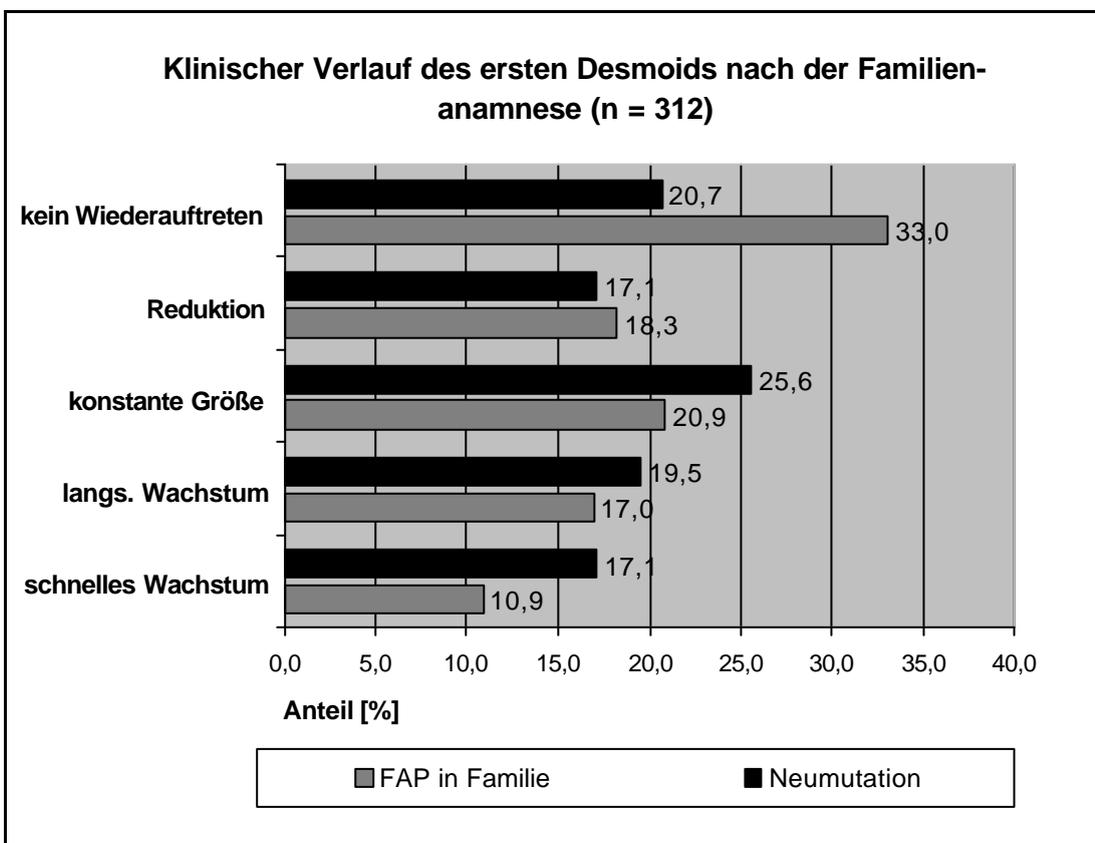


Abbildung 45: Klinischer Verlauf des ersten Desmoids nach der Familienanamnese

Die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen dem klinischen Verlauf der drei Desmoide ergab, dass diese hochsignifikant korrelierten. Ein benigner Verlauf des ersten Desmoids war tendenziell mit einem ebenfalls gutartigem Verlauf der Folgedesmoide verbunden und umgekehrt (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $r > 0,30$; $p < 0,01$; *klinischer Verlauf der Desmoide* kodiert mit 1 für „kein Wiederauftreten“ bis 5 für „schnelles Wachstum“). Tabelle 27 zeigt die Zusammenhänge:

Tabelle 27: Der Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf der drei Desmoide

Desmoid	Klinischer Verlauf des Desmoids								
	I			II			III		
	n	r*	p	n	r*	p	n	r*	p
I	-	-	-	80	0,302	0,006	37	0,484	0,002
II	80	0,302	0,006	-	-	-	38	0,675	0,001
III	37	0,484	0,002	38	0,675	0,001	-	-	-

* - nichtparametrischer Korrelationskoeffizient nach Spearman:
 Klinischer Verlauf der Desmoide kodiert mit 1 für „kein Wiederauftreten“ bis 5 für „schnelles Wachstum“

5.4.4 Vergleich der verschiedenen Desmoide

80 Patienten mit mindestens zwei Desmoiden hatten zu beiden Tumoren vollständige Angaben bezüglich des klinischen Verlaufs. Das Erstdesmoid hatte bei 30 Patienten (37,5%) einen besseren Verlauf, bei 13 Patienten das Zweitdesmoid und bei 37 Patienten (46,3%) hatten beide Tumoren den gleichen klinischen Verlauf. Im Vergleich zwischen erstem und dritten Desmoid war der klinische Verlauf des Erstdesmoide in 11 der 37 Fälle mit gültigen Werten (29,7%) besser und in 8 Fällen (21,6%) schlechter als der des dritten Desmoide, während er in 18 Fällen (48,6%) identisch war. Das zweite und dritte Desmoid zeigten in 29 der 38 Fälle (76,3%) einen identischen Verlauf; in 7 Fällen (18,4%) war jener des dritten und in zwei Fällen jener des zweiten Tumors besser. Abbildung 44 vergleicht den klinischen Verlaufs der drei Desmoide:

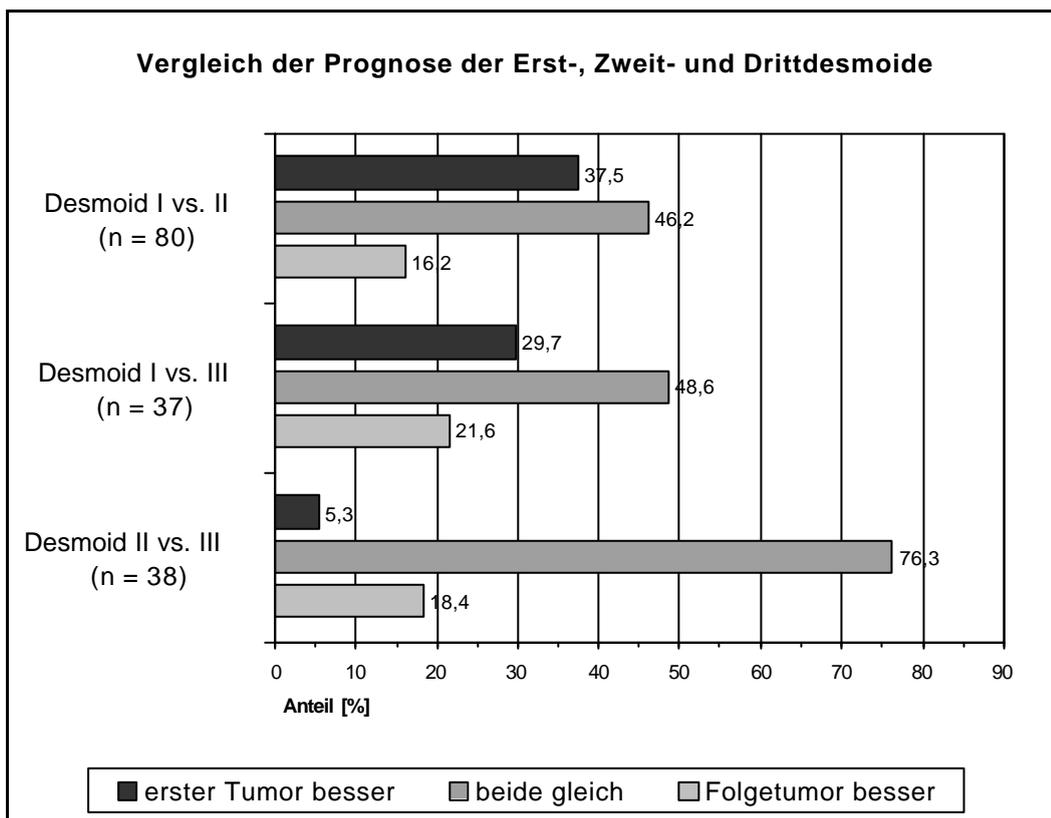


Abbildung 44: Vergleich des klinischen Verlaufs der Erst- Zweit- und Dritt-desmoide

langsam an Grösse zu gegenüber nur knapp 40% bei Frauen. Bei diesen wurde am häufigsten eine Größenreduktion erreicht. Im Mann-Whitney U-Test waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant ($z = -1,57$; $p = 0,117$). Unter Beachtung des signifikant kürzeren Beobachtungszeitraums beim männlichen Geschlecht erhält die tendenziell schlechtere Prognose jedoch noch zusätzliches Gewicht. Tabelle 26 zeigt die Prognose getrennt nach dem Geschlecht.

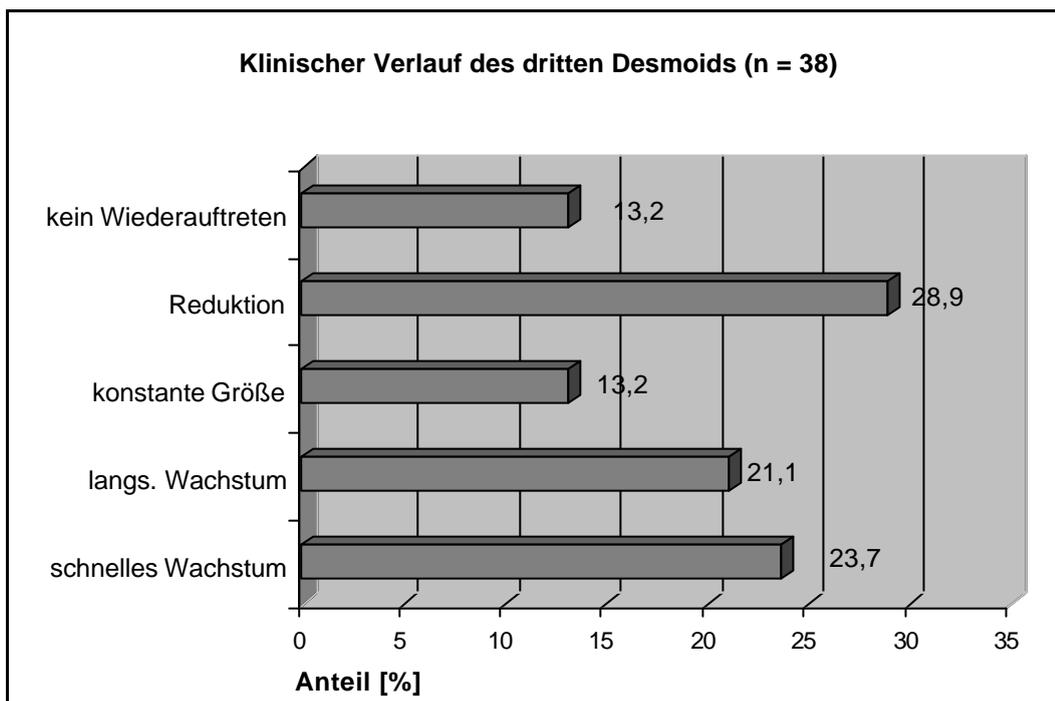


Abbildung 43: Klinischer Verlauf des zweiten Desmoids (n = 38)

Tabelle 26: klinischer Verlauf des dritten Desmoids

Klinischer Verlauf des dritten Desmoids *	Geschlecht *					
	Männer (n = 9)		Frauen (n = 29)		Insgesamt (n = 38)	
	n	%	n	%	n	%
kein Wiederauftreten	1	11,1	4	13,8	5	13,2
Reduktion	1	11,1	10	34,5	11	28,9
keine Grössenänderung	1	11,1	4	13,8	5	13,2
langsames Wachstum	2	22,2	6	20,7	8	21,1
schnelles Wachstum	4	44,4	5	17,2	9	23,7

* - $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

5.4.3 Drittes Desmoid

Für ein drittes Desmoid hatten 33 der 43 Patienten (76,7%) gültige Angaben. Wie schon zuvor beim zweiten Desmoid war die Beobachtungszeit bei Männern signifikant verkürzt (Mann-Whitney U-Test: $z = -2,27$; $p = 0,023$). Männer hatten deutlich häufiger Beobachtungszeiten von 2 Jahren und weniger, während Frauen meist länger beobachtet werden konnten. Abbildung 42 zeigt den Beobachtungszeitraum für das dritte Desmoid getrennt nach dem Geschlecht der Patienten:

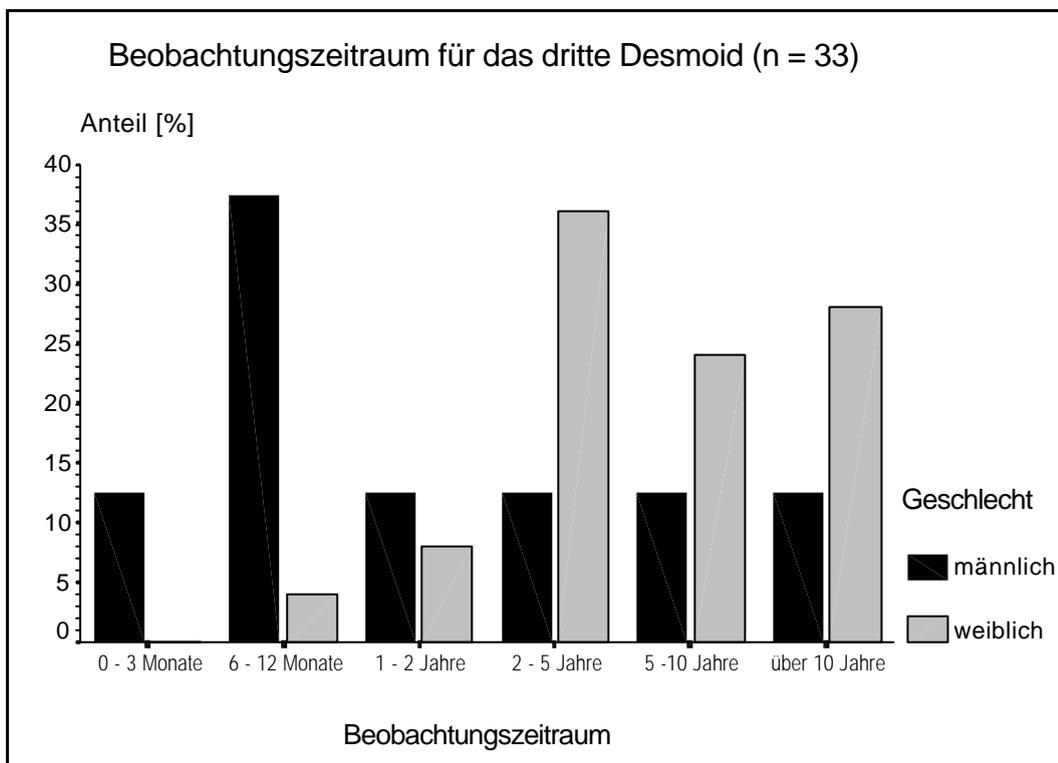


Abbildung 42: Beobachtungszeitraum für das dritte Desmoid nach dem Geschlecht (n = 33)

Der klinische Verlauf des dritten Desmoids war bei 38 der 43 betreffenden Patienten (88,4%) angegeben. In mehr als 40% trat der Tumor nicht erneut auf oder es konnte zumindest eine Grössenreduktion erzielt werden. Mit 28,9% war der Anteil mit konstanter Tumorgrosse am geringsten. Die restlichen 44,8% der Tumoren zeigte eine Wachstumstendenz. Abbildung 43 zeigt die klinische Prognose des dritten Desmoids.

Bei Männern hatten die Tumoren eine schlechtere Prognose als bei Frauen. Die Tumoren bei den 9 männlichen Patienten nahmen in zwei Drittel der Fälle schnell oder

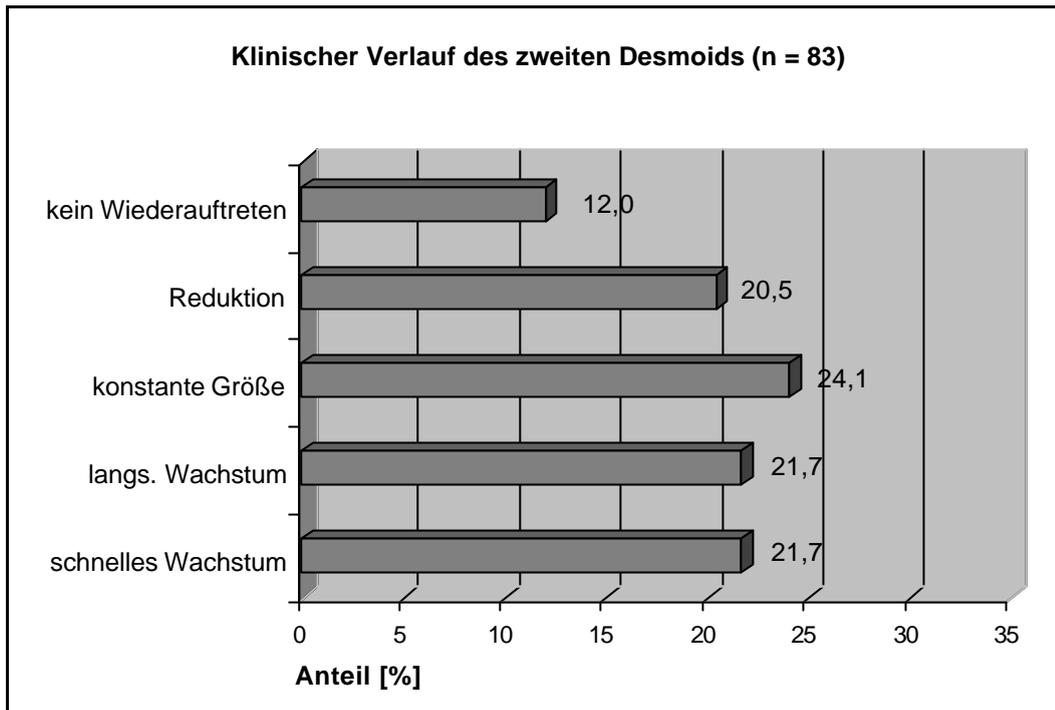


Abbildung 41: Klinischer Verlauf des zweiten Desmoids (n = 83)

Im Mann-Whitney U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des klinischen Verlaufs ($z = -0,76$; $p = 0,939$). Bei Männern traten 5 der 25 Zweitdesmoide (20,0%) nicht wieder auf gegenüber nur 5 der 58 Tumoren bei den Frauen (8,6%). Eine Größenreduktion war dagegen bei 15 Frauen (25,9%) gegenüber nur 2 Männern (8,0%) zu finden. Tabelle 25 zeigt den klinischen Verlauf nach dem Geschlecht:

Tabelle 25: klinischer Verlauf des zweiten Desmoids (n = 83)

Klinischer Verlauf des zweiten Desmoids *	Geschlecht *					
	Männer (n = 25)		Frauen (n = 58)		Insgesamt (n = 83)	
	n	%	n	%	n	%
kein Wiederauftreten	5	20,0	5	8,6	10	12,0
Reduktion	2	8,0	15	25,9	17	20,5
keine Größenänderung	7	28,0	13	22,4	20	24,1
langsames Wachstum	5	20,0	13	22,4	18	21,7
schnelles Wachstum	6	24,0	12	20,7	18	21,7

* - $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

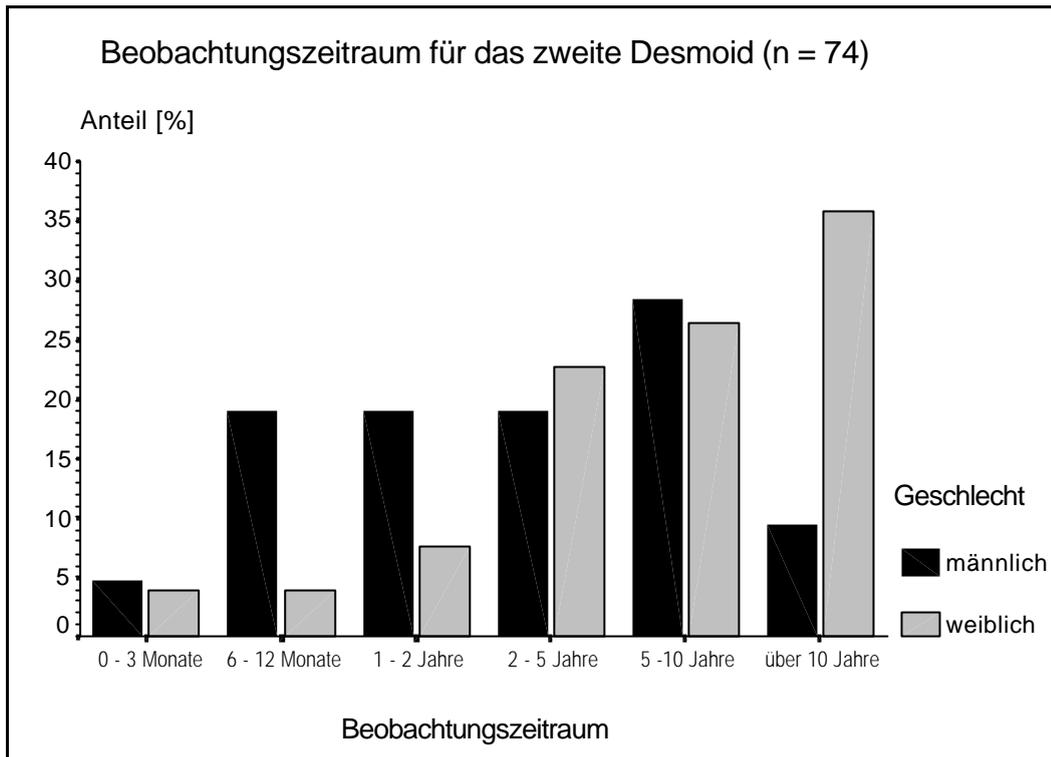


Abbildung 40: Beobachtungszeitraum für das zweite Desmoid nach dem Geschlecht (n = 74)

Es zeigt sich, dass männliche Patienten kürzere Beobachtungszeiten als Frauen aufwiesen. Männer wurden deutlich häufiger als Frauen nur zwei Jahre und weniger erfasst. Weibliche Patienten konnten dagegen häufiger für einen Zeitraum von 5 bis 10 Jahren beobachtet werden. Im Mann-Whitney U-Test waren die Unterschiede zwischen Männern und Frauen statistisch hochsignifikant ($z = -2,64$; $p = 0,008$).

Bezüglich der Prognose der zweiten Desmoide waren für 83 der 97 betreffenden Patienten (85,6%) vollständige Angaben verfügbar. Es zeigte sich, dass bei den Zweitdesmoiden nur 12,0% nicht wiederauftraten. Mehr als 43% dagegen hatten eine langsame oder schnelle Wachstumstendenz. Abbildung 41 zeigt den klinischen Verlauf der Zweitdesmoide:

Desmoide bei Männern grösser. Im Mann-Whitney U-Test erreichte dieser Unterschied jedoch nicht das erforderliche Signifikanzniveau ($z = -1,272$; $p = 0,203$).

Tabelle 24: Perzentile der Tumorgrosse des ersten Desmoids (n = 122)

Geschlecht *	Perzentile der Tumorgrosse [cm] *						
	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
Männer (n = 49)	2	2	6	8	13	29	30
Frauen (n = 71)	2	3	5	7	12	18	24
Keine Angabe (n = 2)	10	10	10	11	-	-	-
Insgesamt (n = 122)	2	3	5	7	12	20	25

* - $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

5.4.2 Zweites Desmoid

Für 74 der 97 Patienten mit einem Zweitdesmoid (76,3%) war der **Beobachtungszeitraum** zwischen Therapie und Beurteilung des zweiten Desmoids angegeben. Dieser war ausgesprochen heterogen: 3 der 74 Patienten (4,1%) wurden nur für drei Monate und weniger beobachtet, 6 Patienten (8,1%) für 6 bis 12 Monate, 8 Patienten (10,8%) für 1 bis 2 Jahre, 16 Patienten (21,6%) für 2 bis 5 Jahre, 20 Patienten (27,0%) für 2 bis 5 Jahre und 21 Patienten (28,4%) für einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren. Abbildung 40 zeigt die Verteilung des Beobachtungszeitraums für das Zweitdesmoid getrennt nach dem Geschlecht:

	n	%	n	%	n	%	n	%
kein Wiederauftreten	30	26,1	63	30,9	1	20,0	94	29,0
Reduktion	24	20,9	34	16,7	-	-	58	17,9
keine Grössenänderung	26	22,6	43	21,1	3	60,0	72	22,2
langsames Wachstum	19	16,5	40	19,6	1	20,0	60	18,5
schnelles Wachstum	16	13,9	24	11,8	-	-	40	12,3

* - $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

Zusätzlich zur Beurteilung des klinischen Verlaufs konnte bei 205 der 369 Patienten (55,6%) die **absolute Tumorgrösse** zur Einschätzung der Entwicklung herangezogen werden. Bei insgesamt 83 der 205 Patienten mit gültigen Angaben (40,5%) war zum Zeitpunkt der Erhebung kein Tumor nachweisbar. Bei den restlichen 122 Patienten reichte die Tumorgrösse von 1 cm bis 43 cm. Durchschnittlich waren es 9,5 cm mit einer Streuung von $s = 7,2$. Die Abbildung 39 zeigt die Verteilung der absoluten Tumorgrösse.

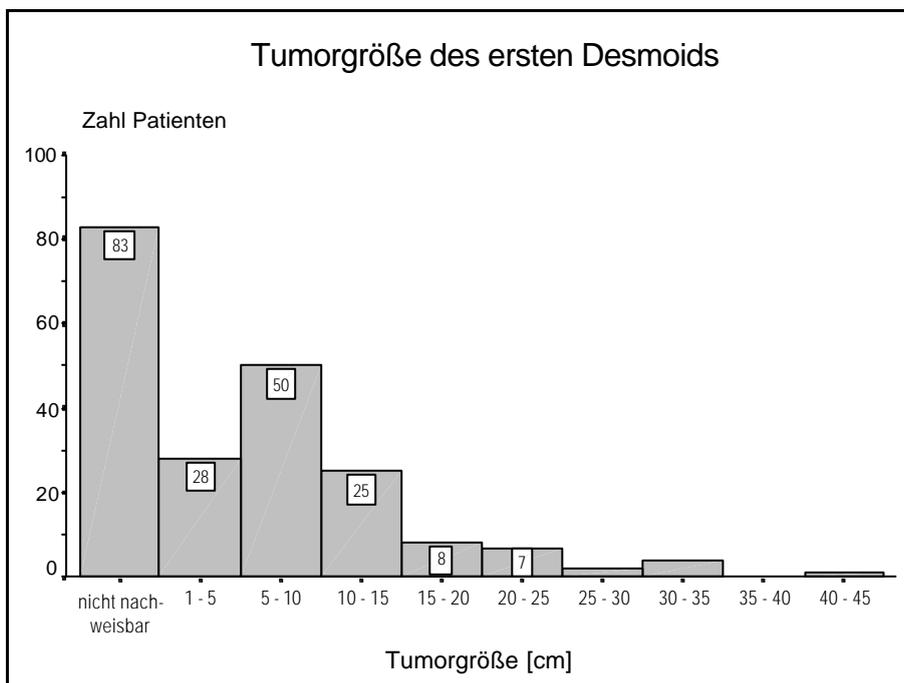


Abbildung 39: Verteilung der Tumorgrösse des ersten Desmoids (n = 205)

Tabelle 24 zeigt die Perzentile für die Tumorgrösse (für die 122 Fälle, in denen ein solcher nachweisbar war) auch getrennt nach dem Geschlecht. Tendenziell waren die

(30,8%) kam es zu einer Progression des Tumors, wobei in 60 Fällen (18,5%) ein langsames und in 40 Fällen (12,3%) ein schnelles Tumorwachstum zu verzeichnen war. Abbildung 38 gibt einen Überblick über den klinischen Verlauf des ersten Desmoids:

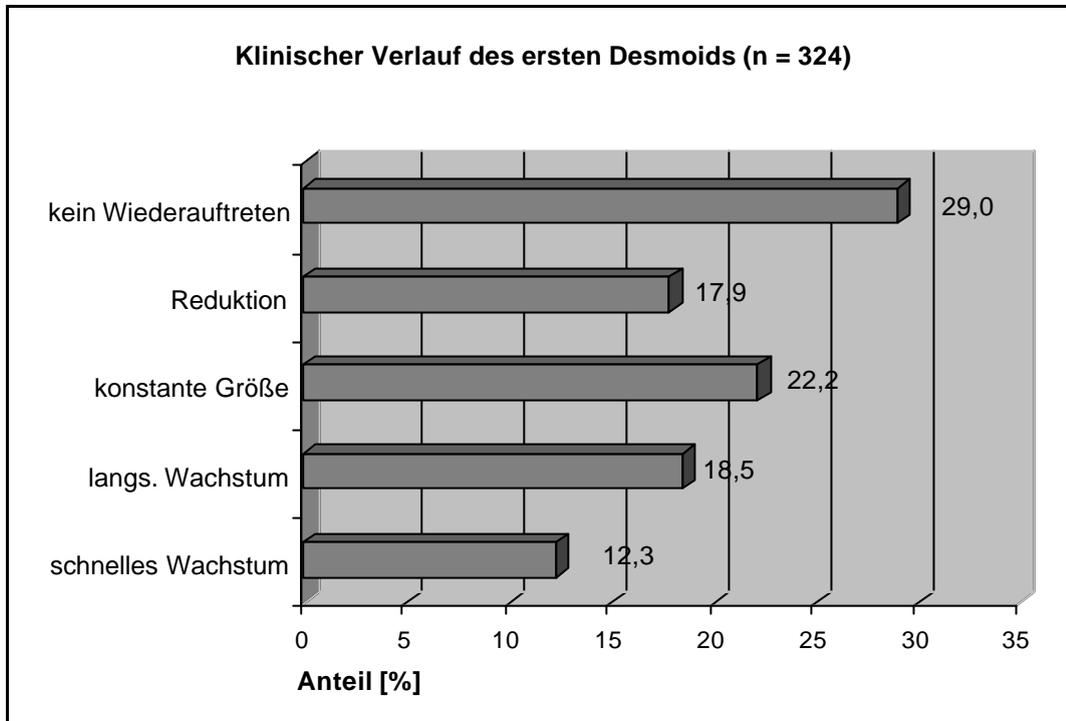


Abbildung 38: Klinischer Verlauf des ersten Desmoids (n = 324)

Unter den Patienten männlichen Geschlechts war der Anteil, bei dem ein Wiederauftreten des Desmoids verhindert werden konnte, etwas geringer als bei den Frauen. Dagegen wurde etwas häufiger eine Größenreduktion erzielt. Schnelles Größenwachstum war geringfügig seltener bei Männern, wohingegen langsames Wachstum bei Frauen häufiger auftrat. Im Mann-Whitney U-Test konnten die genannten Unterschiede nicht statistisch abgesichert werden ($z = -0,42$; $p = 0,671$). Tabelle 23 zeigt den klinischen Verlauf des ersten Desmoids getrennt nach dem Geschlecht:

Tabelle 23: klinischer Verlauf des ersten Desmoids (n = 324)

Klinischer Verlauf des ersten Desmoids *	Geschlecht *			Insgesamt (n = 324)
	Männer (n = 115)	Frauen (n = 204)	k. Angabe (n = 5)	

5.4 Klinischer Verlauf der Desmoide

5.4.1 Erstes Desmoid

Der für 331 der 369 Patienten (89,7%) angegebene **Beobachtungszeitraum** zwischen Therapie und Beurteilung des ersten Desmoids war sehr heterogen. Einige Patienten wurden nur über drei Monate und weniger beobachtet; andere hingegen über eine Zeitspanne von mehr als 10 Jahren. Abbildung 37 zeigt die Verteilung des Beobachtungszeitraums getrennt nach dem Geschlecht. Es zeigt sich, dass männliche Patienten etwas häufiger als Frauen Beobachtungszeiten von nur bis zu zwei Jahren aufwiesen, dagegen häufiger für einen Zeitraum von 5 bis 10 Jahren beobachtet werden konnten. Im Mann-Whitney U-Test waren die Unterschiede zwischen Männern und Frauen nicht statistisch signifikant ($z = -1,272$; $p = 0,203$).

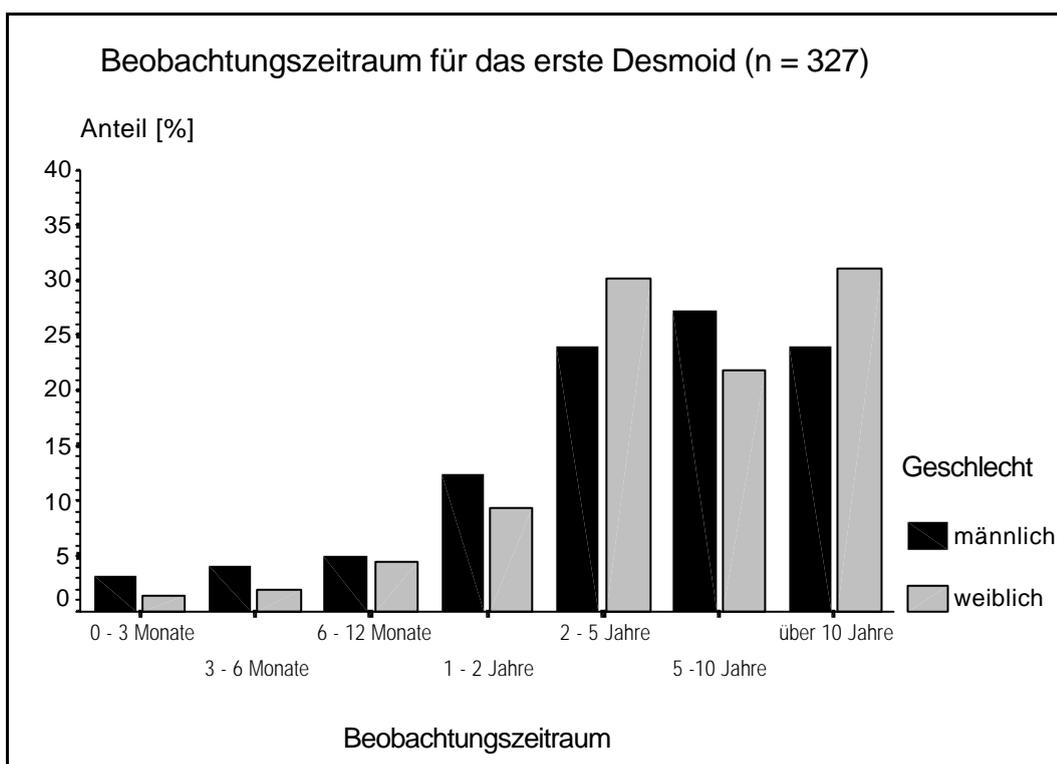


Abbildung 37: Beobachtungszeitraum für das erste Desmoid nach dem Geschlecht (n = 327)

Für 324 der 369 Patienten (87,8%) waren gültige Angaben zum **klinischen Verlauf** des ersten Desmoids vorhanden. In 94 Fällen (29,0%) trat das Desmoid nach der Therapie nicht mehr auf. In weiteren 58 Fällen (17,9%) konnte eine Grössenreduktion erzielt werden und bei 72 Patienten (22,2%) blieb die Tumorgrosse konstant. In 100 Fällen

Für 42 der 43 Patienten (97,7%) mit einem **dritten Desmoid** waren gültige Angaben zu dessen Behandlung vorhanden. Wiederum seltener als bei den ersten beiden Desmoiden erfolgte eine partielle oder totale Exzision. Dagegen wurden häufiger Chemotherapien, Bestrahlungen und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) eingesetzt. Erneut waren weder für die Durchführung einer Behandlung überhaupt noch für einzelne Therapieformen signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu finden (Chi-Quadrat-Tests: $p > 0,05$; $df = 1$). Tabelle 22 zeigt die Behandlung des dritten Desmoids:

Tabelle 22: Die Therapie des dritten Desmoids nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten)

Therapie des dritten Desmoids	Geschlecht					
	Männer (n = 12)		Frauen (n = 30)		Insgesamt (n = 42)	
	n	%	n	%	n	%
keine Therapie	3	25,0	4	13,3	7	16,7
Therapie, davon:	9	75,0	26	86,7	35	83,3
partielle Exzision	1	8,3	5	16,7	6	14,3
totale Exzision	2	16,7	11	36,7	13	31,0
Antiöstrogene	3	25,0	8	26,7	11	26,2
Chemotherapie	1	8,3	4	13,3	5	11,9
Radiatio	1	8,3	6	20,0	7	16,7
Kortikoide	1	8,3	6	20,0	7	16,7
NSAID	2	16,7	3	10,0	5	11,9

Für 96 der 97 Patienten (99,0%) mit einem **Zweitdesmoid** lagen gültige Angaben zu dessen Behandlung vor. Seltener als beim ersten Desmoid konnte eine teilweise oder totale Exzision erfolgen. Dagegen wurde häufiger Chemotherapien, Bestrahlungen und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) eingesetzt. Auch wenn bei Männern häufiger als bei Frauen keine Therapie stattfand, war dieser Unterschied im Chi-Quadrat-Test nicht statistisch signifikant ($\chi^2 = 0,748$; $df = 1$; $p = 0,387$). In der Häufigkeit des Einsatzes der einzelnen Behandlungsformen bestanden ebenfalls keine statistisch bedeutsamen geschlechtsspezifischen Unterschiede ($p > 0,05$; $df = 1$). Tabelle 21 zeigt die Behandlung des zweiten Desmoids bei den betreffenden 83 Patienten:

Tabelle 21: Die Therapie des zweiten Desmoids nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten)

Therapie des zweiten Desmoids	Geschlecht					
	Männer (n = 33)		Frauen (n = 63)		Insgesamt (n = 96)	
	n	%	n	%	n	%
keine Therapie	7	21,2	9	14,3	16	16,7
Therapie, davon:	26	78,8	54	85,7	80	83,3
partielle Exzision	5	15,2	9	14,3	14	14,6
totale Exzision	9	27,3	23	36,5	32	33,3
Antiöstrogene	7	21,2	13	20,6	20	20,8
Chemotherapie	1	3,0	9	14,3	10	10,4
Radiatio	1	3,0	4	6,3	5	5,2
Kortikoide	1	3,0	4	6,3	5	5,2
NSAID	9	27,3	9	14,3	18	18,8
andere Therapie	3	9,1	2	3,2	5	5,2

Tabelle 20 zeigt die Häufigkeit des Einsatzes einzelner Therapieformen auch getrennt nach dem Geschlecht. Wesentliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind nicht ersichtlich. Weder für die Durchführung einer Therapie überhaupt noch für einzelne Therapieformen war in den Chi-Quadrat-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen zu finden ($p > 0,05$; $df = 1$).

Tabelle 20: Die Therapie des ersten Desmoids nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten)

Therapie des ersten Desmoids	Geschlecht							
	Männer (n = 130)		Frauen (n = 222)		k. Angabe (n = 5)		Insgesamt (n = 357)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
keine Therapie	24	18,5	36	16,2	-	-	60	16,8
Therapie, davon:	106	81,5	186	83,8	5	100,0	297	83,2
partielle Exzision	32	24,6	52	23,4	1	20,0	85	23,8
totale Exzision	48	36,9	93	41,9	2	40,0	143	40,1
Antiöstrogene	21	16,2	46	20,7	3	60,0	70	19,6
Chemotherapie	8	6,2	12	5,4	-	-	20	5,6
Radiatio	5	3,8	3	1,4	-	-	8	2,2
Kortikoide			1	0,5	-	-	1	0,3
NSAID	17	13,1	27	12,2	1	20,0	45	12,6
andere	4	3,1	7	3,2	-	-	11	3,1

5.3.8 Therapie der Desmoide

Zur Therapie des **ersten Desmoide** waren vollständige Angaben von 357 Patienten verfügbar. Bei 297 dieser Patienten (83,2%) wurde eine der unten beschriebenen Therapieformen eingesetzt, während in den restlichen 60 Fällen (16,8%) jegliche Therapie unterblieb.

In insgesamt 63,9% der Fälle erfolgte eine vollständige bzw. partielle Exzision des Tumors. In 19,6% wurden Antiöstrogene eingesetzt. Abbildung 36 gibt einen ersten Überblick über die therapeutischen Massnahmen gegen das erste Desmoid.

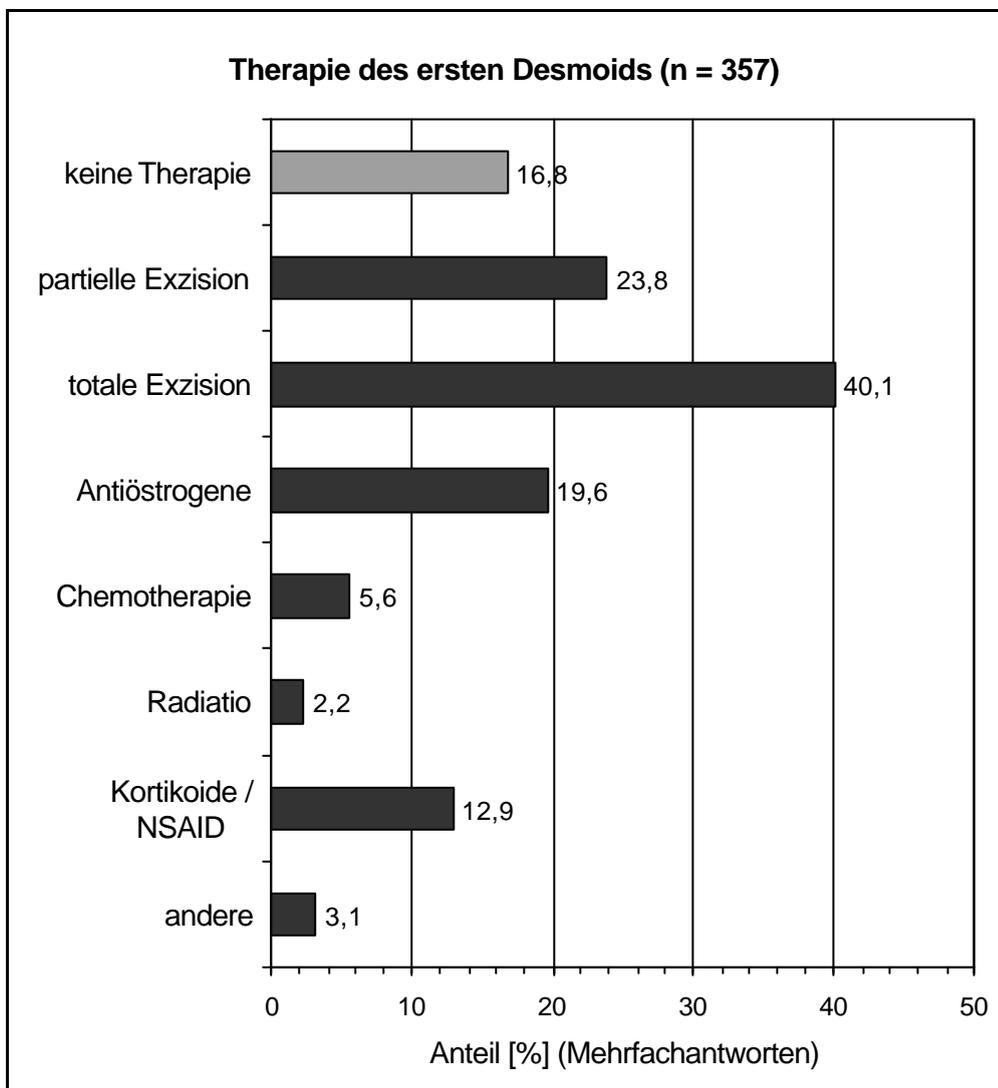


Abbildung 36: Therapie des ersten Desmoide (Mehrfachantworten möglich)

Tabelle 18: Lokalisation des zweiten Desmoids bei Männern und Frauen (n = 91)

Lokalisation des zweiten Desmoids *	Geschlecht *					
	Männer (n = 32)		Frauen (n = 59)		Insgesamt (n = 91)	
	n	%	n	%	n	%
Bauchwand	9	28,1	21	35,6	30	33,0
intraabdominal	20	62,5	32	54,2	52	57,1
extraabdominal	2	6,3	2	3,4	4	4,4
Bauchwand u. intraabd.	1	3,1	3	5,1	4	4,4
alle drei Lokalisationen	-	-	1	1,7	1	1,1

* - p > 0,05 Chi-Quadrat-Test

Ein **drittes Desmoid** trat bei 43 Patienten auf, von denen für 42 (97,7%) vollständige Angaben zur Lokalisation vorlagen. Auch hier dominierte ein intraabdominaler Sitz. Eine Lokalisation in der Bauchwand war jedoch zugunsten der extraabdominal auftretenden Desmoide seltener zu finden. Diese Abweichung ist auf 6 Frauen mit einem entsprechendem Sitz des Tumors zurückzuführen. Im Chi-Quadrat-Test erreichten die geschlechtsspezifischen Unterschiede daher ein signifikantes Niveau ($\chi^2 = 9,39$; df = 1; p = 0,016). Tabelle 19 zeigt die Lokalisation des zweiten Desmoids bei Männern und Frauen. Im Vergleich mit dem Erstdesmoid stimmte die Lokalisation in 28 der 42 Fälle (66,7%) überein ($\chi^2 = 58,2$; df = 12; p = 0,001) und im Vergleich mit dem Zweitdesmoid in 30 Fällen (71,4%) ($\chi^2 = 50,6$; df = 12; p = 0,001).

Tabelle 19: Lokalisation des dritten Desmoids bei Männern und Frauen (n = 40)

Lokalisation des dritten Desmoids †	Geschlecht †					
	Männer (n = 12)		Frauen (n = 30)		Insgesamt (n = 42)	
	n	%	n	%	n	%
Bauchwand	1	8,3	11	36,7	12	28,6
intraabdominal	11	91,7	12	40,0	23	54,8
extraabdominal	-	-	6	20,0	6	14,3
Bauchwand u. intraabd.	-	-	1	3,3	1	2,4

† - p < 0,05 Chi-Quadrat-Test

Insgesamt befanden sich nahezu 90% aller Erstdesmoide in der Bauchwand oder intraabdominal.

Tabelle 17 gibt die Angaben zur Lokalisation des ersten Desmoids vollständig wieder:

Tabelle 17: Lokalisation des ersten Desmoids bei Männern und Frauen (n = 361)

Lokalisation des ersten Desmoids [†]	Geschlecht [†]							
	Männer (n = 130)		Frauen (n = 226)		k. Angabe (n = 5)		Insgesamt (n = 361)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bauchwand	30	23,1	84	37,2	1	20,0	115	31,9
intraabdominal	83	63,8	121	53,5	4	80,0	208	57,6
extraabdominal	9	6,9	12	5,3	-	-	21	5,8
Bauchwand u. intraabd.	6	4,6	9	4,0	-	-	15	4,2
Bauchwand u. extraabd.	1	0,8	-	-	-	-	1	0,3
alle drei Lokalisationen	1	0,8	-	-	-	-	1	0,3

[†] - p < 0,05 Chi-Quadrat-Test

Für die bei insgesamt 97 Patienten auftretenden **Zweitdesmoide** lagen von 91 Patienten (93,8%) gültige Angaben vor. Die Tumoren hatten keine wesentlich andere Lokalisation als die Erstdesmoide. Auch hier hatten ca. 90% ihren Sitz in der Bauchwand oder intraabdominal. Die Geschlechtsunterschiede waren hier nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2 = 1,71$; df = 4; p = 0,789).

Der Vergleich mit dem Erstdesmoid ergab, dass in 41 der 91 Fälle (45,1%) ein unterschiedlicher und in 50 Fällen (54,9%) ein identischer Sitz der Desmoide vorlag. Im Chi-Quadrat-Test konnte die überzufällig häufig identische Lokalisation statistisch abgesichert werden ($\chi^2 = 47,6$; df = 16; p = 0,035). Tabelle 18 zeigt die Lokalisation des zweiten Desmoids bei Männern und Frauen:

5.3.7 Lokalisation der Desmoide

Zur Lokalisation des erstens Desmoids hatten 361 der 369 Patienten (97,8%) vollständige Angaben. Bei der Möglichkeit von Mehrfachantworten waren davon 132 (35,8%) in der Bauchwand, 224 (60,7%) intraabdominal und 23 (6,2%) extraabdominal lokalisiert. Abbildung 35 zeigt die Lokalisation des ersten Desmoids getrennt für Männer und Frauen. Es wird deutlich, dass sich die Desmoide bei Männern deutlich häufiger intraabdominal befanden und bei Frauen dafür eine Lokalisation in der Bauchwand häufiger vorkam:

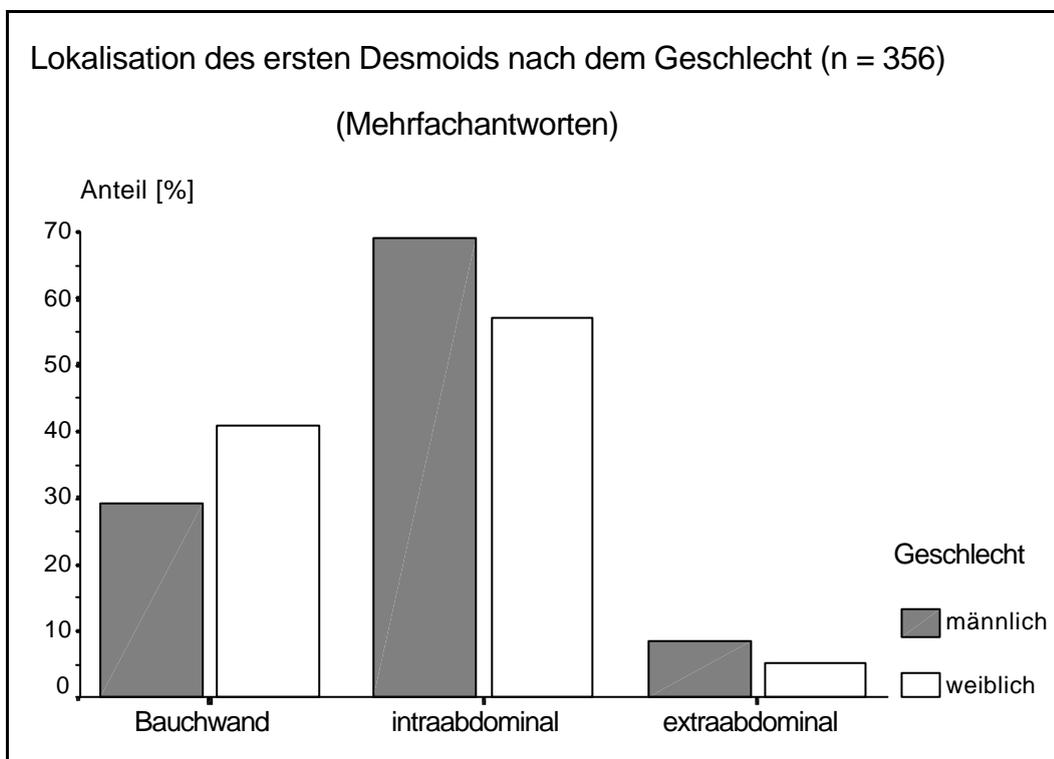


Abbildung 35: Lokalisation des erstens Desmoids nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten möglich)

Auch unter Berücksichtigung der Möglichkeit von Mehrfachantworten ergab sich ein ähnliches Bild: bei Männern befand sich das erste Desmoid in 30 von 130 Fällen (23,1%) in der Bauchwand und bei Frauen in 84 von 226 Fällen (37,2%). Demgegenüber hatte das erste Desmoid bei 83 Männern (63,8%) und bei 121 Frauen (53,5%) einen intraabdominalen Sitz. Eine kombinierte Lokalisation in Bauchwand und intraabdominal hatten 6 Männer (4,6%) und 9 Frauen (4,0%). Im Chi-Quadrat-Test waren diese Geschlechtsunterschiede signifikant ($\chi^2 = 10,57$; $df = 5$; $p = 0,037$).

5.3.6 Diagnostische Methoden zur Erkennung der Desmoide

Mit 53,1% die meisten **Erstdiagnosen** der Desmoide erfolgten durch eine histologische Gewebsuntersuchung. Mit 47,4% wurde die Laparotomie ebenfalls häufig herangezogen. Eine klinische Untersuchung war in 42,5% beteiligt. Die Sonographie, CT, MRT und andere Verfahren waren von untergeordneter Bedeutung. Bei der Diagnose von **Zweit- und Dritt-desmoiden** wurden die letztgenannten Untersuchungsverfahren etwas häufiger eingesetzt. Abbildung 34 informiert über die bei den Erst- und Folgedesmoiden eingesetzten diagnostischen Verfahren:

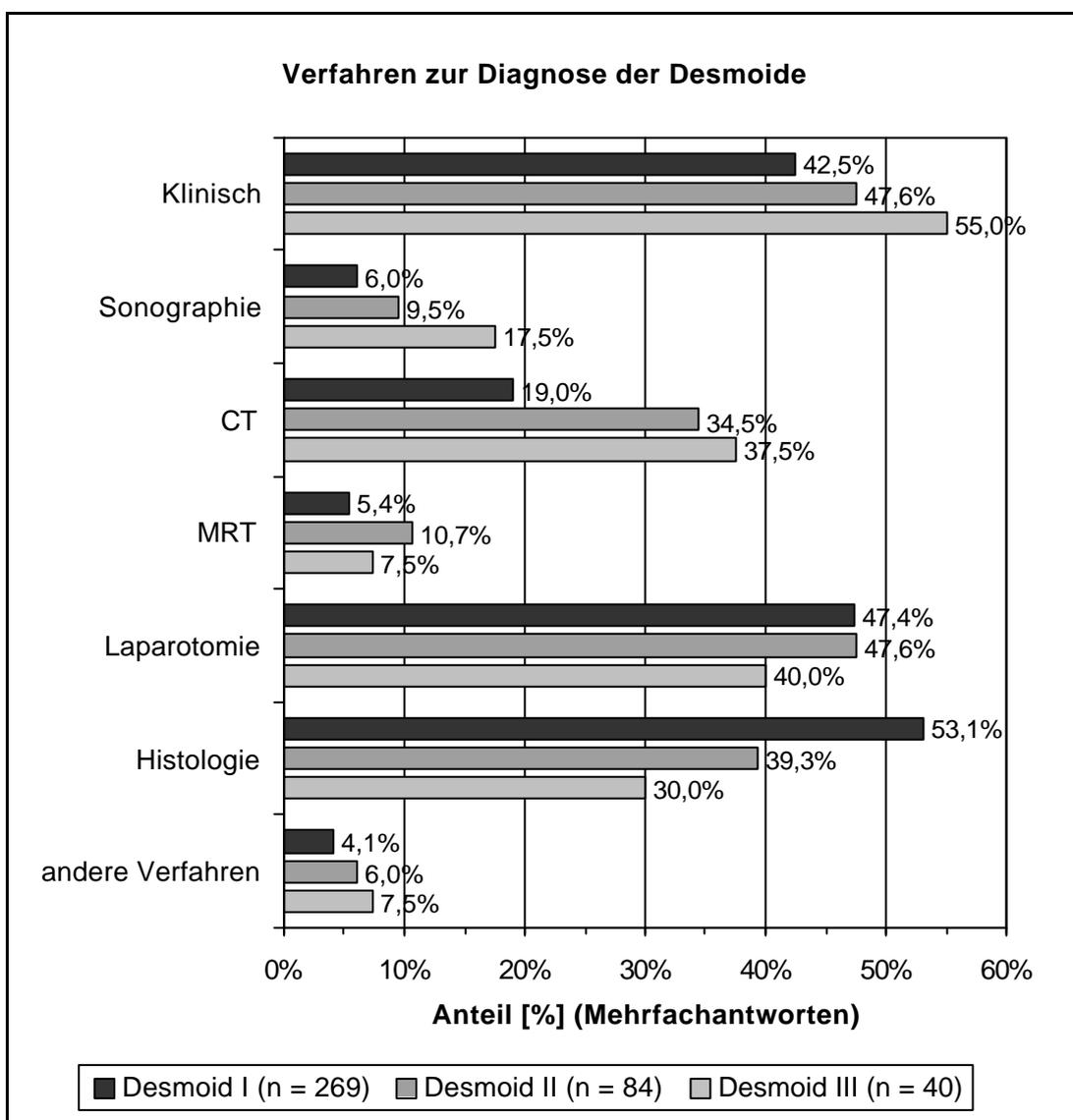


Abbildung 34: Diagnostische Verfahren bei Erst- und Folgedesmoiden

Die Abbildungen 32 und 33 zeigen die Verteilung des Abstandes zwischen der Kolektomie und der Diagnose des ersten Desmoids getrennt nach dem Geschlecht:

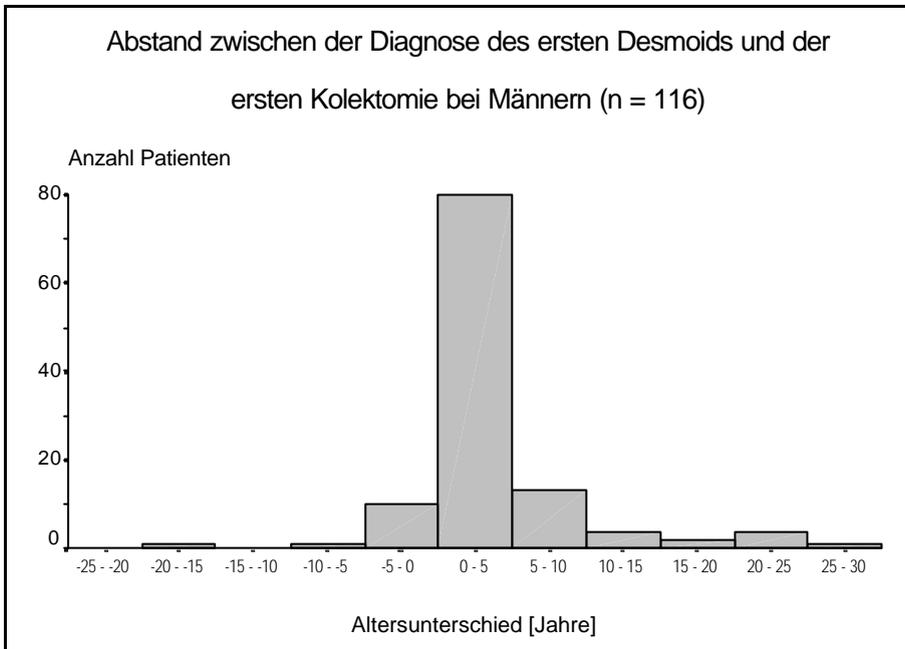


Abbildung 32: Altersunterschied zwischen Kolektomie und Desmoid-Diagnose bei Männern

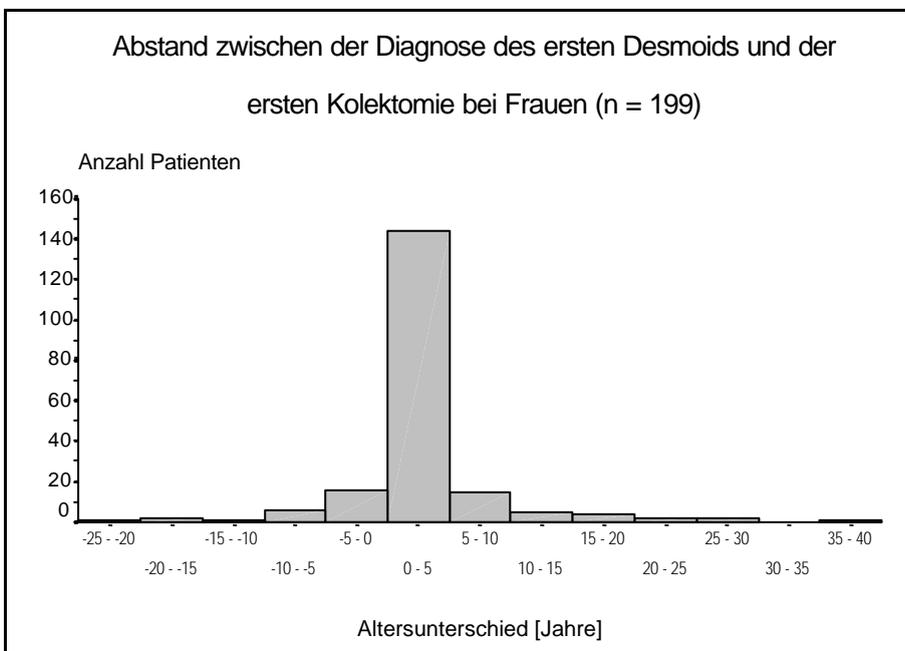


Abbildung 33: Altersunterschied zwischen erster Kolektomie und Desmoid-Diagnose bei Frauen

In 228 der 319 Fälle mit gültigen Angaben (71,5%) wurde das erste Desmoid nach der Kolektomie erkannt. Bei 53 Patienten (16,6%) erfolgten beide Diagnosen im gleichen Jahr und in 38 Fällen (11,9%) wurde das Desmoid vor der Kolektomie diagnostiziert. Zwischen Männern und Frauen bestand dabei im Chi-Quadrat-Test kein bedeutsamer Unterschied ($\chi^2 = 2,20$; $df = 2$; $p = 0,333$) (Abbildung 31):

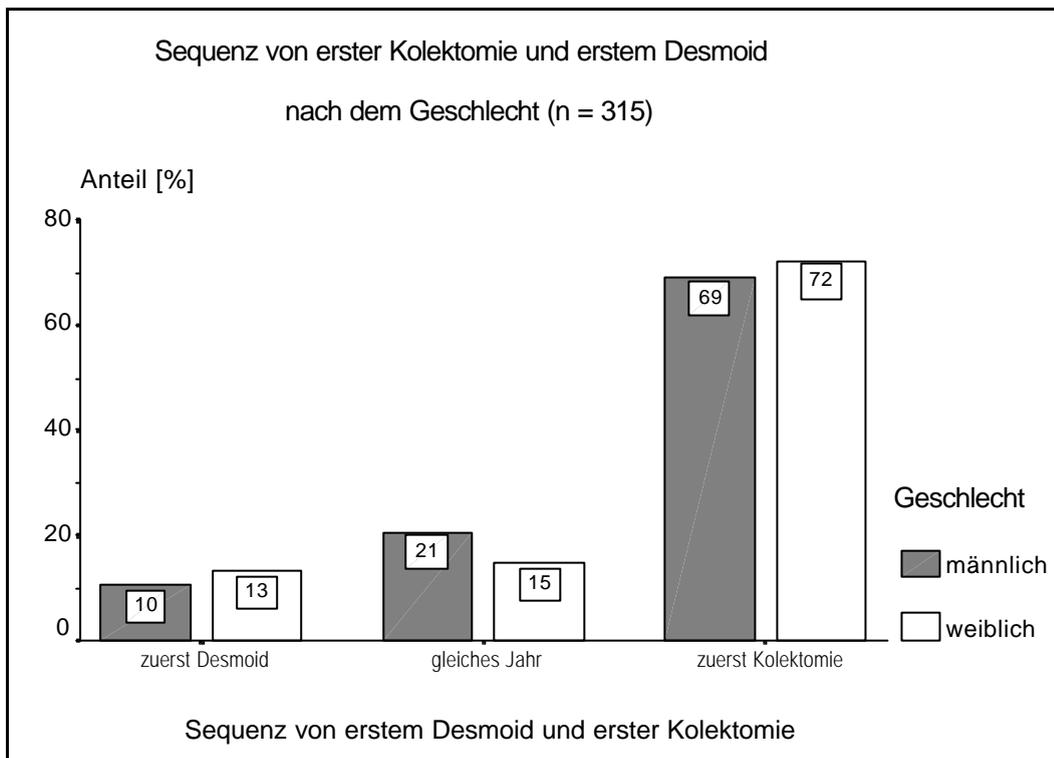


Abbildung 31: Sequenz von erstem Desmoid und erster Kolektomie

Im Mittel vergingen 2,6 Jahre ($s = 6,2$) zwischen der durchgeführten Kolektomie und der Diagnose des ersten Desmoids. Im Mann-Whitney U-Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ($z = -0,261$; $p = 0,794$):

Tabelle 16: Altersabstand zwischen der Diagnose des ersten Desmoids und der Kolektomie

Altersdifferenz zwischen dem Auftreten des ersten Desmoids und der Kolektomie [Jahre] *						
Geschlecht	n	x	s	min	max	Median
Männer	116	2,9	6,0	-20	26	2
Frauen	199	2,3	6,3	-21	38	2
Keine Angabe	4	5,5	6,4	1	15	3
Gesamt	319	2,6	6,2	-21	38	2

* - $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

Die folgenden Abbildungen 28 und 30 zeigen die Verteilung des Abstandes zwischen der Diagnosen von FAP und erstem Desmoid getrennt nach dem Geschlecht.

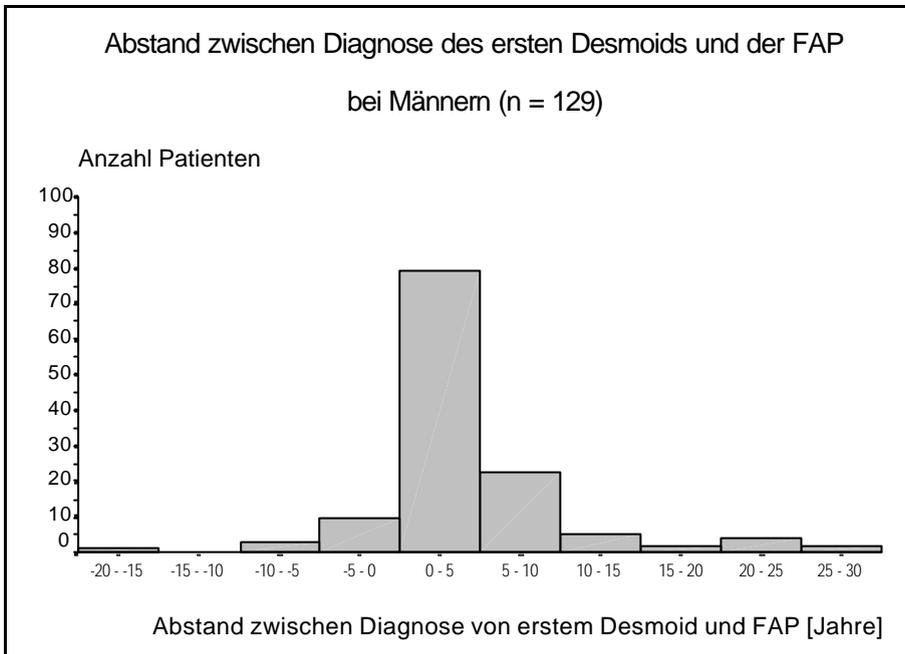


Abbildung 29: Verteilung des Abstandes zwischen FAP- und Desmoid-Diagnose bei Männern (n = 129)

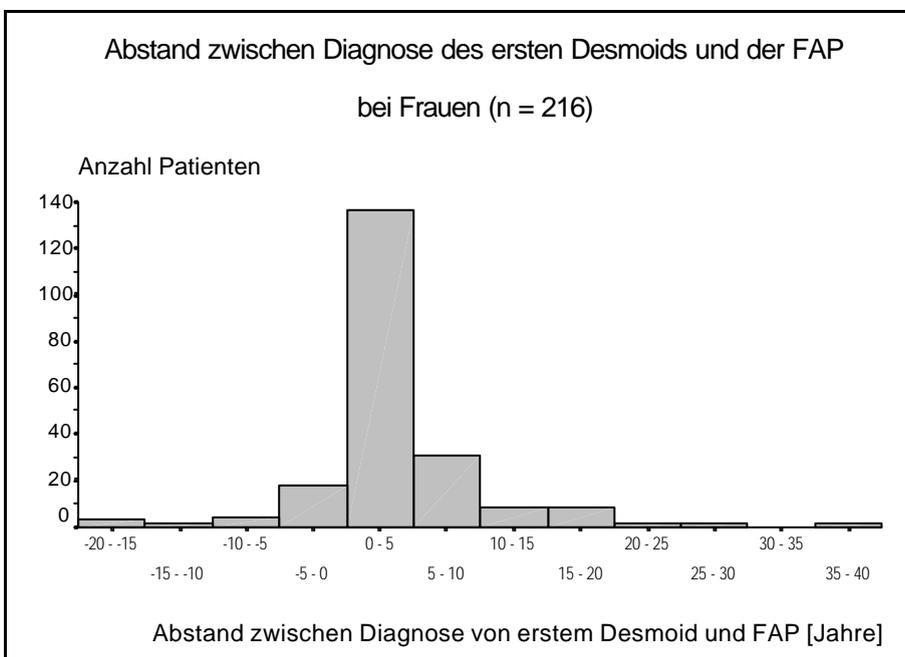


Abbildung 30: Verteilung des Abstandes zwischen FAP- und Desmoid-Diagnose bei Frauen (n = 216)

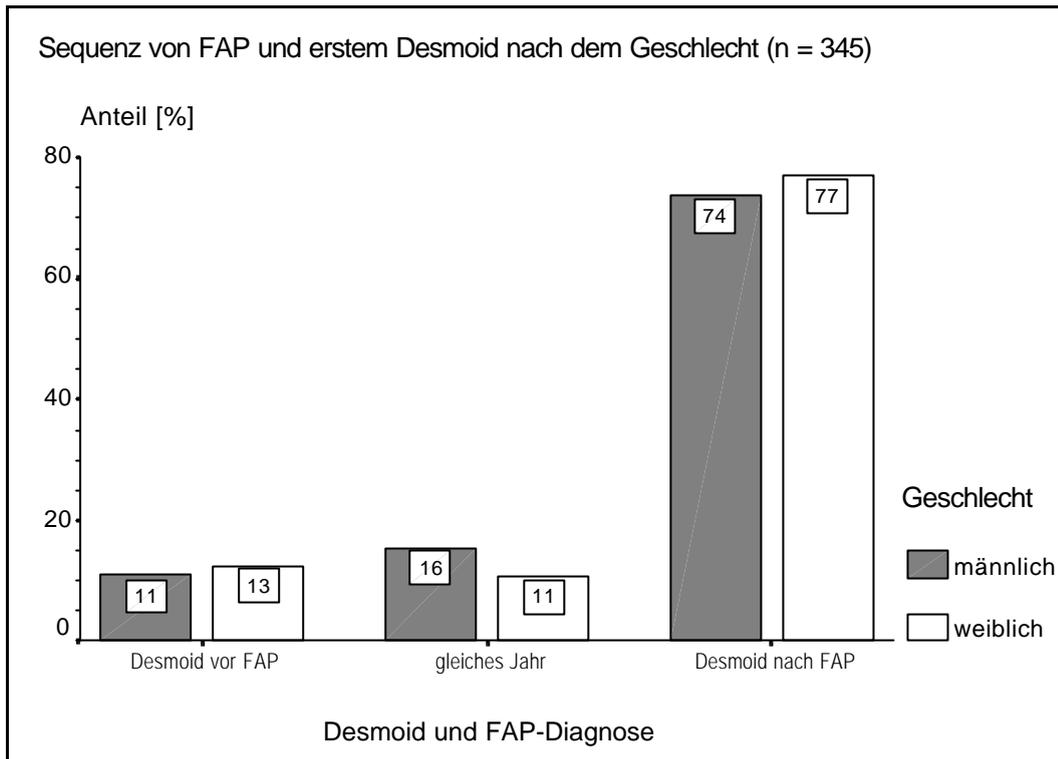


Abbildung 28: zeitliche Abfolge von Desmoid- und FAP-Diagnose

Im Mittel vergingen 3,2 Jahre ($s = 6,4$) zwischen der Diagnose der FAP und jener des ersten Desmoids. Auch hierbei bestand im Mann-Whitney U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ($z = -0,143$; $p = 0,886$).

Tabelle 15 zeigt die Altersdifferenz zwischen FAP- und Desmoid-Diagnose mit den zugehörigen statistischen Masszahlen getrennt nach dem Geschlecht:

Tabelle 15: Altersabstand zwischen der Diagnose des ersten Desmoids und der FAP

Altersdifferenz zwischen dem Auftreten des ersten Desmoids und der FAP [Jahre] *						
Geschlecht	n	x	s	min	max	Median
Männer	129	3,4	6,3	-19	26	2
Frauen	216	3,1	6,5	-20	38	2
Keine Angabe	3	6,3	7,6	1	15	3
Gesamt	348	3,2	6,4	-20	38	2

* - $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

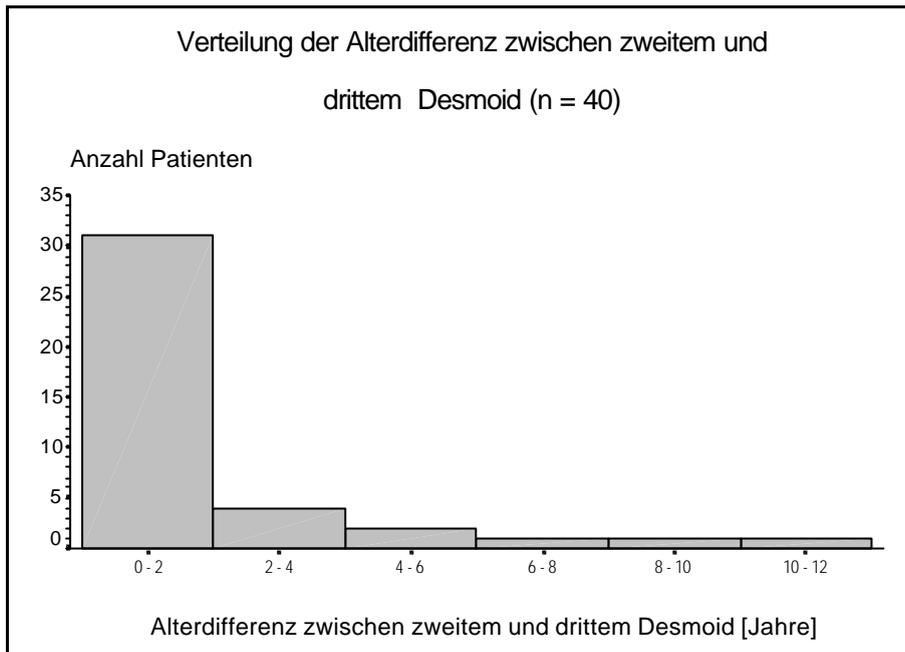


Abbildung 27: Verteilung der Altersdifferenz zwischen Diagnose des zweiten und dritten Desmoids

5.3.5 Desmoidentstehung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Kolektomie und dem Zeitpunkt der FAP-Diagnose

In 264 der 348 Fälle mit gültigen Angaben (71,5%) wurde das erste Desmoid nach der FAP diagnostiziert. Bei 43 Patienten (11,7%) erfolgten beide Diagnosen im gleichen Jahr und in 41 Fällen (11,1%) wurde das Desmoid vor der FAP erkannt.

Im Chi-Quadrat-Test bestand dabei kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied ($\chi^2 = 1,82$; $df = 2$; $p = 0,402$): bei 129 Männern mit vollständigen Angaben wurde das Desmoid in 95 Fällen (73,6%) nach der FAP, in 20 Fällen (15,5%) im gleichen Jahr und in 14 Fällen (10,9%) vor der Familiären adenomatöse Polyposis (FAP) erkannt. Bei den 216 Frauen erfolgte die Diagnose des Desmoids in 166 Fällen (76,9%) nach der FAP, in 23 Fällen (10,6%) im gleichen Jahr und in 27 Fällen (12,5%) vor der FAP-Diagnose (Abbildung 28):

Die Abbildungen 25 bis 27 zeigen die Verteilung des Abstandes zwischen der Diagnose der Desmoide:

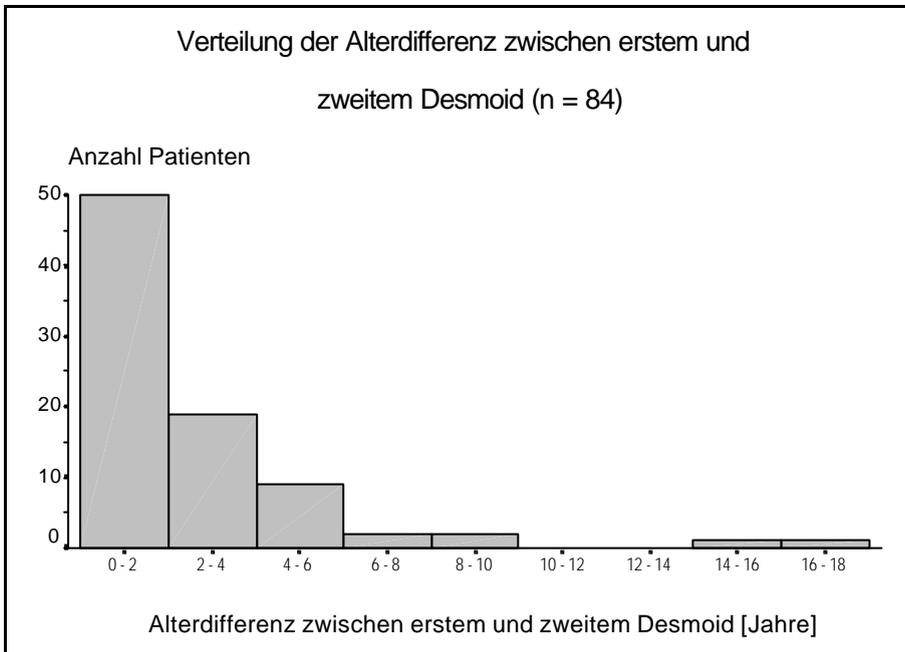


Abbildung 25: Verteilung der Altersdifferenz zwischen Diagnose des ersten und zweiten Desmoids

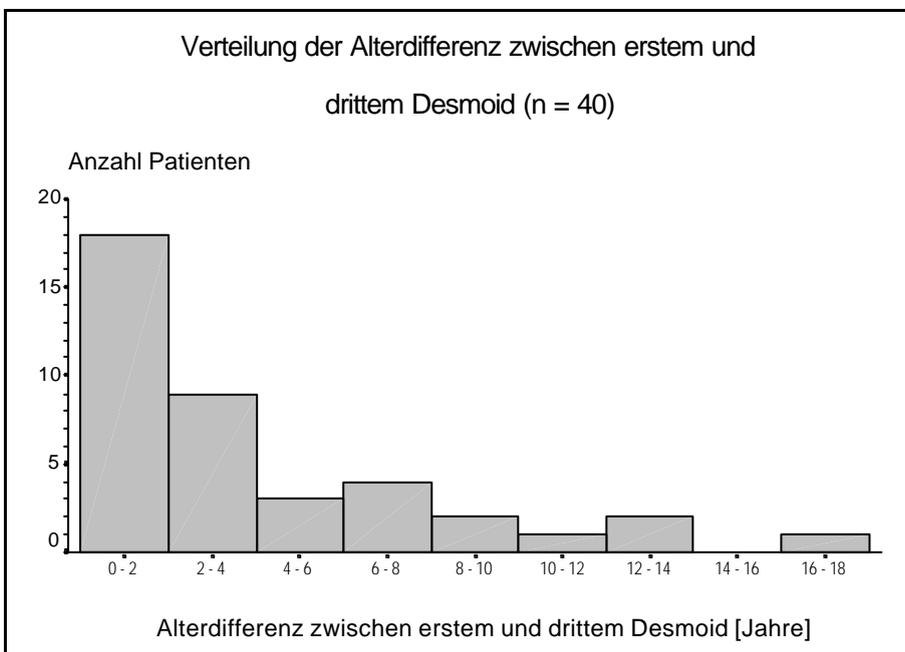


Abbildung 26: Verteilung der Altersdifferenz zwischen Diagnose des ersten und dritten Desmoids

Tabelle 13: Alter bei der Diagnose von Zweit- und Drittdesmoiden

Geschlecht *	Desmoid	Alter bei zweitem und dritten Desmoid [Jahre] *					
		n	x	s	min	max	Median
Männer	II	31	30,9	9,1	16	48	31
	III	12	26,8	7,9	16	41	25
Frauen	II	53	30,8	8,2	20	52	29
	III	28	30,8	7,3	21	53	31
Gesamt	II	84	30,8	8,4	16	52	30
	III	40	29,6	7,6	16	53	30

* - $p > 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

5.3.4 Abstand zwischen den Desmoiden

Nach der Diagnose des ersten Desmoids vergingen durchschnittlich 1,9 Jahre ($s = 3,0$) bis zum Auftreten eines eventuellen zweiten Desmoids und durchschnittlich 3,3 Jahre ($s = 4,1$) bis zum dritten Desmoid. Zwischen dem Auftreten des zweiten und dritten Desmoids lagen im Mittel 1,3 Jahre ($s = 2,5$) (Tabelle 14). Im Mann-Whitney U-Test bestanden dabei keine signifikanten Geschlechtsunterschiede (Desmoid I bis II: $z = -1,15$; $p = 0,250$; Desmoid I bis III: $z = -1,54$; $p = 0,182$; Desmoid II bis III: $z = -0,17$; $p = 0,192$).

Tabelle 14: Altersabstand zwischen den Diagnosen der Desmoide

Geschlecht	Desmoid	Alter bei Auftreten der Desmoide [Jahre]					
		n	x	s	min	max	Median
Männer	I bis II	31	1,3	1,7	0	6	1
	I bis III	12	2,2	3,3	0	9	0
	II bis III	12	1,0	2,4	0	7	0
Frauen	I bis II	53	2,3	3,5	0	17	1
	I bis III	28	3,7	4,3	0	16	2
	II bis III	28	1,4	2,5	0	11	1
Gesamt	I bis II	84	1,9	3,0	0	17	1
	I bis III	40	3,3	4,1	0	16	2
	II bis III	40	1,3	2,5	0	11	0

Die Abbildungen 23 und 24 zeigen die Altersverteilung und in Tabelle 13 ist das Durchschnittsalter mit den zugehörigen statistischen Kennwerten getrennt für Männer und Frauen angegeben.

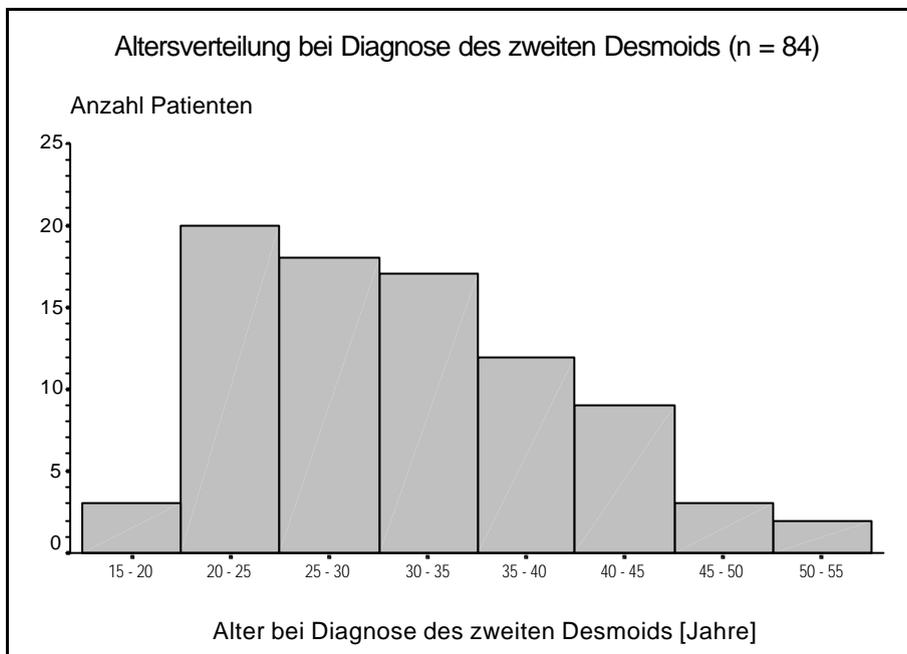


Abbildung 23: Altersverteilung bei Diagnose des zweiten Desmoids

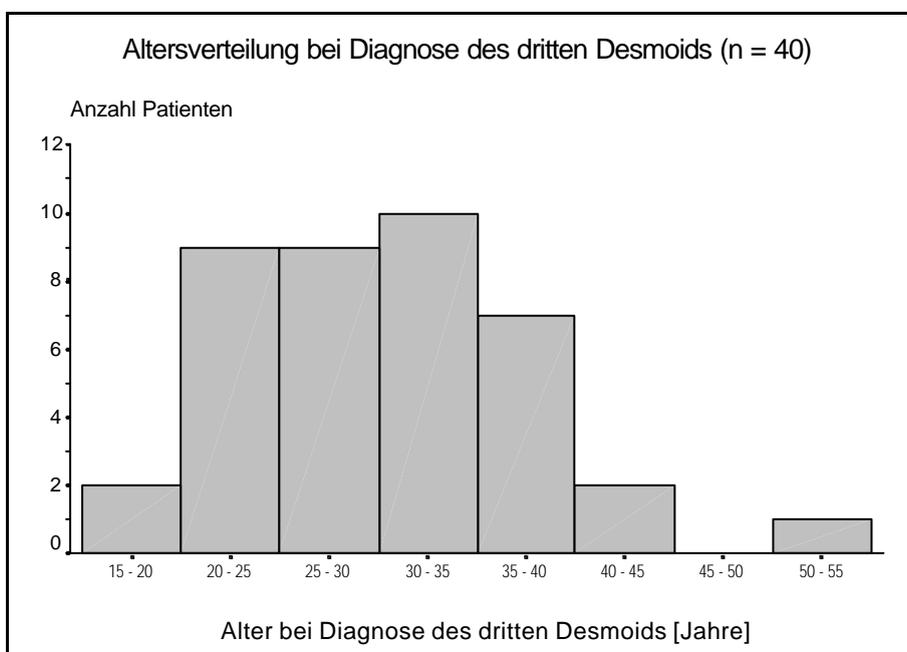


Abbildung 24: Altersverteilung bei Diagnose des dritten Desmoids

5.3.3 Zweit- und Drittdesmoide

Es zeigte sich, dass das Alter bei Diagnose des ersten Desmoids signifikant niedriger war, wenn in der Folge ein drittes Desmoid diagnostiziert wurde (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2 = 7,44$; $df = 2$; $p = 0,024$). Bei einem Desmoid betrug das Durchschnittsalter 31,6 Jahre ($s = 11,6$) und bei zwei Desmoiden 30,6 Jahre ($s = 9,2$) gegenüber nur 26,5 Jahren ($s = 6,6$) bei den Patienten mit drei (und mehr) Desmoiden. Abbildung 22 zeigt den Altersunterschied:

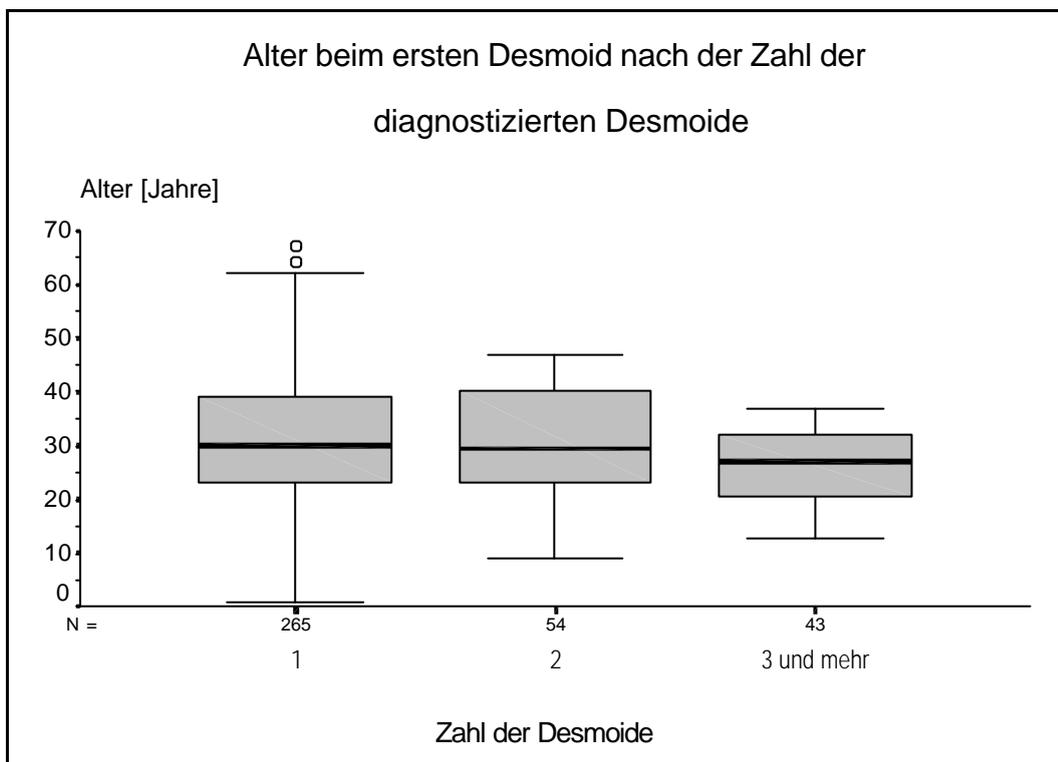


Abbildung 22: Alter bei Diagnose des ersten Desmoids nach der Zahl der diagnostizierten Desmoide

Zum Alter bei Diagnose des **zweiten Desmoids** hatten 84 der betreffenden 97 Patienten (86,6%) gültige Angaben. Das Durchschnittsalter betrug 30,8 Jahre ($s = 8,4$). Für das Alter beim **dritten Desmoid** existierten Angaben von 40 der 43 Patienten (93,0%). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung waren 29,6 Jahre ($s = 7,6$). Im Mann-Whitney U-Test bestanden weder für Zweit- ($z = -0,09$; $p = 0,930$) noch für Drittdesmoide ($z = -0,93$; $p = 0,139$) signifikante Geschlechtsunterschiede.

Männer waren bei der Diagnose des ersten Desmoids mit durchschnittlich 32,2 Jahren ($s = 12,2$) im Mann-Whitney U-Test signifikant älter als Frauen mit 30,0 Jahren ($s = 10,1$) ($z = -2,05$; $p = 0,040$). Tabelle 12 zeigt das Alter bei Diagnose des ersten Desmoids mit den zugehörigen statistischen Kennwerten getrennt für Männer und Frauen:

Tabelle 12: Alter bei der Diagnose des ersten Desmoids

Geschlecht †	Alter bei Diagnose des ersten Desmoids [Jahre] †					
	n	x	s	min	max	Median
Männer	134	32,2	12,2	1	64	32
Frauen	224	30,0	10,1	9	67	28
Keine Angabe	4	35,3	9,7	22	45	37
Gesamt	362	30,9	10,9	1	67	30

† - $p < 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

In der Abbildung 21 wird der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen graphisch veranschaulicht:

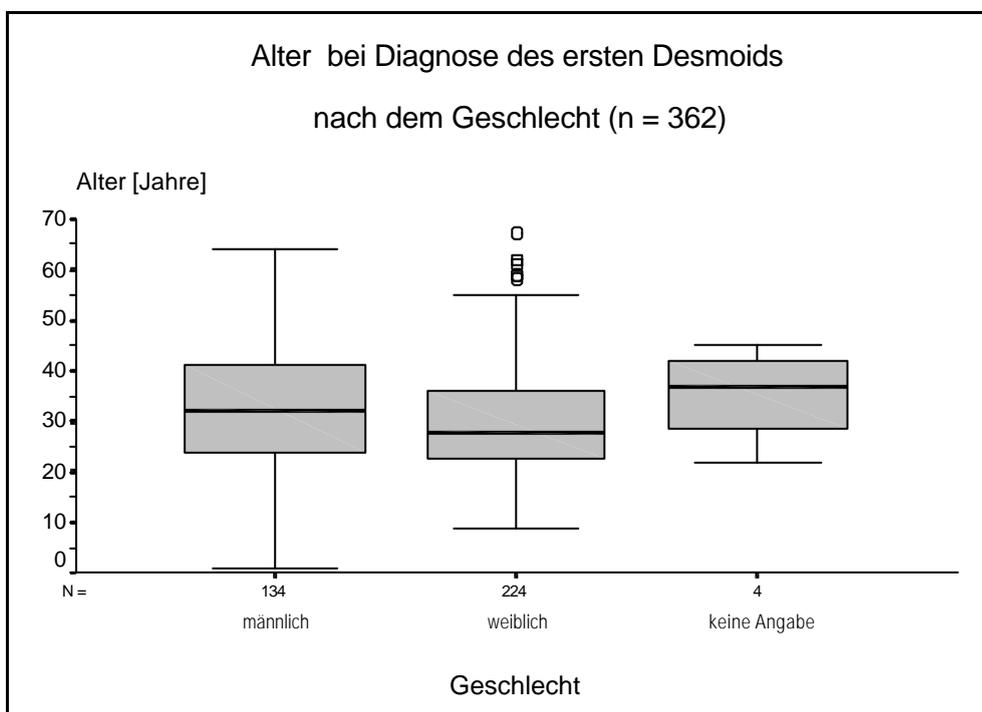


Abbildung 21: Alter bei Diagnose des ersten Desmoids nach dem Geschlecht

5.3.2 Alter bei Erstdiagnose eines Desmoids

Für 362 Patienten waren vollständige Angaben verfügbar. Das **erste Desmoid** wurde durchschnittlich im Alter von 30,9 Jahren ($s = 10,9$) diagnostiziert. Die Abbildungen 19 und 20 zeigen die Verteilung des Alters getrennt für Männer und Frauen:

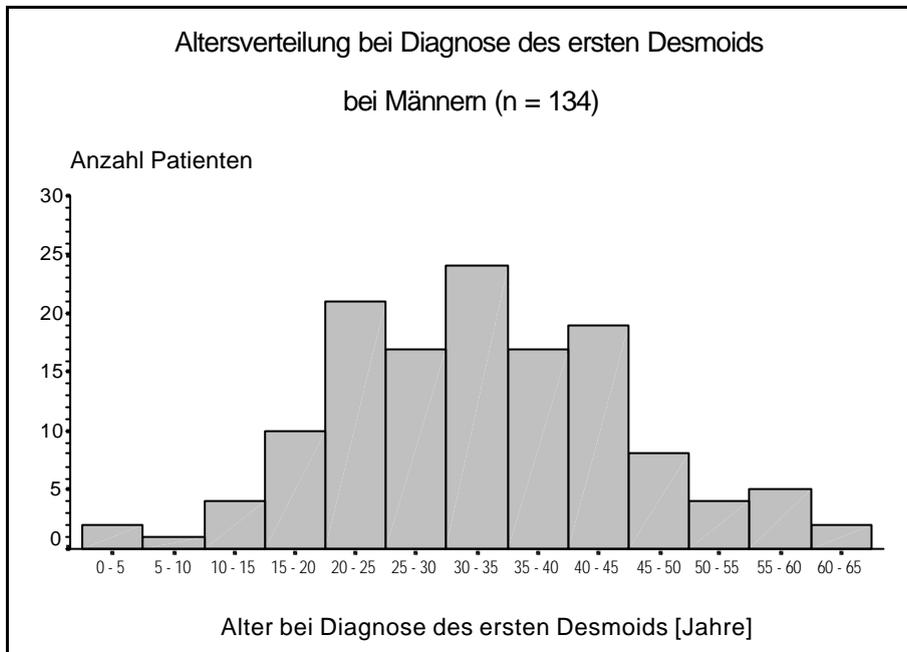


Abbildung 19: Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Desmoids (Männer)

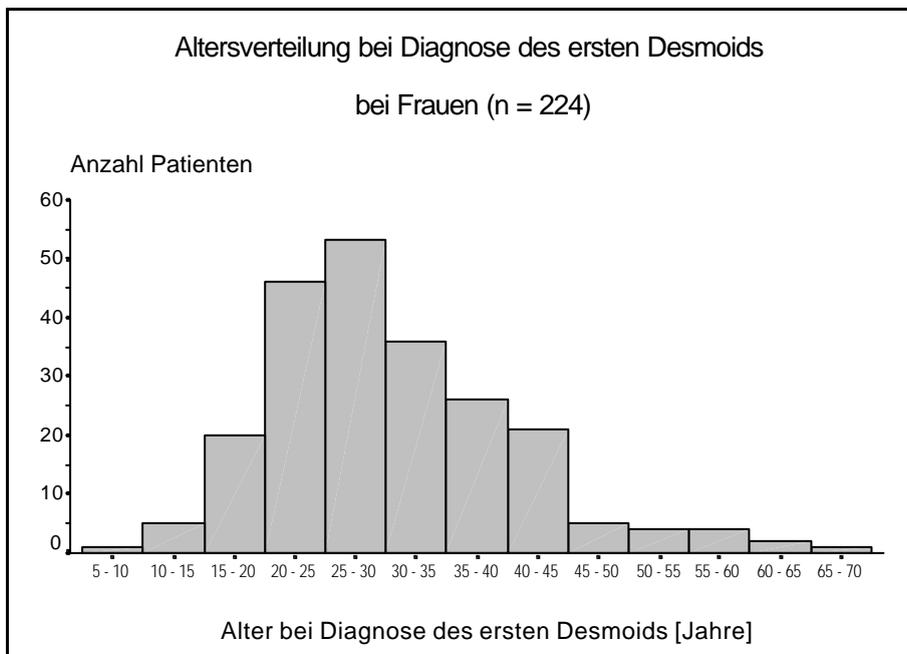


Abbildung 20: Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Desmoids (Frauen)

5.3 Deskriptive Analyse der Desmoide

5.3.1 Anzahl

Von den 369 Patienten dieser Untersuchung hatten 270 (73,2%) nur ein Desmoid. 54 der 369 Patienten (14,5%) entwickelten zwei Desmoide und 43 (11,7%) drei. Für zwei Patienten (0,6%) war die Zahl der Desmoide nicht angegeben.

12 der 43 Patienten mit einem dritten Desmoid hatten daneben noch weitere dieser Tumoren. In 5 Fällen handelte es sich um 4 Desmoide, in je einem Fall um 6, 8, 10 bzw. 11 Desmoide und in 3 Fällen traten jeweils 7 Desmoide auf.

Es bestand im Mann-Whitney U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Zahl der Desmoide ($z = -0,71$; $p = 0,480$). Abbildung 18 stellt die Zahl der Desmoide bei Männern und Frauen gegenüber:

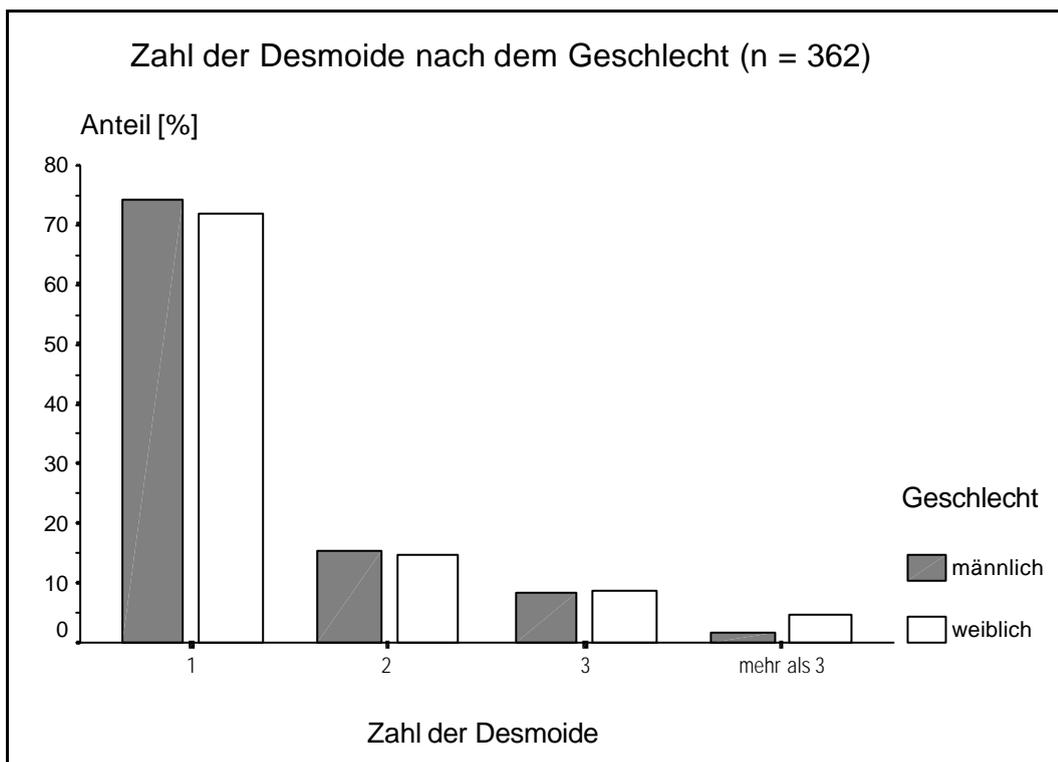


Abbildung 18: Zahl der Desmoide nach dem Geschlecht

Mehr als drei Desmoide wurden im folgenden nicht in die weitere Auswertung eingeschlossen, da hierfür keine weiteren Daten erfasst wurden.

Angaben) wurden in 22 Fällen (91,6%) im gleichen Jahr mit der Kolektomie und in je einem Fall (4,2%) vor bzw. nach der Kolektomie diagnostiziert. Von den 8 Fällen mit einem Karzinom im Bereich des Kolon ascendens trat einer (12,5%) vor und die restlichen 7 (87,5%) im gleichen Jahr mit der Kolektomie auf. Alle übrigen kolorektalen Karzinome (Kolon descendens: n = 13; Kolon transversum: n = 6 und Zaekum: n = 4) wurden in dem Jahr erkannt, in dem auch die Kolektomie durchgeführt wurde. Im Vergleich zwischen Rektumkarzinom und anderen kolorektalen Karzinomen war der Unterschied in der Sequenz im Chi-Quadrat-Test statistisch hochsignifikant ($\chi^2 = 18,4$; df = 1; p = 0,001).

Ausserdem zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen dem **Operationsverfahren** und dem Alter bei Diagnose eines kolorektalen Karzinoms. Wie die Tabelle 11 vermittelt, war das Alter bei Kolektomie signifikant höher für Patienten mit der Diagnose eines CRC. Dies traf auf alle Verfahren bis auf die Kolektomie mit Pouch zu; hier bestand keine signifikante Altersdifferenz:

Tabelle 11: Alter bei den Operationsverfahren hinsichtlich kolorektaler Karzinome

Verfahren	CRC	Durchschnittsalter [Jahre]						M.-W. U-Test	
		n	x	s	min	max	Med.	z	p
Prokto- kolektomie	Nein	42	29,0	8,4	11	44	31	-2,660	0,007
	Ja	36	36,4	11,4	19	73	35		
	Ges.	78	32,4	10,5	11	73	31		
Kolektomie mit IRA	Nein	162	27,0	9,4	8	59	24	-2,785	0,005
	Ja	35	32,8	12,0	13	57	34		
	Ges.	197	28,0	10,2	8	59	26		
Kolektomie mit Pouch	Nein	59	29,4	11,3	12	67	29	-0,272	0,793
	Ja	9	29,4	7,3	17	43	29		
	Ges.	68	29,4	10,8	12	67	29		
Hemi- kolektomie	Nein	14	29,7	7,0	19	37	33	-2,170	0,029
	Ja	14	37,6	9,0	20	55	36		
	Ges.	28	33,7	8,9	19	55	35		
Andere	Nein	62	41,6	10,9	9	64	43	-2,447	0,014
	Ja	19	48,2	15,5	9	64	43		
	Ges.	81	43,1	12,4	9	64	43		

5.2.5 Kolorektale Karzinome im Zusammenhang mit chirurgischen Interventionen

80 der 369 Patienten (21,7%) hatten für die **zeitliche Abfolge** von Kolektomie und Diagnose des kolorektalen Karzinoms vollständige Angaben. Von diesen 80 Patienten wurde bei 63 (78,8%) die Kolektomie im gleichen Jahr durchgeführt, in dem auch das CRC diagnostiziert wurde. Bei je einem Patienten trat das kolorektale Karzinom ein bzw. zwei Jahre vor der Kolektomie auf. Bei einem dieser beiden Patienten war der Tumor im Kolon ascendens und bei dem anderen im Sigmoid lokalisiert. Bei 15 Patienten trat zwischen 2 und 26 Jahre nach der Kolektomie ein kolorektales Karzinom auf. Durchschnittlich betrug der Abstand 10,3 Jahre ($s = 7,8$). Abbildung 17 zeigt die Verteilung des Abstands zwischen der Diagnose des CRC und der Kolektomie:

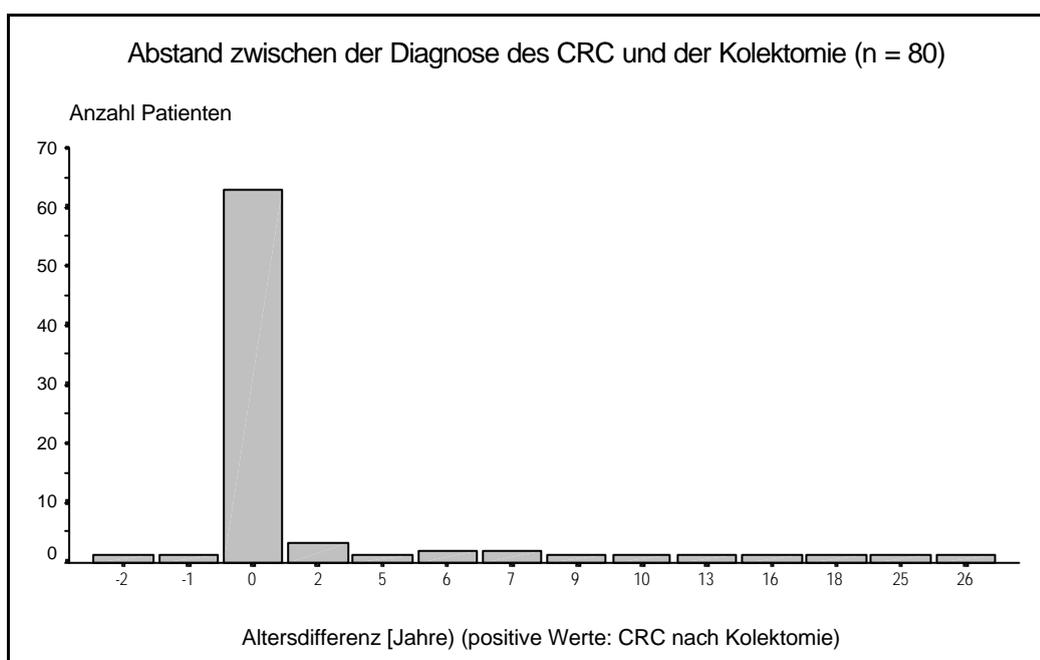


Abbildung 17: Abstand zwischen der Diagnose des CRC und der Kolektomie

Hinsichtlich der Sequenz von CRC und Kolektomie zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der **Lokalisationen** der kolorektalen Karzinome. Für das Rektumkarzinom (n = 31 mit vollständigen Angaben) zeigte sich, dass 19 Fälle (61,3%) im gleichen Jahr mit der Kolektomie diagnostiziert wurden und 12 Fälle nach der Kolektomie auftraten. Karzinome im Bereich des Sigmoids (n = 24 mit vollständigen

Im Mann-Whitney U-Test bestanden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ($p > 0,05$). Tabelle 10 gibt Auskunft über das Durchschnittsalter bei den jeweiligen Operationsverfahren und berücksichtigt auch das Geschlecht:

Tabelle 10: Alter bei den Operationsverfahren nach dem Geschlecht

Verfahren	Geschl.	Durchschnittsalter [Jahre]					
		n	x	s	min	max	Med.
Proktokolektomie	M	26	32,7	8,9	18	46	35
	W	51	32,3	11,4	11	73	30
	k. Ang.	1	31,0	-	31	31	31
	Ges.	78	32,4	10,5	11	73	31
Kolektomie mit IRA	M	70	29,6	11,3	12	57	27
	W	125	27,1	9,4	8	59	25
	k. Ang.	2	25,5	9,2	19	32	26
	Ges.	197	28,0	10,2	8	59	26
Kolektomie mit Pouch	M	26	29,8	10,5	12	55	30
	W	41	29,0	11,3	12	67	28
	k. Ang.	1	32,0	-	32	32	32
	Ges.	68	29,4	10,8	12	67	29
Hemikolektomie	M	11	35,0	8,6	20	53	36
	W	15	32,7	9,7	19	55	33
	k. Ang.	2	34,0	5,7	30	38	34
	Ges.	28	33,7	8,9	19	55	35
Andere	M	27	44,7	10,2	19	64	43
	W	53	42,3	13,4	9	64	43
	k. Ang.	1	43,0	-	43	43	43
	Ges.	81	43,1	12,4	9	64	43

Im folgenden wird zwischen den verschiedenen Operationsverfahren weiter differenziert. Es kamen dabei zum Einsatz (Mehrfachantworten möglich):

totale Proktokolektomie mit Anlage eines Anus praeter naturalis (n = 80)

Kolektomie mit ileorektaler Anastomose (IRA) (n = 198)

Kolektomie mit ileoanalem Pouch (n = 69)

Hemikolektomie (n = 29)

andere Verfahren (n = 81)

Das Durchschnittsalter bei Durchführung des Verfahrens war bei der Kolektomie mit ileorektaler Anastomose mit 28,0 Jahren (s = 10,2) am geringsten.

Abbildung 16 stellt das Alter bei Durchführung der Verfahren graphisch gegenüber:

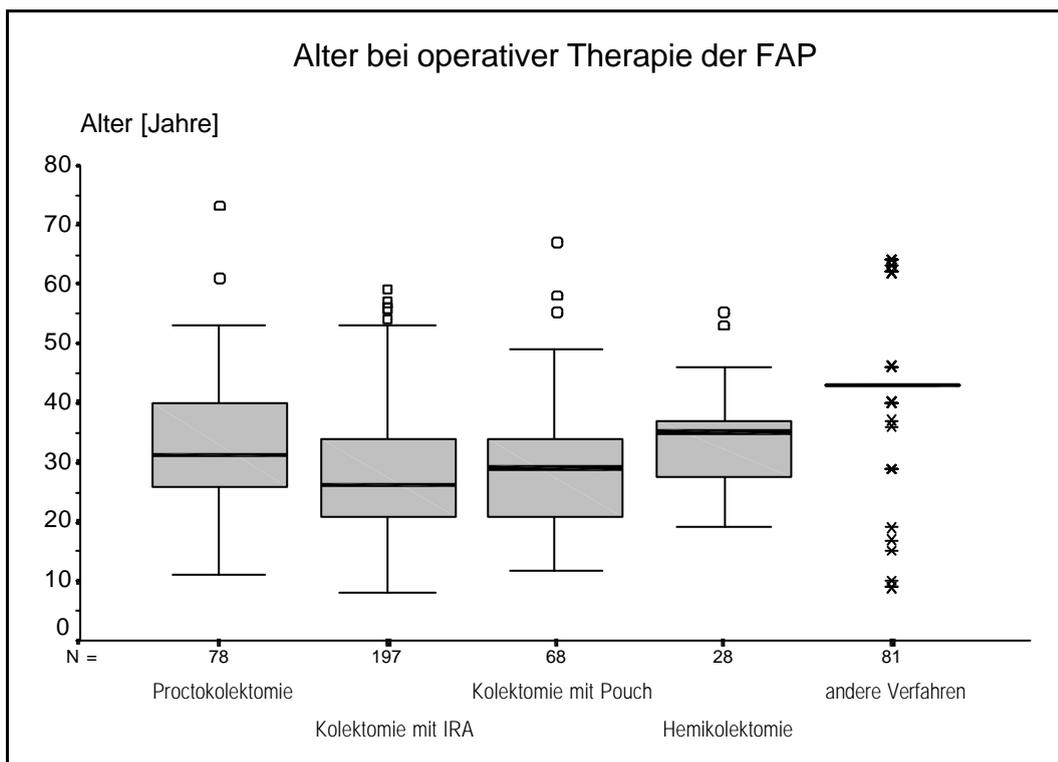


Abbildung 16: Alter bei den verschiedenen operativen Therapien der FAP

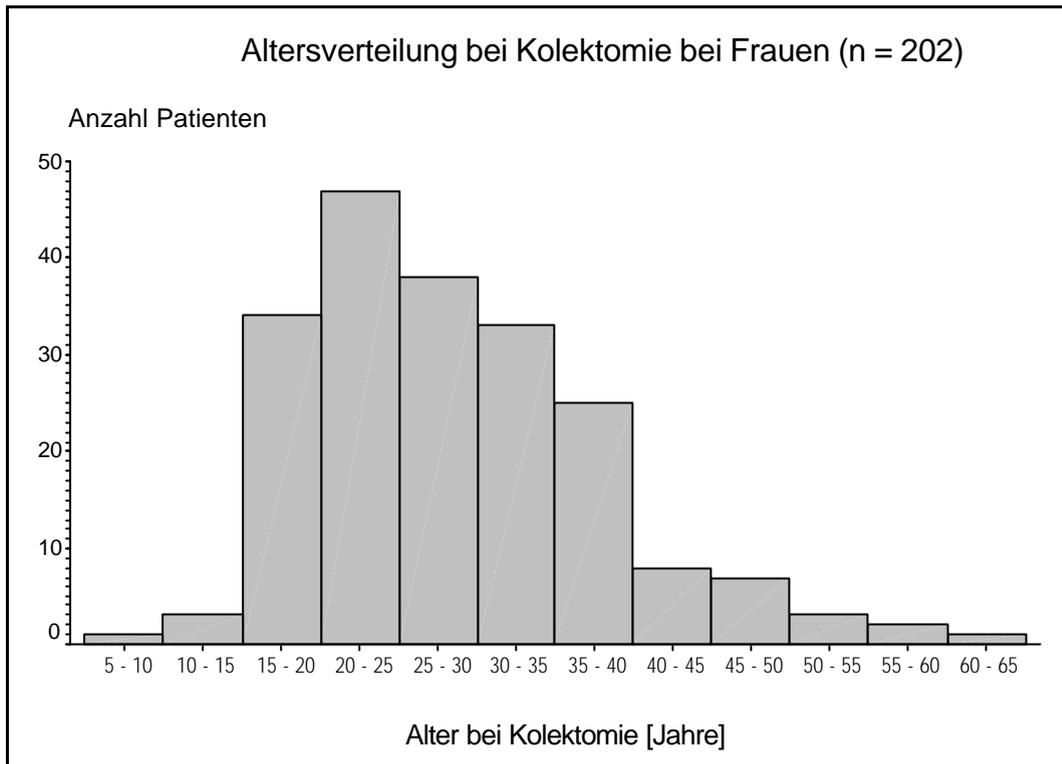


Abbildung 15: Altersverteilung bei Kolektomie (Frauen)

Die 202 Frauen waren mit durchschnittlich 28,1 Jahren ($s = 9,5$) bei einer Kolektomie um fast zwei Jahre jünger als die 117 männlichen Patienten mit durchschnittlich 30,0 Jahren ($s = 10,3$). Im Mann-Whitney U-Test war dieser Unterschied nur grenzwertig nicht statistisch signifikant ($z = -1,85$; $p = 0,064$).

Tabelle 9: Alter bei Kolektomie nach dem Geschlecht [Jahre]

Geschlecht †	Alter bei Kolektomie [Jahre] †					
	n	x	s	min	max	Median
Männlich	117	30,0	10,3	12	57	30
Weiblich	202	28,1	9,5	8	61	27
keine Angabe	5	30,0	6,9	19	38	31
Gesamt	324	28,8	9,7	8	61	28

† - $p = 0,06$ im Mann-Whitney U-Test

5.2.4 Chirurgische Interventionen im Rahmen der FAP

In diesem Kontext gab es für 6 der 369 Patienten (1,6%) keine gültigen Angaben.

Von den verbleibenden 363 Patienten unterzogen sich 349 (96,1%) einem der im folgenden näher erläuterten chirurgischen Verfahren. Nur 6 der 135 männlichen Patienten (4,4%) und 8 der 223 weiblichen Patienten (3,6%) wurden nicht operiert (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2 = 0,16$; $df = 1$; $p = 0,685$).

Das Durchschnittsalter bei der Kolektomie betrug für die betreffenden 324 Patienten 28,8 Jahre ($s = 9,7$) und reichte von 8 bis zu 61 Jahren. Die Abbildungen 14 und 15 zeigen die Verteilung des Alters getrennt nach dem Geschlecht.

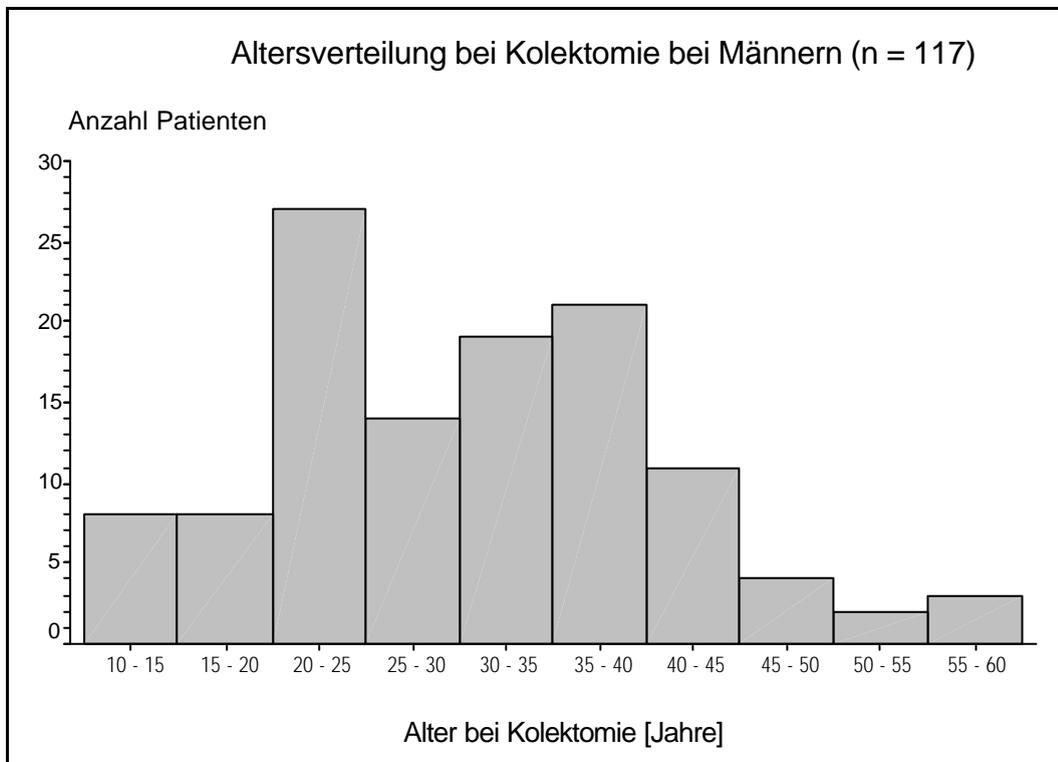


Abbildung 14: Altersverteilung bei Kolektomie (Männer)

Beim Auftreten eines kolorektalen Karzinoms waren Frauen mit durchschnittlich 33,8 Jahren ($s = 10,7$) um mehr als vier Jahre jünger als männliche Patienten mit durchschnittlich 38,0 Jahren ($s = 10,3$). Im Mann-Whitney U-Test war dieser Unterschied statistisch signifikant ($z = -2,17$; $p = 0,030$). Tabelle 8 zeigt das Alter mit den zugehörigen statistischen Kennwerten getrennt nach dem Geschlecht:

Tabelle 8: Alter bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms nach dem Geschlecht [Jahre]

Geschlecht [†]	Alter bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms [Jahre] [†]					
	n	x	s	min	max	Median
Männlich	30	38,1	9,5	19	59	39
Weiblich	54	33,8	10,7	15	61	32
keine Angabe	1	38,0	-	38	38	38
Gesamt	85	35,4	10,3	15	61	35

[†] - $p < 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

Die Abbildung 13 verdeutlicht den signifikanten Altersunterschied zwischen Männern und Frauen bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms:

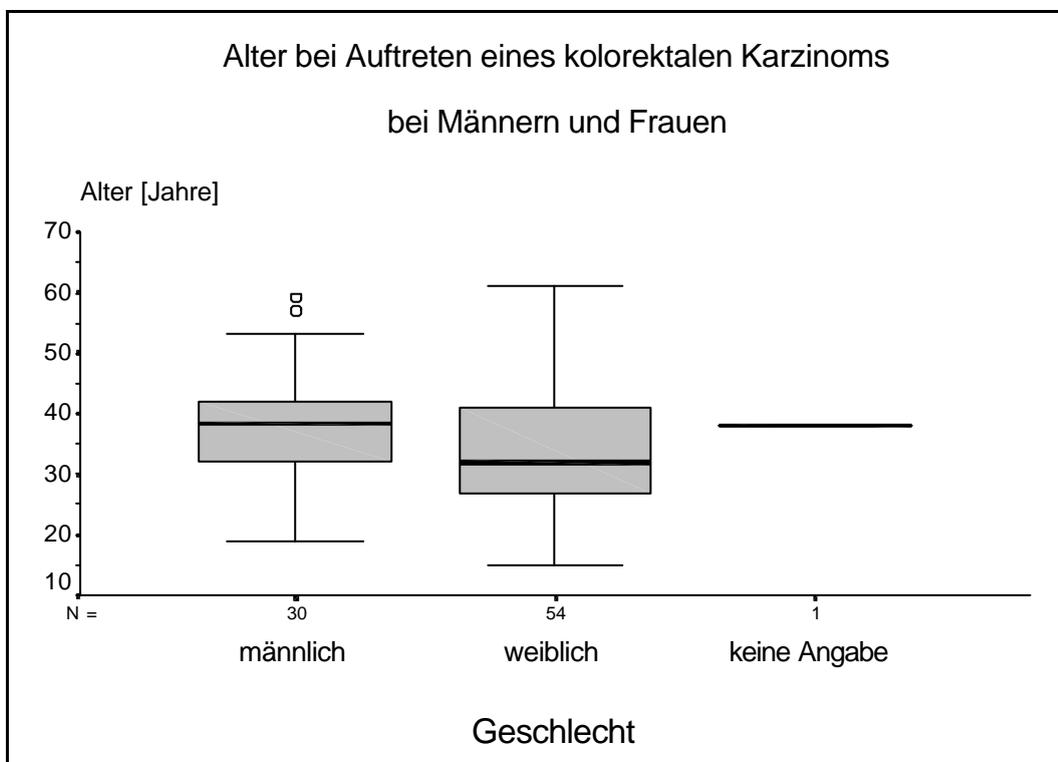


Abbildung 13: Alter bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms nach dem Geschlecht

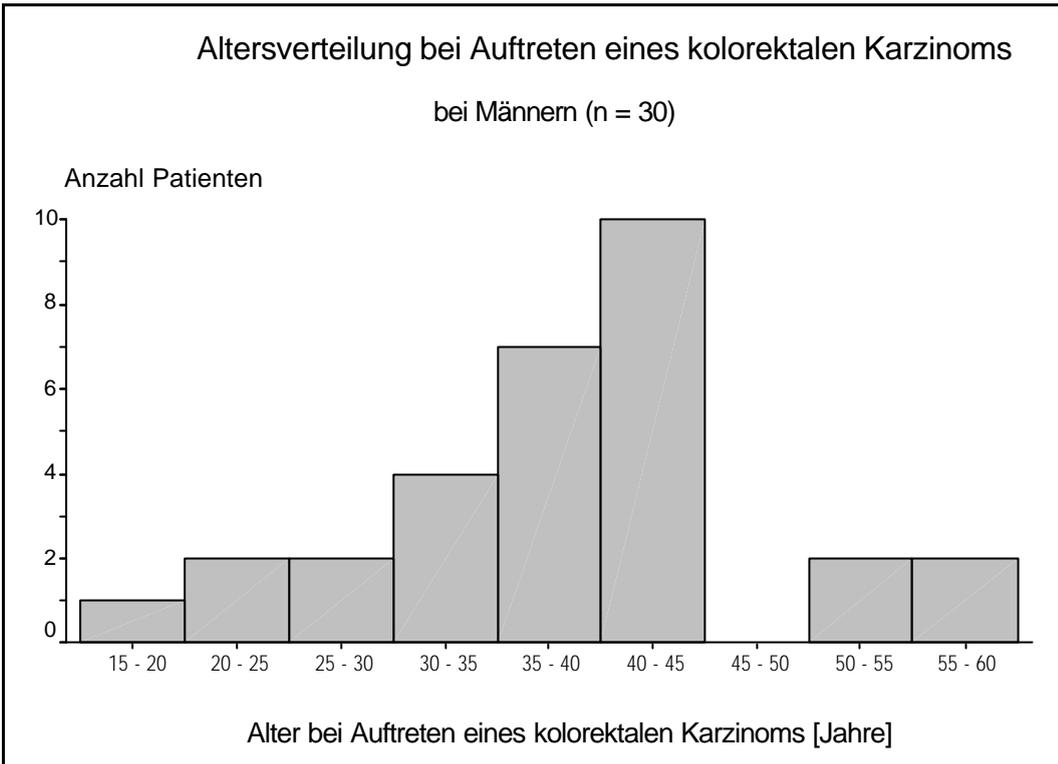


Abbildung 11: Altersverteilung bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms (Männer)

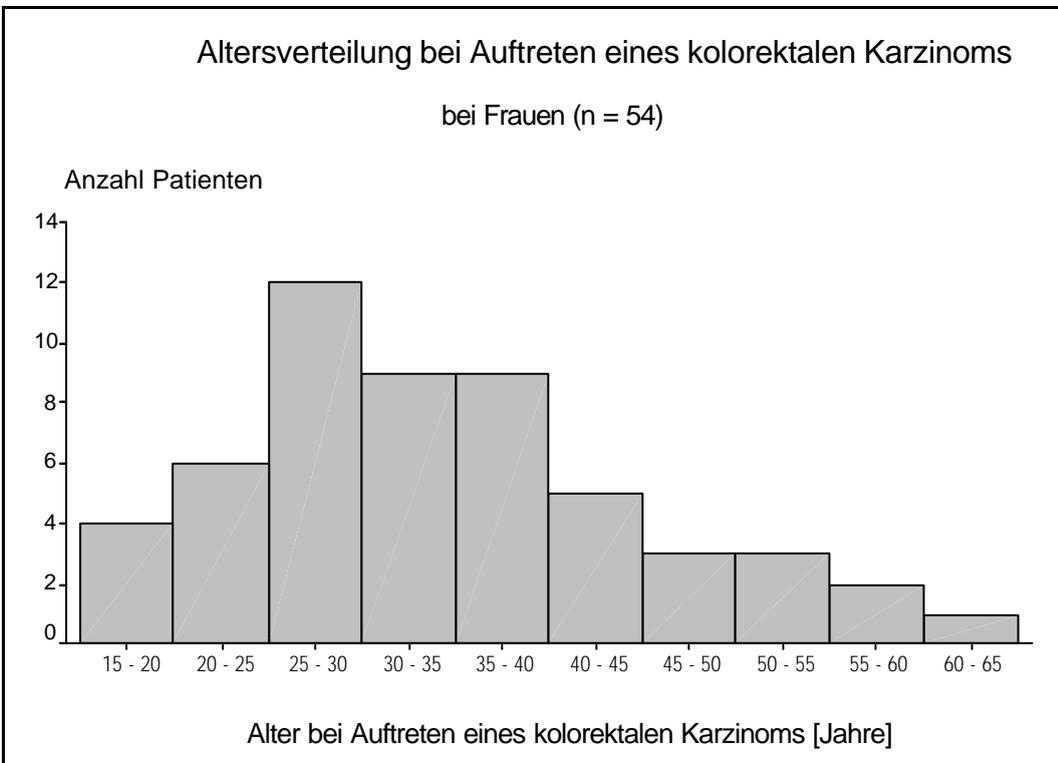


Abbildung 12: Altersverteilung bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms (Frauen)

Abbildung 10 zeigt die Häufigkeit kolorektaler Karzinome unterschiedlicher Lokalisation getrennt für Männer und Frauen. Signifikante Geschlechtsunterschiede gab es lediglich für kolorektale Karzinome im Bereich des Sigmoids. Während nur 4 der 133 Männer mit gültigen Angaben (3,0%) an einem Karzinom im Bereich des Sigmoids erkrankt waren, traf dies auf 22 der 225 Frauen (9,8%) zu. Im Chi-Quadrat-Test war dieser Unterschied statistisch signifikant ($\chi^2 = 5,69$; $df = 1$; $p = 0,017$).

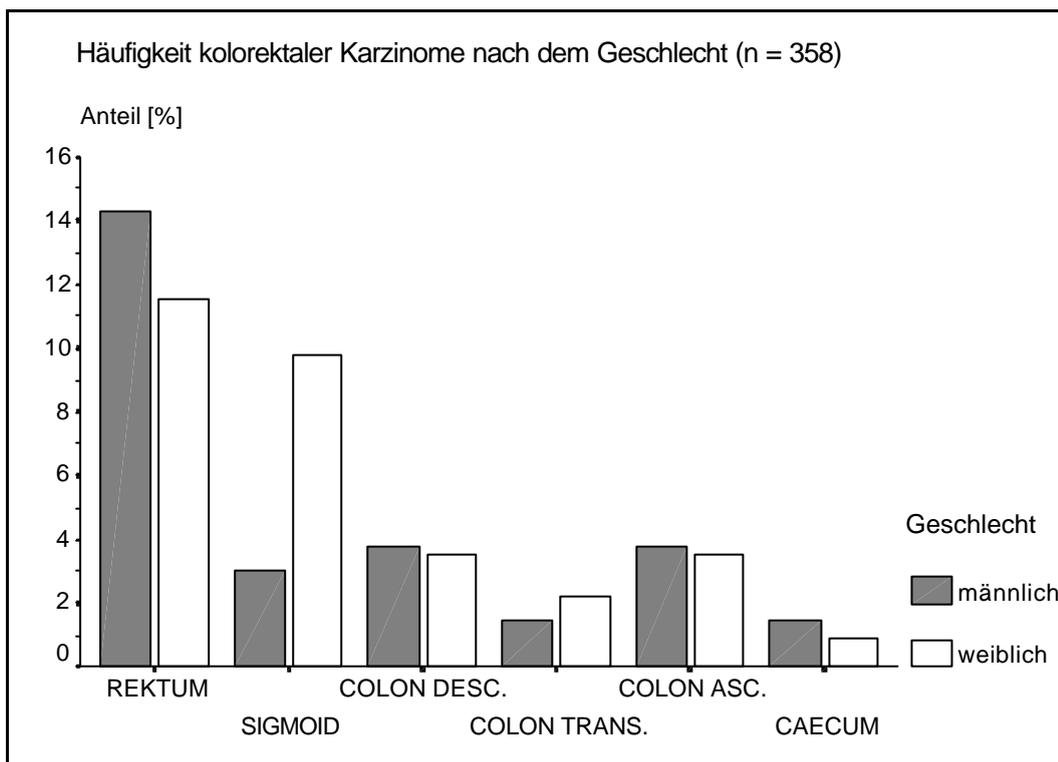


Abbildung 10: Häufigkeit kolorektaler Karzinome nach dem Geschlecht

Das **Durchschnittsalter** beim Auftreten eines kolorektalen Karzinoms betrug für die betreffenden 85 Patienten 35,4 Jahre ($s = 10,3$). Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die Verteilung des Alters getrennt nach dem Geschlecht.

5.2.3 Kolorektale Karzinome

Im folgenden werden die Häufigkeitsverteilung und das Alter bei Diagnose der kolorektalen Karzinome untersucht.

Die **Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Lokalisationen** kolorektaler Karzinome (CRC) wurde durch das Rektumkarzinom dominiert. Abbildung 9 demonstriert den Beitrag der Karzinome unterschiedlicher Lokalisation an allen kolorektalen Karzinomen (Abbildung 9):

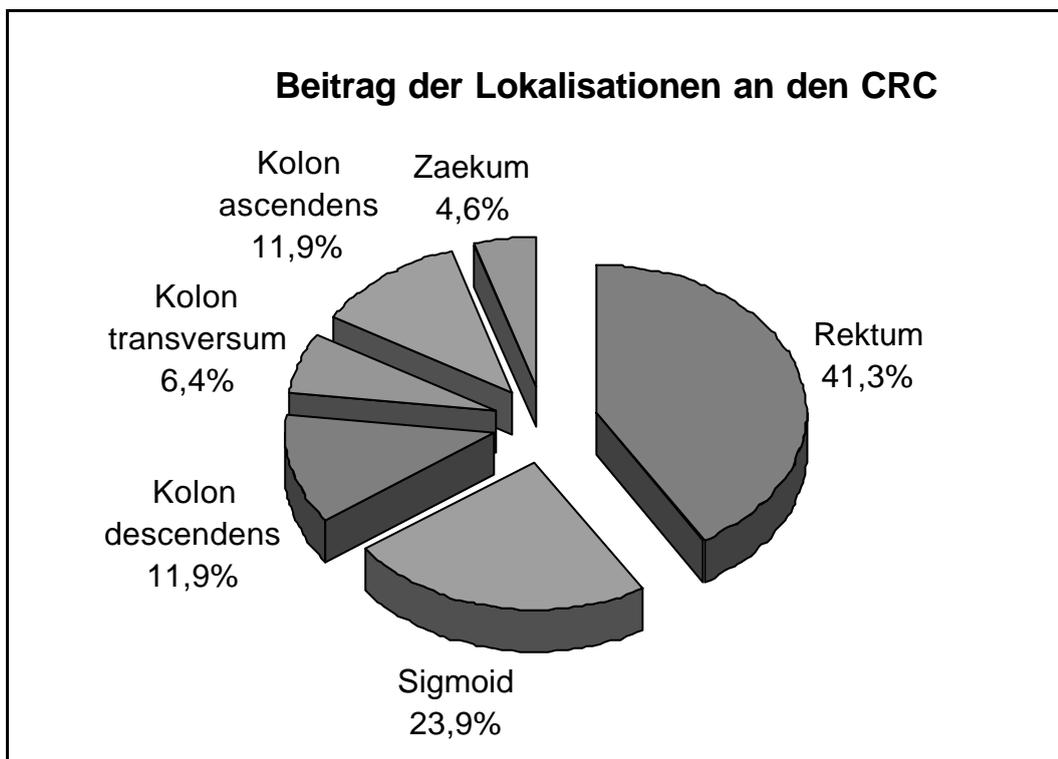


Abbildung 9: Lokalisation der kolorektalen Karzinome

45 der 363 Patienten mit vollständigen Angaben (12,4%) waren an einem Rektumkarzinom erkrankt. An zweiter Stelle standen CRC im Bereich des Sigmoids mit 26 Fällen (7,2%). Kolon ascendens und descendens trugen mit je 13 Fällen (3,6%) dazu bei. Das Kolon transversum war mit 7 Fällen (1,9%) nur wenig häufiger beteiligt als das Zaekum mit 5 Fällen (1,4%).

Für 104 der 369 Patienten dieser Untersuchung (28,2%) wurden keine der genannten Manifestationen der FAP genannt. Von diesen hatten 73 (70,2%) ganz oder teilweise fehlende Angaben. 141 Patienten (38,2%) zeigten eine der genannten Manifestationsformen der FAP, 70 Patienten (19,0%) zwei, 40 Patienten (10,8%) drei, 11 Patienten (3,0%) vier und 3 Patienten (0,8%) fünf der o.g. Manifestationsformen. Hierbei bestand im Mann-Whitney U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ($z = -0,64$; $p = 0,519$).

Die Analyse des gemeinsamen Vorkommens der verschiedenen Manifestationsformen ergab nur für duodenale Adenome und kolorektale Karzinome einen signifikanten Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2 = 4,14$; $df = 1$; $p = 0,042$). Von den 98 Patienten mit einem duodenalen Adenom hatten 26 (60,5%) auch ein kolorektales Karzinom gegenüber nur 17 (39,5%) unter den 112 Patienten ohne duodenale Adenome.

Im folgenden Abschnitt werden die kolorektalen Karzinome gesondert besprochen.

Tabelle 7: Manifestationsformen der Familiären adenomatösen Polyposis nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten möglich)

Manifestationsform	Geschlecht											
	Männer			Frauen			keine Angabe			Gesamt		
	gült. n	n	%	gült. n	n	%	gült. n	n	%	gült. n	n	%
Zahnanomalie	97	18	18,6	175	35	20,0	4	2	50%	276	55	19,9
CHRPE einseitig	97	7	7,2	175	6	3,4	4	-	-	276	13	4,7
CHRPE beidseitig	97	26	26,8	175	52	29,7	4	2	50%	276	80	29,0
Epidermoidzysten	97	34	35,1	175	61	34,9	4	-	-	276	95	34,4
duodenale Adenome	74	34	45,9	134	64	47,8	2	-	-	210	98	46,7
kolorektale Karzinome:	136	30	22,1	228	54	23,7	5	1	20%	369	85	23,0
Rektum	133	19	14,0	225	26	12,0	5	-	-	363	45	12,4
Sigmoid	133	4	3,0	225	22	9,8	5	-	-	363	26	7,2
Kolon descendens	133	5	3,8	225	8	3,6	5	-	-	363	13	3,6
Kolon transversum	133	2	1,5	225	5	2,2	5	-	-	363	7	1,9
Kolon ascendens	133	5	3,8	225	8	3,6	5	-	-	363	13	3,6
Zaekum	133	2	1,5	225	2	0,9	5	1	20%	363	5	1,4
andere Karzinome:	97	13	13,4	175	20	11,4	4	1	25%	276	34	12,3
Magen	97	-	-	175	1	0,6	4	-	-	276	1	0,4
Duodenum	97	7	7,2	175	2	1,1	4	-	-	276	9	3,3
Ileum/Jejunum	97	1	1	175	-	-	4	-	-	276	1	0,4
Ovar	97	-	-	175	1	0,6	4	-	-	276	1	0,4
Schilddrüse	97	1	1	175	8	4,6	4	1	25%	276	10	3,6
Hirn	97	2	2,1	175	2	1,1	4	-	-	276	4	1,4
andere	97	3	3,1	175	9	5,1	4	-	-	276	12	4,3

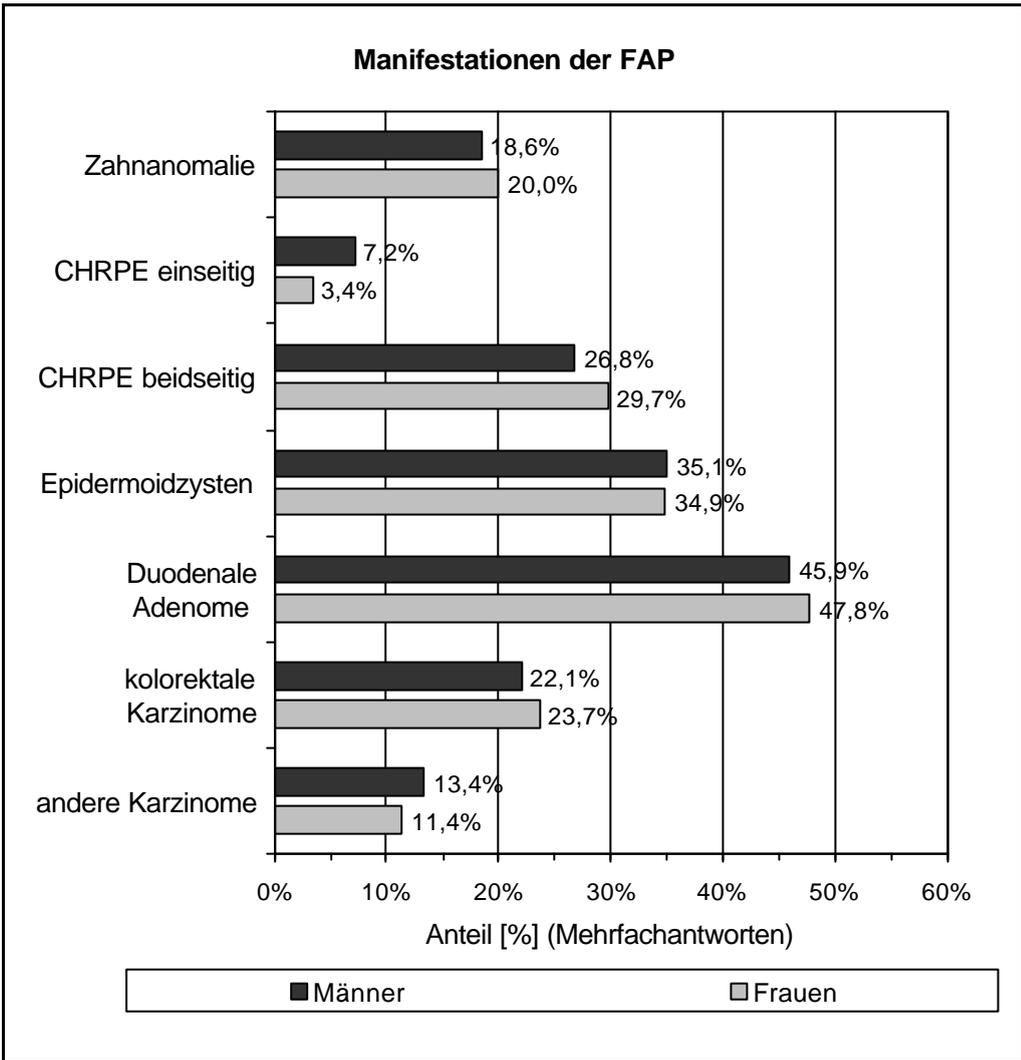


Abbildung 8: Manifestationsformen der FAP nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten möglich)

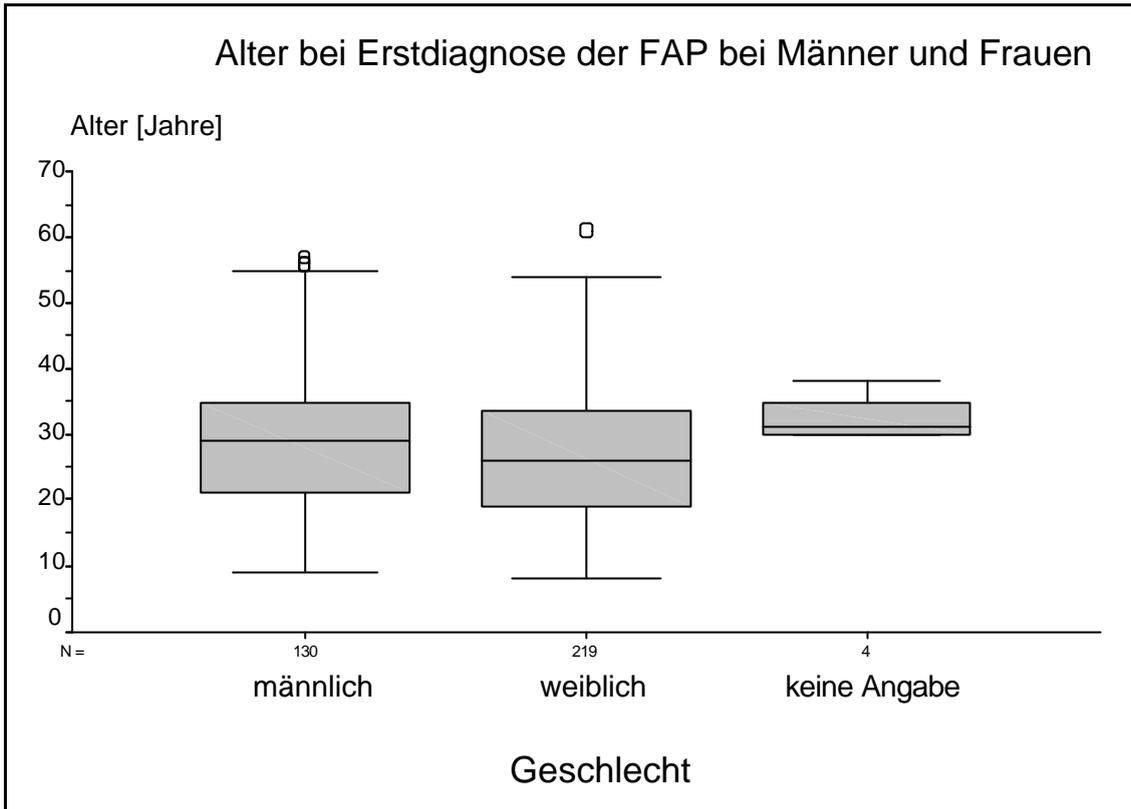


Abbildung 7: Altersunterschied bei Erstdiagnose der FAP zwischen Männern und Frauen

5.2.2 Manifestationsformen der Familiären adenomatösen Polyposis

Als Manifestationsformen der FAP wurden Zahnanomalien, eine ein- und beidseitige kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE), Epidermoidzysten, duodenale Adenome sowie kolorektale und andere Karzinome untersucht. Im Chi-Quadrat-Test gab es für keine dieser Manifestationen einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied. Abbildung 8 und Tabelle 7 vermitteln einen ersten Überblick über die Häufigkeit der einzelnen Manifestationsformen der FAP, wobei Mehrfachantworten nicht gesondert berücksichtigt wurden:

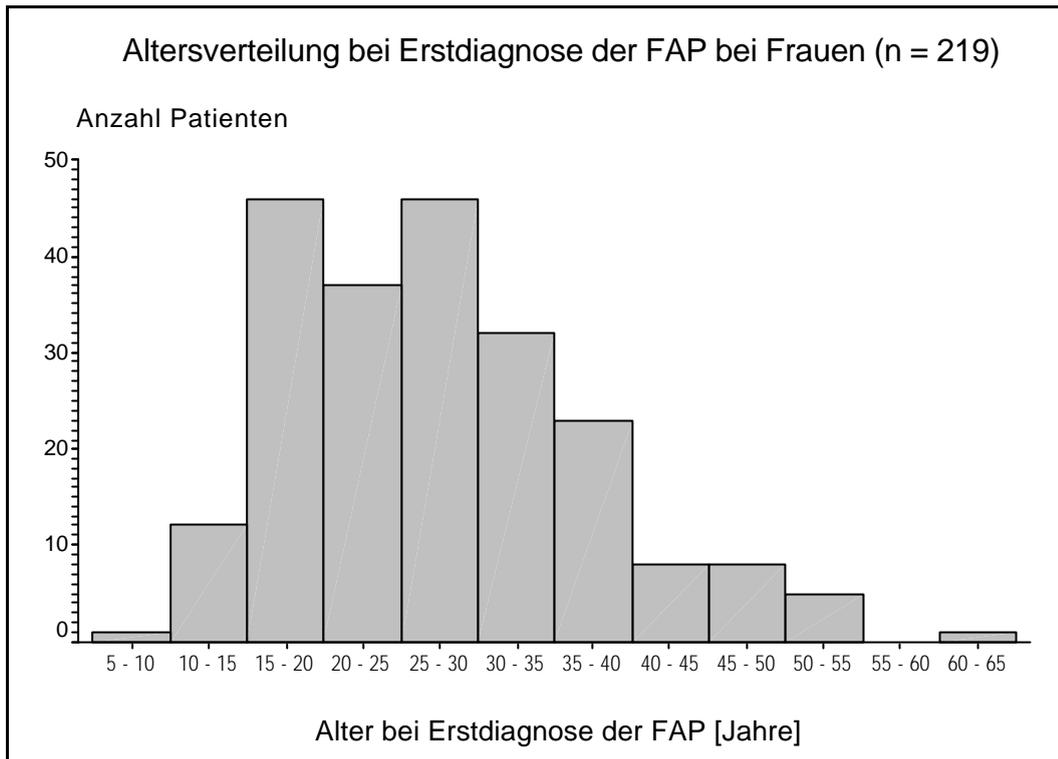


Abbildung 6: Altersverteilung bei Erstdiagnose der FAP (Frauen)

Frauen waren mit einem Durchschnittsalter von 27,1 Jahren ($s = 9,8$) bei der Erstdiagnose der FAP jünger als Männer mit 29,3 Jahren ($s = 10,6$). Im Mann-Whitney U-Test war dieser Unterschied statistisch signifikant ($z = -2,07$; $p = 0,038$). Tabelle 6 zeigt das Alter mit den zugehörigen statistischen Kennwerten getrennt nach dem Geschlecht:

Tabelle 6: Alter bei Erstdiagnose der FAP nach dem Geschlecht [Jahre]

Geschlecht [†]	Alter bei Erstdiagnose der FAP [Jahre] [†]					
	n	x	s	min	max	Median
Männlich	130	29,3	10,6	9	57	29
Weiblich	219	27,1	9,8	8	61	26
keine Angabe	4	32,5	3,8	30	38	31
Gesamt	353	28,0	10,1	8	61	27

[†] - $p < 0,05$ im Mann-Whitney U-Test

Abbildung 7 verdeutlicht den moderaten Altersunterschied graphisch:

5.2 Die Familiäre adenomatöse Polyposis

5.2.1 Alter bei Diagnose der Familiären adenomatösen Polyposis

Für 353 Patienten (95,7%) gab es hierzu gültige Angaben. Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose der Familiären adenomatösen Polyposis (FAP) betrug durchschnittlich 28,0 Jahre ($s = 10,1$). Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Verteilung des Alters jeweils getrennt für Männer und Frauen:

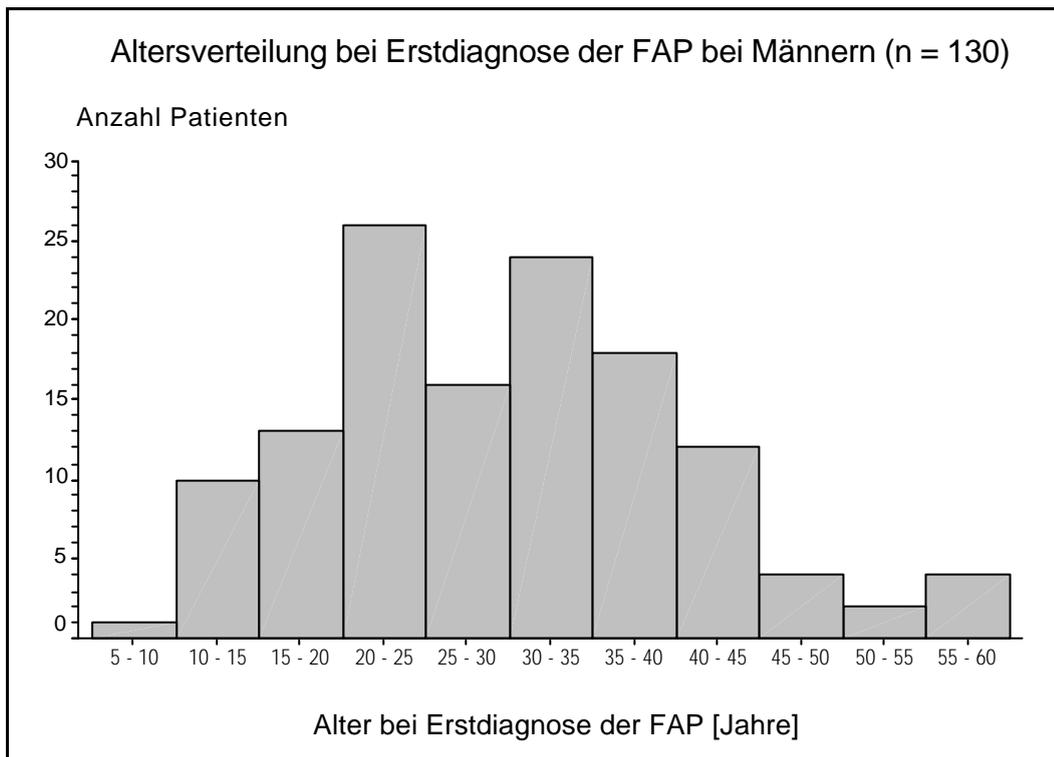


Abbildung 5: Altersverteilung bei Erstdiagnose der FAP (Männer)

Das Alter bei der Geburt des ersten Kindes reichte von 16 bis zu 43 Jahren. Durchschnittlich waren die Frauen 24,0 Jahre alt ($s = 4,7$). Tabelle 4 zeigt das Alter bei den Geburten mit den zugehörigen statistischen Kennwerten:

Tabelle 4: Alter bei den Geburten ($n = 214$)

Kind	Alter bei Geburt [Jahre]					
	n	x	s	min	max	Median
I	123	24,0	4,7	16	43	24
II	84	26,2	4,3	17	36	26
III	31	28,0	4,6	19	38	27
IV	17	29,9	4,5	24	38	29
V	4	30,3	4,0	26	35	30
VI	2	31,5	0,7	31	32	32

Im weiteren werden die Geburten hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhangs mit der Desmoid-Diagnose dargestellt. Vor der Erstdiagnose eines Desmoids hatten 99 der 212 Frauen mit vollständigen Angaben (43,4%) Kinder geboren. Weitere 8 (3,5%) bekamen im gleichen Jahr mit der Diagnose des ersten Desmoids ihr erstes Kind und 14 (6,1%) bekamen nach der Diagnose des ersten Desmoids ihr erstes Kind. Die restlichen 91 Patientinnen (39,9%) bekamen im gesamten Untersuchungszeitraum keine Kinder. Tabelle 5 zeigt die Zahl der Kinder vor Diagnose des ersten Desmoids:

Tabelle 5: Zahl der Kinder vor Diagnose des ersten Desmoids ($n = 99$)

Zahl der Kinder	Anzahl n	Anteil [%]	Kumulierter Anteil [%]
I	33	33,3	33,3
II	39	39,4	72,7
III	11	11,1	83,8
IV	13	13,1	97,0
V	1	1,0	98,0
VI	2	2,0	100,0

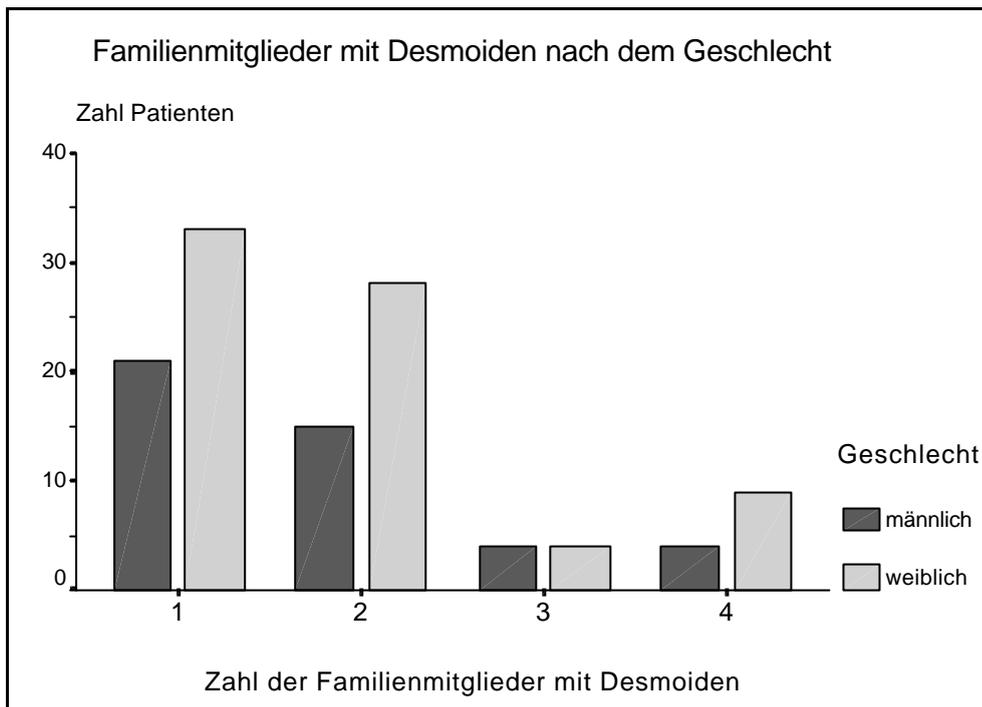


Abbildung 4: Zahl der Familienmitglieder mit Desmoiden

5.1.4 Zahl der Geburten

Für 214 der 228 Patientinnen (93,9%) lagen hierzu gültige Angaben vor. Von diesen hatten 91 (42,5%) kein Kind. Wenn die Patientinnen Kinder hatten, waren es meist zwei (Tabelle 3):

Tabelle 3: Zahl der Kinder überhaupt (n = 214)

Zahl der Kinder	Anzahl n	Anteil [%]	Kumulierter Anteil [%]
Kein	91	42,5	42,5
I	39	18,2	60,7
II	53	24,8	85,5
III	14	6,5	92,1
IV	13	6,1	98,1
V	2	0,9	99,1
VI	2	0,9	100,0

Patienten hatten Familienangehörige, die ebenfalls Desmoide entwickelt hatten während in 20 Fällen (5,6%) die Familienanamnese unklar blieb. Wiederum gab es nur geringe geschlechtsspezifische Unterschiede (Abbildung 3 und Tabelle 2), die dementsprechend nicht statistisch signifikant waren (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2 = 3,58$; $df = 2$; $p = 0,167$).

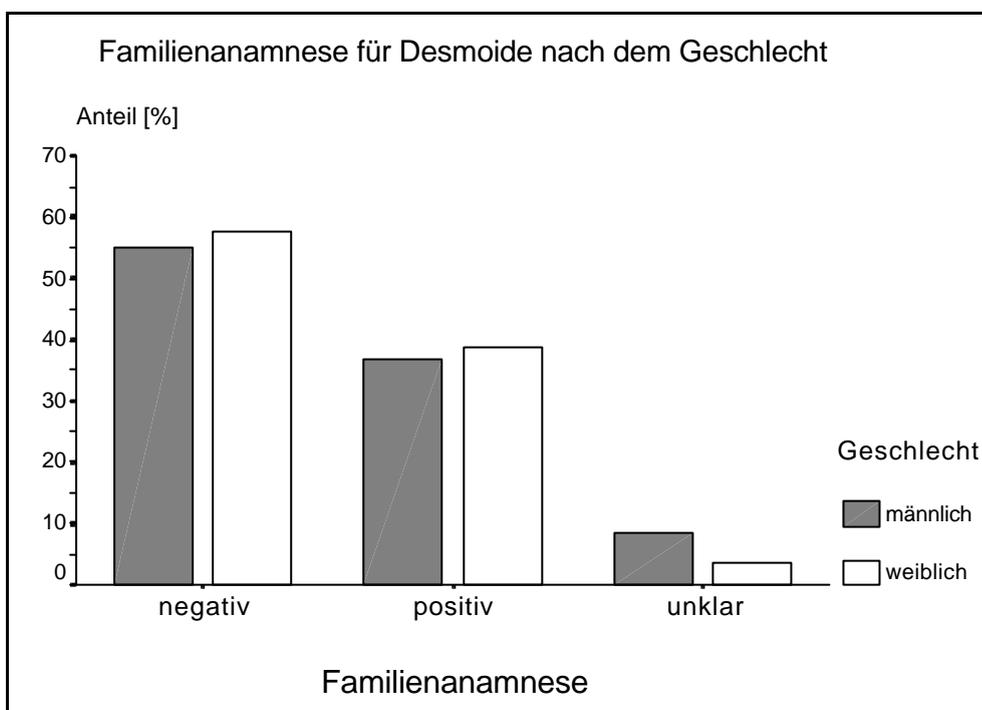


Abbildung 3: Die Familienanamnese für Desmoide nach dem Geschlecht (n = 255)

Tabelle 2: Die Familienanamnese für Desmoide nach dem Geschlecht (n = 359)

Familienanamnese für Desmoide	Geschlecht							
	Männer (n = 133)		Frauen (n = 222)		k. Angabe (n = 4)		Insgesamt (n = 359)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anamnese negativ	73	54,9	128	57,7	3	75,0	204	56,8
Anamnese positiv	49	36,8	86	38,7	-	-	135	37,6
unklar	11	8,3	8	3,6	1	25,0	20	5,6

Die Zahl der Familienmitglieder mit Desmoiden reichte von 1 bis 4. Für 14 Patienten war deren Zahl nicht angegeben. Zwischen Männern und Frauen bestand im Mann-Whitney U-Test kein signifikanter Unterschied ($z = -0,03$; $p = 0,977$) (Abbildung 4):

Abbildung 2 und Tabelle 1 zeigen die Angaben zur Familienanamnese der FAP getrennt nach dem Geschlecht der Patienten:

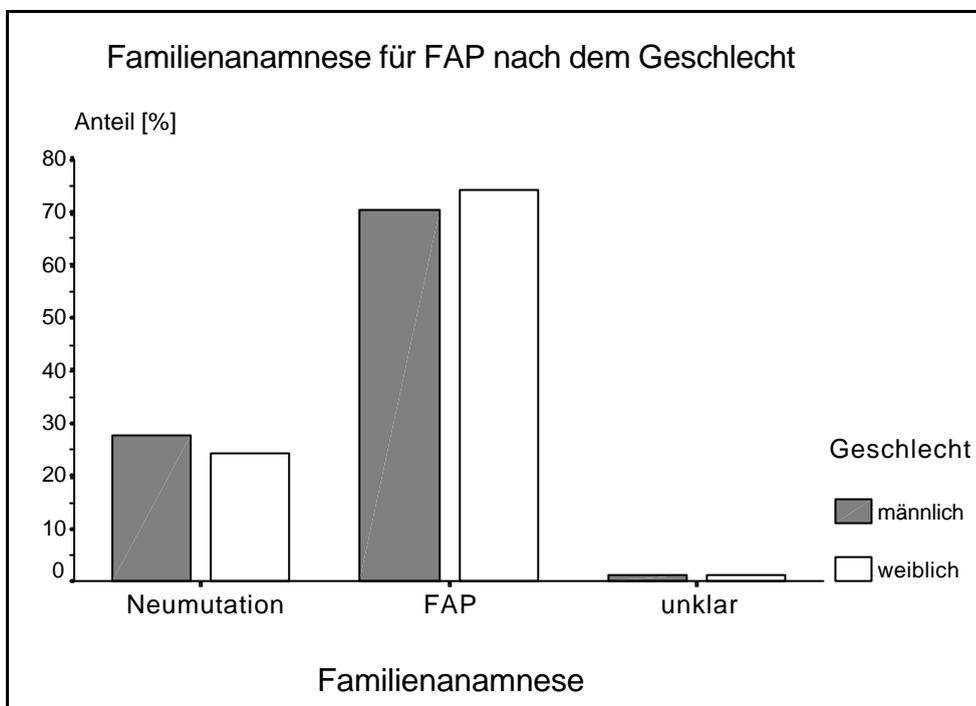


Abbildung 2: Familienanamnese für FAP nach dem Geschlecht

Tabelle 1: Die Familienanamnese für die FAP nach dem Geschlecht (n = 359)

Familienanamnese für FAP	Geschlecht							
	Männer (n = 133)		Frauen (n = 222)		k. Angabe (n = 4)		Insgesamt (n = 359)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Neumutation	37	27,8	54	24,3	-	-	91	25,3
Anamnese positiv	94	70,7	165	74,3	3	75,0	262	73,0
unklar	2	1,5	3	1,4	1	25,0	6	1,7

5.1.3 Die Familienanamnese für Desmoide

Angaben zur Familienanamnese der Desmoide lagen wiederum für 359 der 369 Patienten (97,3%) vor. In 204 Fällen (56,8%) war die Familienanamnese leer, 135

5 Ergebnisse

5.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

5.1.1 Geschlechterverteilung

Von den 369 Patienten waren 228 Frauen (61,8%) und 136 Männer (36,9%). Bei 5 Patienten (1,4%) war das Geschlecht nicht angegeben (Abbildung 1):

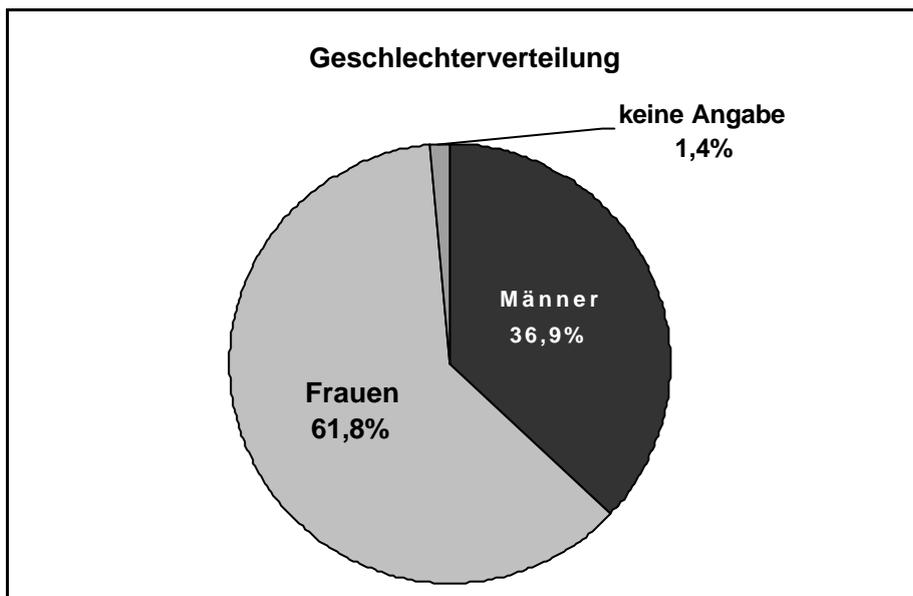


Abbildung 1: Geschlechterverteilung in der Stichprobe

5.1.2 Die Familienanamnese für die Familiäre adenomatöse Polyposis

Angaben zur Familienanamnese der FAP lagen für 359 der 369 Patienten (97,3%) vor, auf die sich die folgenden Ausführungen beziehen.

Bei insgesamt 91 dieser 359 Patienten (25,3%) war die Familienanamnese hinsichtlich einer Familiären adenomatösen Polyposis (FAP) negativ, so dass von einer Neumutation ausgegangen werden kann. In 262 Fällen (73,0%) gab es mindestens einen Fall von FAP in der Familie. In weiteren 6 Fällen (1,7%) war die Familienanamnese unklar.

Auch wenn der Anteil von Neumutationen bei männlichen Patienten mit 27,8% gegenüber 24,3% bei den Frauen etwas grösser war, erwies sich dieser Unterschied im Chi-Quadrat-Test als nicht statistisch signifikant ($\chi^2 = 0,56$; $df = 2$; $p = 0,755$).

letztere bezüglich des Alters bei Diagnosestellung des Desmoids, der Art der Diagnosestellung, der Lokalisation, Behandlung und des weiteren Verlaufs unter Berücksichtigung der Länge des Follow-up nach Behandlung.

Die statistische Auswertung umfasst die Beschreibung von Daten mit wertvoller epidemiologischer Bedeutung, die Beeinflussung des klinischen Verlaufs durch begleitende Faktoren sowie Analysen zur Mortalitätstatistik.

In der statistischen Analyse wurden die folgenden Verfahren zur Überprüfung von Zusammenhängen und Unterschieden verwendet:

Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Angabe des Chi-Quadrat (χ^2), der Freiheitsgrade (df) und der Irrtumswahrscheinlichkeit (p)

Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman r (verteilungsfreies Zusammenhangsmass) mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p)

Mann-Whitney U-Test mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und der z-Verteilung

Kruskal-Wallis-Test mit Angabe des Chi-Quadrat (χ^2), der Freiheitsgrade (df) und der Irrtumswahrscheinlichkeit (p)

Kaplan-Meier-Überlebensanalyse mit dem Log-rank-Test mit Angabe des Chi-Quadrat (χ^2), der Freiheitsgrade (df) und der Irrtumswahrscheinlichkeit (p)

4.4 Studiendesign

Der Fragebogen beinhaltet eine umfassende Datenerfassung einer grossen Anzahl von Patienten mit Desmoiden, die in spezialisierten Zentren behandelt wurden. Die Konzeption des Erhebungsbogens erlaubte bei Vorliegen multipler Desmoide bis zu einer Gesamtzahl von 3 eine vollständige Einzelbetrachtung.

Sie gewährleistet darüber hinaus einen Überblick über alle relevanten medizinischen Daten bezüglich der die Desmoidentwicklung möglicherweise beeinflussenden Begleitumstände, und bietet erstmals die Möglichkeit einer Untersuchung der klinischen Verläufe von Desmoiden an einer numerisch grossen Population, die 369 Patienten umfasst.

Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen, wobei Teil A sich auf Eckdaten des bisherigen Verlaufs der FAP bezieht, wohingegen Teil B sich mit speziellen Fragestellungen der Desmoiderkrankung befasst.

Erstere ergaben Informationen betreffs des Alters bei Diagnosestellung der FAP, der extrakolonischen Manifestationen, der Lokalisation eines kolorektalen Karzinoms, vorausgegangener Operationen, der Familiengeschichte und Schwangerschaften,

4.2 Leeds Castle Polyposis Group

Nach der Etablierung einzelner nationaler FAP Register, kam es im Jahre 1985 zu einem internationalen Treffen in Leeds Castle, England, um einige Probleme zu diskutieren, mit denen die mit der Betreuung von Polyposispatienten Befassten konfrontiert werden und Forschung auf diesem Gebiet zu bündeln.

Daraus entstand die Leeds Castle Polyposis Group, welcher sich eine Vielzahl von nationalen Register weltweit anschlossen.

Die Teilnehmer stimmten darüber überein, zunächst insbesondere bezüglich der Überprüfung von retrospektiven Daten zu kooperieren. Diese Daten ergäben eine Grundlage für spätere prospektive Studien einschliesslich vergleichender Therapieprüfungen.

Bisherige kooperative Studien befassten sich beispielsweise mit dem Auftreten von Thyroideakarzinomen im Rahmen der FAP (Bulow, Bulow, 1997), mit der Bewertung der verschiedenen Kolektomieverfahren (De et al. 1992), dem Risiko für kolorekale Karzinome (De et al. 1992) und mit Beobachtungen über die Anwendbarkeit des Adenom-Karzinom-Sequenz-Modells für das Duodenum (Spigelman et al. 1994).

4.3 Datenverarbeitung und Statistik

Die aus den Fragebögen erhobenen Daten wurden in einen IBM-kompatiblen Personalcomputer 586DX166 in ein Microsoft Excel für Windows 5.0[®]-Spreadsheet eingegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows 7.2.5[®]; für Schemazeichnungen und Graphiken wurden die Programme Excel 7.0[®], SPSS für Windows 7.2.5[®] und Word 7.0[®] verwendet.

Es wurden die nachstehenden Lage- und Streuungsmasse berechnet: Arithmetisches Mittel (\bar{x}), Standardabweichung (s ; SD), Modalwert, Median (Med), Perzentile, Minimum (min) und Maximum (max).

Für alle statistischen Untersuchungen galt, dass eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0,05$) als signifikant und von 1% ($p < 0,01$) als hochsignifikant angesehen wurde.

In den Fällen, wo dies nötig war, wurden zur Sicherung des Signifikanzniveaus exakte Tests eingesetzt.

4 Material und Methoden

4.1 Auswahl des Patientenkollektivs

22 internationale FAP Register nahmen im Rahmen einer von der Leeds Castle Polyposis Group initiierten Studie zur Untersuchung des klinischen Verlaufs von Desmoiden teil. Die mitwirkenden Register waren angehalten, den Anteil ihres Patientenguts mit Desmoiden möglichst lückenlos zu erfassen.

Aufgrund der internationalen Rekrutierung entstand eine genetisch heterogene Studienpopulation.

An der Studie nahmen folgende regionale Register teil:

Victoria, Australien, 14 Patienten; Western Australia, Australien, 4 Patienten; Japan, 8 Patienten; Kanada, 67 Patienten; New York, USA, 43 Patienten; Ohio, USA, 34 Patienten; Florida, USA, 10 Patienten; London, Grossbritannien, 23 Patienten; West Midlands, Grossbritannien, 6 Patienten; East Angion Region, Grossbritannien, 3 Patienten; Northwestern University, Grossbritannien, 3 Patienten; Northern Region, Grossbritannien, 2 Patienten; Schweden, 25 Patienten; Finnland, 27 Patienten; Dänemark, 15 Patienten; Heidelberg-Düsseldorf, Deutschland, 31 Patienten; Frankreich, 29 Patienten; Italien, 22 Patienten und MRC Human Genetics, 2 Patienten.

Als Auswahlkriterium galt die Diagnose eines oder mehrerer Desmoide bei bestehender FAP. Insgesamt erhielten wir 369 Rücksendungen. Es konnten alle eingegangenen Fragebögen der statistischen Analyse zugeführt werden, wobei in einzelnen Fällen keine kompletten Daten vorlagen.

228 (61,8%) Frauen und 136 (36,9%) Männer wurden erfasst. Für 5 Patienten lag keine Geschlechtsangabe vor. 270 (73%) Patienten hatten einen einzelnen Desmoidtumor, wohingegen bei 99 (27%) Patienten multiple Desmoide nachgewiesen wurden. Für 135 (36,6%) Patienten wurde eine positive Familienanamnese für Desmoide angegeben.

Die Desmoiddiagnose erfolgte klinisch sowie durch bildgebende Verfahren und in 53% der Fälle für das erste Desmoid histologisch. Der Beobachtungszeitraum der Patienten wurde in Kategorien von 0-3 Monaten bis >10 Jahren angegeben, wobei das 50. Perzentil einem Beobachtungszeitraum von 5-10 Jahren entsprach.

Desmoide sowie ein etwaiges Auftreten eines kolorektalen Karzinoms oder begleitender extrakolonischer Manifestationen.

Besonderes Interesse galt dabei der Darstellung eines geschlechterdifferenzierten Bildes.

Weiterhin sollte ein Überblick über die in dem Beobachtungszeitraum angewendeten Diagnoseverfahren, und nicht zuletzt der angewendeten Behandlungsstrategien mit dem jeweiligen Outcome für die Patienten gegeben werden. Die umfassende Datenerhebung sollte die Erfassung von Faktoren ermöglichen, die auf den Verlauf der Desmoiderkrankung Einfluss nehmen könnten, und es sollten für eine Vielzahl der oben erwähnten Merkmale Assoziationsprüfungen mit dem klinischen Verlauf der Desmoidtumore vorgenommen werden.

Schliesslich wurde angestrebt, mit Hilfe der Analyse der Todesursachen und des Anteils der verstorbenen Patienten eine Häufigkeitsverteilung der Todesursachen sowie Überlebensfunktionen einerseits für alle Desmoidpatienten und andererseits für merkmalsselektierte Patienten zu erhalten.

3 Fragestellungen

Wegen geringer Fallzahlen der Desmoiderkrankung konnten umfassende statistische Grundlagen bislang nur unzureichend erhoben werden. Erste grundlegende Erkenntnisse für das Verständnis der Epidemiologie der Desmoiderkrankung konnte Reitamo in den Arbeiten der achtziger Jahren gewinnen (Reitamo et al. 1982; Hayry et al. 1982; Hayry et al. 1982; Reitamo, 1983; Reitamo et al. 1986; Reitamo et al. 1986).

Weitergehende Erkenntnisse bezüglich der Verläufe von Desmoiderkrankungen im Rahmen einer FAP, bietet eine Studie von Gurbuz, Giardello, et al.. Mit Hilfe von Kontrollpatienten aus der Gruppe der Polyposiserkrankten, die keinen Desmoidtumor entwickelt hatten, gelangen ihm interessante Einblicke in die Genese dieser extrakolonischen Manifestation, insbesondere in die Ermittlung des Risikos und der Identifikation von Risikofaktoren, wie etwa chirurgische Traumata oder familiäre Belastung (Gurbuz et al. 1994).

Mit der vorliegenden retrospektiven Studie sollte die Basis zur Beschreibung epidemiologischer Gesichtspunkte, möglicher Einflussfaktoren auf den Verlauf und mortalitätsrelevanter Aspekte innerhalb einer maximal umfangreichen Gruppe von gut dokumentierten Desmoidpatienten mit FAP geschaffen werden.

Aufgrund der fehlenden Klassifikation und eines heterogenen Patientenkollektivs bestehen widersprüchliche Therapieempfehlungen für Desmoidpatienten. Diese Empfehlungen basieren eher auf Einzelerfahrungen als auf reproduzierbaren Beobachtungen.

Daher sollte ausserdem eine deskriptive Analyse über den derzeitigen Stand der Diagnostik, der Therapieoptionen sowie von Überwachungsmodalitäten erfolgen, um einen Ansatzpunkt sowohl für zukünftige Studien, als auch für Evaluierungen des derzeitigen Managements von Desmoidpatienten zu erhalten.

Im Einzelnen ging es um die genaue Charakterisierung des Patientenguts unter Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung, des Anteils der Patienten mit positiver Familienanamnese für eine FAP oder eine Desmoiderkrankung, des Anteils vorausgehender Schwangerschaften, des zeitlichen Ablaufs der Polyposiserkrankung mit der Identifizierung besonderer Eckpunkte, wie etwa des Alters bei Etablierung der FAP Diagnose, Alter zum Zeitpunkt einer Kolektomie, dem Auftreten multipler

Therapieresistenz und in lebensbedrohlichen Verläufen Remissionen erzielt werden konnten. In Betracht zu ziehen ist jedoch die teilweise schwerwiegende Toxizität und therapiebedingte Morbidität und Mortalität unter einer dementsprechenden Behandlung (Lynch et al. 1994; Hamilton et al. 1996; Schnitzler et al. 1997).

Mit dem kombinierten chirurgischen und strahlentherapeutischen Vorgehen konnte in diesen Studien eine verbesserte lokale Kontrolle des Tumors demonstriert werden (Assad et al. 1986; Miralbell et al. 1990; Gunderson et al. 1993).

Bei extraabdominal (Sherman et al. 1990; Plukker et al. 1995) und in der Bauchwand (Vuylsteke et al. 1991) lokalisierten Desmoiden konnte mithilfe adjuvanter Strahlentherapie die Rezidivrate von Desmoiden von 40-70% auf 20-40% gesenkt werden. Für die Radiotherapie von im Mesenterium lokalisierten Desmoiden liegen keine so positiven Resultate vor (Jones et al. 1986; Jarvinen, 1987).

Pharmakologisch konzentrierte sich die Behandlung auf Antiöstrogene, nichtsteroidale Antirheumatika und chemotherapeutische Agentien.

Wegen des häufigen Auftretens von Desmoiden im bei Frauen im gebärfähigen Alter wurden frühzeitig Antiöstrogene, in erster Linie Triphenylethylen (Tamoxifen®) eingesetzt. Dabei ist die Wirksamkeit weitgehend unabhängig vom Nachweis von Östrogenrezeptoren der Desmoide und ist somit eventuell auf Ankopplungen an andere Antiöstrogenbindungsstellen zurückzuführen, die in 79% aller Desmoidtumoren nachgewiesen werden konnten (Lim et al. 1986). In der Literatur finden sich einige Hinweise für erfolgreiche Behandlungen mit Antiöstrogenen (Brooks et al. 1992; Tsukada et al. 1992; Kadmon et al. 1995).

Nichtsteroidale Antirheumatika zeigten eine Inhibition des Desmoidzellwachstums in vitro (Waddell, 1975; Tonelli et al. 1994). Die Mehrzahl der Berichte über die klinische Anwendung von Sulindac, einem substituierten Inden-Analog von Indomethazin, zeigten gute Ergebnisse (Belliveau, Graham, 1984; Klein et al. 1987), wobei vermutet wird, dass die Inhibition des Prostaglandins, und somit die Aufhebung dessen supprimierenden Effekts auf die Immunantwort ursächlich an der Wirkung beteiligt ist.

Darüber hinaus könnten nichtsteroidale Antirheumatika über die Blockade der Ornithindecaboxylaseinduktion und dadurch über die Restriktion von Zellproliferation und -wachstum wirken (Waddell et al. 1983).

Chemotherapeutische Agentien wurden als Mittel der letzten Wahl bei unresektablen oder aggressiven Desmoidverläufen eingesetzt, wobei unterschiedliche zytotoxische Substanzen eingesetzt wurden.

Aufmerksamkeit hatte der Einsatz eines Regimes von Doxorubicin und Dacarbacin analog zur Therapie von Sarkomen erlangt, wobei in Fällen mehrfacher

prädiktive Aussage über den klinischen Verlauf aufgrund unterschiedlicher Dichtegrade oder Darstellung der Randbezirke des Tumors liess sich nicht etablieren.

Die Magnetresonanztomographie bietet Vorteile für die Darstellung extraabdominaler Desmoide (Sundaram et al. 1988; Kransdorf et al. 1990). In einer neueren Studie zeigte sich, dass intraabdominale Desmoide gut darstellbar waren, und eine hohe Signalintensität in T2 gewichteten Aufnahmen bei Tumoren mit nachfolgend intensivem Wachstum bestand (Healy et al. 1997). Nachfolgende Studien müssen zeigen, ob mit dieser Technik eine Vorhersage über den Verlauf von Desmoiden möglich ist.

2.2.7 Behandlung

Ursprünglich galt die chirurgische Entfernung von Desmoiden als Therapie der ersten Wahl. Die Erfahrung vieler Autoren in der Behandlung von Desmoiden erfordert heute eine differenziertere Entscheidung.

Da Rezidive eher die Regel als die Ausnahme darstellen (Reitamo, 1983; Jones et al. 1986; Lotfi et al. 1989; Posner et al. 1989), chirurgische Traumata potentiell eine Tumorprogression hervorrufen, und die Frage nach dem tumorfreien Exzisionsrand kontrovers bleibt (Harvey et al. 1979), sind Strategien nötig, die ein individuelles Vorgehen ermöglichen.

Einige Studien konnten keinen eindeutigen Vorteil von Exzisionen mit mikroskopisch tumorfreien Rändern demonstrieren (Kiel, Suit, 1984; Batsakis, Raslan, 1994), wohingegen andere Autoren einen negativen Resektionsrand als Faktor ansehen, der mit einem erhöhten Anteil rezidivfreier Verläufe assoziiert ist (Faulkner et al. 1995; Pritchard et al. 1996; Heiskanen, Jarvinen, 1996; Goy et al. 1997).

Oftmals ist jedoch ein radikales Vorgehen aufgrund der Lokalisation und der Grösse des Tumors nicht möglich, daher sind vielfältige Studien bezüglich konservativer Therapiemöglichkeiten durchgeführt worden.

Strahlentherapeutisch konnten ausgewählte Patienten von konventionell oder brachytherapeutisch applizierten Dosen von 50-60 Gy profitieren. Die meisten Patienten wurden bei rezidivierenden Verläufen oder nach inkompletten Resektionen der Strahlentherapie zugeführt.

gleichzeitiges Auftreten in einer Narbe einer vorausgegangenen Laparatomie und im Mesenterium nicht selten ist.

2.2.5 Histologie

Histologisch zeigen Desmoidtumore zwei unterschiedliche Muster. Eine Form besteht aus Fibroblasten, die von reichlich Kollagen umgeben sind. Dieser Typ ist kennzeichnend für Desmoide der Bauchwand. Die andere Form zeigt aktivierte Fibroblasten umgeben von reichlich Grundsubstanz aus Mucopolysacchariden und wenig Kollagen. Dieses Muster wird bei intraabdominalen Desmoidtumoren gesehen. Zellkerne sind klein, spärlich und atypisch, Mitosen dabei selten, was eine Abgrenzung zu Malignomen ermöglicht.

In der Wachstumsperipherie, wo der Tumor Muskelgewebe infiltriert, sind Reste gestreifter Muskulatur zu erkennen, die häufig von Tumorgewebe eingeschlossen sind (Enzinger, 1988). Als Folge atrophieren die Fasern oder bilden multinukleäre Riesenzellen, was als Zeichen für Malignität missgedeutet werden kann.

In der Literatur gibt es nur sehr vereinzelte Berichte über eine maligne Transformation einer Fibromatose in ein Fibrosarkom, allerdings einheitlich bei Patienten nach Radio- oder Chemotherapie mit einer Latenz von mehreren Jahren (Lowy et al. 1981; Soule, 1962).

2.2.6 Diagnose

Im Rahmen einer FAP kann die Diagnose eines Desmoids klinisch erfolgen, wenn Erfahrung für das Krankheitsbild besteht. Eine Biopsie zur histologischen Verifikation, kann bei oberflächlichen Desmoiden erfolgen und verursacht keine Tumorprogression (Lotfi et al. 1989).

Zur Identifizierung eignet sich die Sonographie, wobei variierende Dichtegrade bei Kontrolluntersuchungen schwierig zu interpretieren sind (Yeh et al. 1982; Baron, Lee, 1981; Mantello et al. 1989). Als Methode der Wahl gilt die Computertomographie (Clark, Phillips, 1996), wobei die Darstellung von Desmoiden hinreichend beschrieben sind (Baron, Lee, 1981; Magid et al. 1988; Einstein et al. 1991; Brooks et al. 1994).

Dabei können mittels kontrastverstärkter Technik Desmoide ab einem Durchmesser von 2cm sicher diagnostiziert und mögliche Komplikationen frühzeitig erkannt werden. Eine

Zeitpunkt der prophylaktischen Kolektomie entdeckt. Sie entstehen als Folge abnormer Fibroblastenfunktion, von denen einige, eventuell durch chirurgische Traumata stimuliert, einen Wachstumsschub erhalten (Reitamo et al. 1986; Richards et al. 1981; Harvey et al. 1979), und eine Entwicklung in Richtung einer mesenterialen Fibrose und schliesslich eines Desmoidtumors nehmen (Clark et al. 1998).

2.2.3 Klinischer Verlauf

Üblicherweise präsentieren sich Desmoidtumore als langsam wachsende Raumforderung, die nur dann Symptome verursacht, wenn sie zu Beeinflussung oder Obstruktion benachbarter Strukturen führt.

Desmoide der Bauchwand werden meist zunächst als kleine Resistenz in der Nähe einer operativen Narbe diagnostiziert. Wegen des potentiell auftretenden aggressiven Wachstums sollten diese Tumore engmaschig beobachtet werden.

Desmoide des Mesenteriums neigen zu fibröser Adhäsionsbildung. Es werden oftmals bei Laparotomien inzidentelle Fibromatosen mit weisslicher Vernarbung und multipler Anordnung beobachtet (Clark et al. 1998). Sie können in einem frühen Stadium auch als kleinere gutumschriebene Tumoren imponieren. Das Wachstumspotential dieser Läsionen ist schwer abzuschätzen. Church weist darauf hin, dass 10% der intraabdominalen Desmoide sich spontan zurückbilden, 29% Zyklen von Wachstum und Regredienz durchlaufen, 47% stabil bleiben und 10% ein schnelles Wachstumsverhalten zeigen (Church, 1995). Die häufigsten Zeichen symptomatischer Mesenterialdesmoide sind Ureter- und Dünndarmobstruktionen.

2.2.4 Lokalisation

Ganz allgemein lassen sich Desmoide in extraabdominale-, intraabdominale- und Bauchwanddesmoidtumore einteilen. Die Lokalisationsverteilung sporadischer- und FAP-assoziiierter Desmoidtumore unterscheidet sich dabei beträchtlich.

Bei sporadischem Vorkommen beobachtet man lediglich 10% intraabdominale Desmoide und ein gehäuftes Vorkommen im Schultergürtel und der Bauchwand (Reitamo et al. 1986; Easter, Halasz, 1989). FAP-assoziierte Desmoide hingegen entstehen in der Mehrzahl im Mesenterium des Dünndarms (80-95%) (Rodriguez et al. 1994; Jones et al. 1986). Man beobachtet gehäuft multiples Vorkommen, wobei ein

der Gruppe der Patienten mit Desmoiden versus derer ohne ähnlich verteilt. Das Geschlechtsverhältnis betrug 4:1 zugunsten der Frauen. In 68% der Fälle ging eine abdominale Operation voraus (Gurbuz et al. 1994).

2.2.2 pathogenetische Grundlagen

Desmoide sind bandförmige fibromatöse Tumoren, die ihren Ursprung von Faszien, Muskeln und Aponeurosen nehmen. Sie zeigen eine Tendenz zu lokal infiltrativem Wachstum, metastasieren jedoch nie (McAdam, Goligher, 1970).

Die meisten Desmoide entstehen sporadisch ohne gleichzeitig bestehende FAP. Für eine zugrundeliegende hereditäre Komponente mit einer Störung im Bereich der Regulation der Bindegewebsformation auch bei den sporadischen Formen spricht jedoch die Beobachtung, dass selbst bei sporadischem Auftreten eine erhöhte Inzidenz für begleitende, das Bindegewebe betreffende Fehlbildungen besteht. Reitamo berichtet über Exostosen, Zahnanomalien, inkomplette spinale Segmentationen und andere Störungen bei 80% der Patienten mit sporadischen Desmoidtumoren verglichen mit nur 7% in der Kontrollgruppe (Reitamo, 1983).

Die der FAP zugrundeliegende Keimzellmutation des APC Gens dürfte ebenso für die übrigen entstehenden Tumoren der drei Keimblätter eine Rolle spielen. Fehlbildungen ektodermalen Ursprungs sind Epidermoidzysten und CHRPE, als Beispiele für endodermale Neoplasien gelten Adenome und Tumore der Leber sowie endokriner Organe und als Fehlbildungen mesodermaler Herkunft schliesslich sind Desmoidtumore, Osteome und Zahnanomalien bekannt. Der simultane Nachweis von somatischen und Keimzellmutationen des APC Gens in Desmoidtumorgewebe lässt vermuten, dass die Inaktivierung beider Allele ursächlich mitverantwortlich in der Entstehung von Desmoiden ist (Okamoto et al. 1990; Miyaki et al. 1993).

Die FAP wird als generalisierte Störung der Gewebswachstumsregulation angesehen. Es wurden auch bei Patienten ohne klinischen Anhalt für einen Desmoidtumor im Mesenterium fibromatöse Plaques als mögliche Präkursoren nachgewiesen, was ein Modell der Desmoidentwicklung analog zur Adenom-Karzinom Sequenz nahelegt. Dabei könnte ein weniger benigner Phänotyp durch eine Akkumulation von molekulargenetischen Unregelmässigkeiten hervorgerufen werden. Im Mesenterium lokalisierte Plaqueläsionen werden bei einigen Patienten als Zufallsbefund zum

Nikitin berichtet über 54 von 632 wegen einer diffusen Polyposis operierten Patienten, bei denen das Desmoid in einem Alter von 18-61 Jahren diagnostiziert wurde. Die Tumoren waren zu 37% in der Bauchwand, zu 55% im Mesenterium des Dünndarms und zu 7% synchron an beiden Stellen lokalisiert (Nikitin et al. 1991).

Eine Untersuchung von Reitamo in der finnischen Bevölkerung ergab für Desmoidtumoren ohne Unterscheidung in sporadische und FAP-assoziierte eine geschätzte Inzidenz von 2,4-4,3 neuen Fällen pro 1 Million Einwohner im Jahr. Er berichtet über einen Altersgipfel zwischen 18 und 36 Jahren und eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. In dieser Altersgruppe dominierten die intraabdominalen Desmoidtumoren. Als Faktoren, die das Wachstum und die Entstehung von Desmoiden beeinflussen, konnten Schwangerschaften, hormonelle Einflüsse und Traumata identifiziert werden (Reitamo et al. 1982; Hayry et al. 1982).

Penna berichtet über eine Gruppe von FAP Patienten mit Desmoidtumoren, bei denen bei der Mehrheit der Patienten, das heisst bei 20 von 29, eine abdominale Operation vorausging. Die Frequenz des Auftretens unterschied sich nicht wesentlich in der Gruppe der Patienten, die eine Kolektomie mit ileoanaler Anastomose erhielten, von derjenigen, die eine ileorektale Anastomose erhielten. Es zeigte sich jedoch ein komplikationsreicherer Verlauf in der letzteren Gruppe, da auftretende Desmoide das therapeutische Vorgehen bei Auftreten einer Notwendigkeit zur Konversionsoperation erschwerten (Penna et al. 1993).

Das kumulative Lebenszeitrisiko für ein Desmoid bei bestehender FAP, beträgt nach Heiskanen 21%. In dieser Untersuchung von 29 Desmoidverläufen aus einer Gruppe von 202 FAP Patienten, konnte ausserdem ein Postkolektomierisiko für Desmoide von 17% nach ileorektaler Anastomose, gegenüber 12% nach ileoanaler Anastomose gezeigt werden (Heiskanen, Jarvinen, 1996).

Die auf den umfangreichsten Daten basierende retrospektive Studie stammt von Gurbuz et al., die die medizinischen Aufzeichnungen von 83 Desmoidpatienten aus einer Population von 825 FAP Patienten analysierten. Demnach bestand das absolute Risiko für Patienten ein Desmoid zu entwickeln, 2,56/1000 im Jahr, was einem um den Faktor 852 gegenüber der Normalbevölkerung erhöhten Risiko entspricht. Das Desmoidrisiko betrug 25% bei Patienten mit einem Verwandten I. Grades mit Desmoiddiagnose gegenüber 8% bei III. gradig verwandten. Dabei waren die Mutationslokalisationen in

Wahl bevorzugt (Dozois et al. 1989; Kartheuser et al. 1996). Gründe dafür sind insbesondere das mit zunehmendem Alter nicht zu unterschätzende Risiko einer Entstehung eines Karzinoms im verbleibenden Rektumanteil, aber auch die Erschwerung einer späteren Konversionsoperation durch entstehende Desmoide (Penna et al. 1993; Nugent, Phillips, 1992).

In Fällen mit diffusen Adenomen im Rektum wird die IPAA mit Mukosektomie als mandatorisch angesehen. Für Patienten nach durchgeführter IRA wird empfohlen ab etwa dem 40. Lebensjahr, wegen der Gefahr des Auftretens eines Karzinoms im verbleibendem Rektumstumpf, regelmässige Kontrollendoskopien durchzuführen (Nugent, Phillips, 1992).

Ein abweichendes Vorgehen in Hinblick auf den ansonsten möglichst früh zu wählenden Zeitpunkt der Kolektomie erscheint in bestimmten Fällen ratsam. Bei Mutationen etwa jenseits von Codon 1444, die mit einem deutlich erhöhten Risiko zur Entwicklung von Desmoidtumoren einhergehen können (Caspari et al. 1995), sowie bei bereits an Desmoiden erkrankten Personen, sollte das Timing der prophylaktischen Kolektomie mit dem möglichen Risiko einer Desmoidwachstumstriggerung abgestimmt werden.

Endoskopische Kontrollen des oberen Gastrointestinaltrakts werden wegen der möglichen Entwicklung eines periampullären Karzinoms empfohlen (Belchetz et al. 1996; Sanabria et al. 1996; Nugent et al. 1996).

Obwohl eine Überwachung von Desmoiden, als eine mögliche lebensbegrenzende extraintestinale Manifestation der FAP angestrebt wird, wird eine mögliche chirurgische Intervention in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert, da chirurgische Traumata als möglicher erneuter Exazerbationfaktor für die Entwicklung von Desmoiden gelten (Penna et al. 1993).

2.2 Desmoide

2.2.1 Epidemiologie

Epidemiologische Daten bezüglich der Entstehung von Desmoidtumoren sind in der Literatur spärlich. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung handelt es sich meist um Studien, die trotz nationaler Ausweitung mit geringen Fallzahlen operieren.

2.1.2 Molekularbiologie

APC ist ein multifunktionales Protein, das in die interzelluläre Kommunikation und Signalvermittlung eingebunden ist.

Spezifisch charakterisierte Abschnitte in der NH₂ terminalen Region des APC Proteins, gehören zur Coiled Coil Klasse der Proteine, die Einfluss auf die zelluläre Kommunikation nehmen (Su et al. 1993). Ein Kennzeichen für Coiled Coil Proteine ist es, multimerische Komplexe mit sich selbst oder mit ähnlichen Proteinen zu formen. Einige mutationsbedingt verkürzte Proteine könnten diesen Prozess dadurch inhibieren, dass sie Bindungen mit dem Wildtypprotein eingehen und es dadurch funktionell inaktivieren (Polakis, 1995).

Das mittlere Drittel des APC Proteins vermittelt die Bindung an beta-Catenin, welches einerseits ein integraler Bestandteil von adhärenenten Verbindungen und andererseits ein Angelpunkt des Signalübermittlungsbahn der Zellen ist (Bullions, Levine, 1998).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass APC an das humane Homolog des Drosophila discs large (DLG) Tumorsuppressorgen bindet. Es wird vermutet, dass dieser APC-DLG Komplex an der Zellzyklusregulation teilnimmt (Matsumine et al. 1996).

2.1.3 Klinische Betreuung

Eine optimale Betreuung der FAP Familien gewährleistet die Aufnahme in spezialisierte Register, die die Verwaltung der für die Behandlung erforderlichen Informationen, wie etwa der Familienanamnese, endoskopischer, radiologischer und operativer Berichte sowie der Nachuntersuchungen in Datenbanken ermöglicht (Berk et al. 1987).

Ist die klinische Diagnose erhoben, sollten genetische Tests betroffene und solche Familienangehörige mit einbeziehen, die ein Risiko dafür tragen, die Erkrankung zu entwickeln. Als Goldstandard gilt hierbei der direkte Mutationsnachweis, darüber hinaus steht ein Protein Truncation Test, der eine Sensitivität von 82% besitzt zur Verfügung (Tamura et al. 1993; Powell et al. 1993).

Es wird empfohlen, regelmässige Koloskopien zur Überwachung von FAP Patienten ab der Pubertät bis zum Zeitpunkt der prophylaktischen Kolektomie, mit etwa 20-25 Jahren, durchzuführen.

Mittlerweile wird von den meisten Autoren eine primäre Proktokolektomie mit ileoanaler Pouch Anastomose (IPAA) und endoanaler Mukosektomie als Methode der

Keimzellmutationen in der Region der Exons 9-15 (Olschwang et al. 1993) zeigen. Andererseits wurde über einen Phänotyp mit zahlen- und grössenmässig ausgeprägten adenomatösen Polypen des Kolons in der Region zwischen Kodon 1250 und 1464 berichtet (Nagase et al. 1992; Gayther et al. 1994). In einigen Familien mit einer attenuierten Form der FAP wurden Patienten mit wenigen Polypen und einem späten Auftreten von kolorektalen Neoplasien gesehen, die Keimzellmutationen am 5'-Ende des APC-Gens tragen (Spirio et al. 1993). Mutationen der APC-Exons 3 und 4 sind mit einem milderen Polyposis Phänotyp assoziiert (Olschwang et al. 1993; Dobbie et al. 1994).

Letzteres ist teilweise durch die Beobachtung zu erklären, dass APC Transkripte, denen Exon 3 und 4 fehlt, auch als gewöhnliche, alternativ gespleisste Produkte existieren. Mildere Polyposis Phänotypen mit später Manifestation der FAP und mit einer Prädisposition des proximalen Kolons für ein kolorektales Karzinom konnten ebenfalls für Patienten mit APC Keimzellmutationen in der alternativ gespleissten Region des Exon 9 gezeigt werden (Varesco et al. 1994).

Interessant ist dabei die Beobachtung, dass selbst bei eng benachbarten Mutationen sich deutlich im Schweregrad unterscheidende Polyposisverläufe ergeben können, wobei das Ausmass der Erkrankung in diesen Fällen mit dem relativen Anteil des exprimierten mutierten Transkripts im Vergleich zum Wildtyptranskript korreliert. Diese Tatsache unterstützt die Ansicht, dass neben dem Mutationsort und der Art der Mutation noch Transkriptdosiseffekte zur Heterogenität des Erkrankungsphänotyps beitragen (Curia et al. 1998).

Darüber hinaus konnte bei Patienten mit attenuierten Polyposisverläufen Mutationen am 3'-Ende des APC-Gens nachgewiesen werden (Friedl et al. 1996).

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass das Turcot Syndrom ebenfalls eine heterogene Gruppe von Störungen darstellt. Eine Mutationsanalyse von 14 Familien mit Turcot Syndrom ergab, dass die Erkrankung in zwei Subtypen unterteilt werden kann: (1) Patienten mit Keimzellmutationen des APC-Gens, die vorwiegend Medulloblastome haben; (2) Patienten mit Glioblastomen und kolorektalen Karzinomen, die Keimzellmutationen von DNA mismatch repair Genen haben und somit HNPCC zuzuordnen sind (Hamilton et al. 1995).

2 Stand der Forschung

2.1 FAP

2.1.1 Genetik

Durch die Fortschritte in der Molekulargenetik der letzten Jahre konnten einige für die Tumorgenese der kolorektalen Karzinome entscheidenden Gene identifiziert werden.

Die FAP gilt aufgrund der erstmals von Vogelstein postulierten Adenom-Karzinom Sequenz als Modell für die Karzinogenese (Vogelstein et al. 1988).

Nachdem das APC-Gen 1987 lokalisiert werden konnte, war es 1991 möglich es zu klonen und zu sequenzieren (Grodin et al. 1991; Kinzler et al. 1991).

APC ist ein Tumorsuppressorgen mit 8535 Nukleotiden, das 15 Exons umfasst, die für ein 2834 Aminosäuren umfassendes Protein kodieren. Mutationen des APC-Gens konnten eingehend untersucht werden (Beroud, Soussi, 1996).

Bevorzugte Mutationsorte für die Keimzellmutation befinden sich zwischen Kodon 1060 und 1068 sowie zwischen Kodon 1307 und 1311. Dort finden sich etwa 20% aller Keimzellmutationen, wohingegen für die somatischen Mutationen eine Häufung in der Region zwischen Kodon 1044 und 1554 beschrieben wurde (Nagase, Nakamura, 1993).

Mehr als 90% aller bekannten Mutationen resultieren in der Produktion eines gekürzten Proteins (Miyaki et al. 1995; Nakamura, 1993; Powell et al. 1993; Bala et al. 1996).

Analog zur „two-hit“ Theorie von Knudson bezüglich des Retinoblastoms (Knudson-AG, 1985), folgt bei FAP-Patienten auf eine Keimzellmutation des APC-Gens (first hit) eine somatische Mutation oder Deletion (second hit) des verbleibenden APC-Allels der Kolonzellen. Dies führt konsekutiv zu einer Prädisposition für eine maligne Transformation. Die meisten dieser somatischen Mutationen erfolgen in der ersten Hälfte des Gens (Nakamura, 1993).

Eine klinische Heterogenität aufgrund einer Variabilität der Allele wurde beschrieben. Es wurde über intrafamiliäre und interfamiliäre Variationen des Phänotyps, wie etwa Unterschiede in der Dichte, der Grösse und der anatomischen Verteilung der Kolonpolypen sowie des Alters bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms berichtet (Giardiello et al. 1994).

Bislang konnten Phänotyp-Genotyp Studien eine positive Assoziation bei Patienten mit kongenitaler Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) mit

Diese Lokalisation mit der damit verbundenen hohen Morbidität verleiht den Desmoidtumoren eine besondere Bedeutung für die Prognose der FAP.

In den letzten zwei Jahrzehnten nahmen die Literaturberichte bezüglich der Desmoide deutlich zu, was einerseits Ausdruck verbesserter Diagnose- und Überwachungsmodalitäten für FAP-Patienten sein könnte, andererseits jedoch auch durch einen tatsächlichen Anstieg des Auftretens mitbedingt sein dürfte. Berücksichtigt man die Tatsache, dass 75% der Desmoidtumore in den ersten zwei Jahren nach prophylaktischer Kolektomie auftreten, so spielt möglicherweise die Frühdiagnose im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen und die Durchführung präventiv-chirurgischer Eingriffe eine entscheidende Rolle für den numerischen Anstieg, wird doch dem operativem Trauma eine Triggerfunktion für das Wachstum von Desmoiden zugeschrieben.

Traditionell wurde die operative Entfernung von Desmoiden als die Therapie der Wahl angesehen. Eine sehr hohe Rezidivrate, sowie eine beobachtete gesteigerte Invasivität nach chirurgischer Entfernung haben zu alternativen Therapieansätzen, wie etwa medikamentöser Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Kortikoiden oder Antiöstrogenen, Radiatio und Chemotherapie geführt.

Die vereinzelt und teilweise widersprüchlichen Ergebnisse dieser Berichte, sowie das Fehlen randomisierter Studien haben zu Unsicherheit in Bezug auf die angemessene und individuell abgestimmte Behandlung von Desmoiden geführt.

Die Haupttodesursache des unbehandelten Patienten ist das kolorektale Karzinom. Eine prophylaktische Kolektomie, durchgeführt als Proktokolektomie mit Ileostoma, Kolektomie mit ileorektaler Anastomose oder Kolektomie mit ileoanaler Pouchanlage reduziert dramatisch die Dickdarmkrebsmortalität. Die Haupttodesursachen von Patienten nach prophylaktischer Kolektomie sind periampulläre Karzinome und Desmoide (Arvanitis et al. 1990).

1.2 Desmoide

Desmoidtumore sind seltene semimaligne Tumoren, die, bei sporadischen Formen, am häufigsten in der Bauchwand und extraabdominal lokalisiert sind.

Das biologische Verhalten ist durch ein lokal infiltrierendes und destruierendes Wachstum charakterisiert.

Histologisch bestehen Desmoide aus reifen, gleichförmig erscheinenden Fibroblasten, die durch reichlich Kollagenfasern voneinander getrennt sind. Es werden keine wesentlichen Zellatypien noch eine nennenswerte mitotische Aktivität gesehen (Enzinger, Shiraki, 1967). Die Inzidenz wird auf 2-5/1000000 geschätzt (Reitamo et al. 1982). Die Häufigkeit des Auftretens steigt erheblich bei Patienten mit einer FAP.

Die erste Verwendung des Begriffs Desmoidtumor geht auf das Jahr 1838 zurück (Müller, 1838). Der Terminus leitet sich vom griechischen Wort „desmos“ ab, was Band bedeutet.

Als Erstbeschreiber gilt Macfarlane, der den Tumor in der Abdominalwand einer jungen Patientin nach einer Entbindung diagnostizierte (Macfarlane, 1832).

Diese Beobachtung markiert einige wichtige Kennzeichen dieses Tumors, wie häufigeres Vorkommen bei weiblichen Patienten, junges Manifestationsalter und mögliche Auslösung durch Schwangerschaften.

Nichols berichtete erstmals über einen Zusammenhang zwischen Desmoiden und einer FAP (Nichols, 1923). Es wird in der Literatur über Häufigkeiten von 3.5-29% berichtet (Rodriguez et al. 1994); (Gurbuz et al. 1994). Nach einer Untersuchung von Shiffmann 1962 entstehen die meisten FAP-assoziierten Desmoide im Mesenterium des Dünn- oder Dickdarms (Shiffman M.A., 1962).

1 Einleitung

1.1 FAP

Die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine erbliche Erkrankung mit einem breiten Spektrum neoplastischer Veränderungen. Sie hat eine Penetranz von 90-95% bei einer Frequenz von 1:18000 (Jarvinen et al. 1984) bis 1:7500 (Reed, Neel, 1955).

Berichte über polypoide Läsionen des Kolons von Wagner (1832), Rokitsanski (1839) und Corvisart (1847) sind eher als Folgezustände inflammatorischer Darmerkrankungen anzusehen, wohingegen es sich in einem von Luschka 1861 veröffentlichten Fall um eine familiäre adenomatöse Polyposis gehandelt haben dürfte (Luschka, 1861). 1925 berichtet Lockhart-Mummery über eine hohe Karzinominzidenz bei Vorliegen einer Polyposis, die insbesondere jüngere Patienten betraf (Lockhart-Mummery P., 1925). 1927 konnte Cockayne zeigen, dass dieser Erkrankung ein autosomal dominanter Erbgang zugrundeliegt (Cockayne E.A., 1927).

Im Vordergrund steht eine Dickdarmpolyposis, mit per definitionem Ausbildung von >100 Polypen, die unbehandelt fast immer karzinomatös entartet. Daneben werden noch eine Reihe anderer, sowohl gutartiger als auch bösartiger Neubildungen beobachtet. Dazu gehören die ursprünglich von Gardner als Charakterisierung einer eigenständigen Krankheitsentität beobachteten Osteome, Fibrome und Epidermoidzysten (Gardner, 1951).

Dieser Symptomenkomplex zusammen mit einer Dickdarmpolyposis wurde bis Ende der 80er Jahre unter dem Begriff Gardner Syndrom in der Literatur behandelt.

Nach heutiger Ansicht handelt es sich bei beiden Krankheitsbildern um variable phänotypische Ausprägungen der gleichen zugrundeliegenden Störung. Dafür sprechen die gemeinsame Lokalisation auf einem Gen auf dem langen Arm des Chromosom 5 (Bodmer et al. 1987; Nakamura et al. 1988).

Die Zuordnung des FAP Lokus zum Genort 5q21-22 in betroffenen Familien erlaubte die Identifikation des APC (Adenomatous Polyposis Coli) Gens. Als Ausdruck der heterogenen Natur der Erkrankung finden sich noch weitere Symptome ausserhalb des Kolons. Dazu zählen Polypen des oberen Intestinaltraktes (Sarre et al. 1987), periampulläre Karzinome (Mac Donald et al. 1967), kongenitale Hypertrophien des retinalen Pigmentepithels (Blair, Trempe, 1980), Zahnanomalien, Thyreoideakarzinome (Camiel et al. 1968) und Desmoide (McAdam, Goligher, 1970).

Abkürzungsverzeichnis

APC	Adenomatous Polyposis Coli
CHRPE	congenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels
cm	Zentimeter
df	Freiheitsgrade
DLG	Drosophila discs large Tumorsuppressorgen
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
Gy	Gray
IPAA	Ileo-Pouch-Anale Anastomose
IRA	Ileorektale Anastomose
Max	Maximum
Med	Median
Min	Minimum
MDT	Magen-Darm-Trakt
n	Anzahl
NSAID	Nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PCR	Polymerase Kettenreaktion
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman
s, SD	Standardabweichung
x	Mittelwert

Tabelle 32: Der klinische Verlauf nach der Therapie des ersten Desmoids, Lokalisation Bauchwand (Mehrfachantworten, %-Angaben zeilenweise) _____	85
Tabelle 33: Der klinische Verlauf nach der Therapie des ersten Desmoids, Lokalisation intraabdominal (Mehrfachantworten, %-Angaben zeilenweise) _____	86
Tabelle 34: Der klinische Verlauf nach der Therapie des ersten Desmoids, Lokalisation extraabdominal (Mehrfachantworten, %-Angaben zeilenweise) _____	87
Tabelle 35: Häufigkeit der Todesursachen bei Männern und Frauen (n = 359) _____	89
Tabelle 36: Alter bei Todeseintritt nach dem Geschlecht [Jahre] _____	91
Tabelle 37: Abstand zwischen Diagnose des ersten Desmoids und Todeseintritt _____	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Familienanamnese für die FAP nach dem Geschlecht (n = 359) _____	22
Tabelle 2: Die Familienanamnese für Desmoide nach dem Geschlecht (n = 359) ____	23
Tabelle 3: Zahl der Kinder überhaupt (n = 214) _____	24
Tabelle 4: Alter bei den Geburten (n = 214) _____	25
Tabelle 5: Zahl der Kinder vor Diagnose des ersten Desmoids (n = 99) _____	25
Tabelle 6: Alter bei Erstdiagnose der FAP nach dem Geschlecht [Jahre] _____	27
Tabelle 7: Manifestationsformen der Familiären adenomatösen Polyposis nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten möglich) _____	30
Tabelle 8: Alter bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms nach dem Geschlecht [Jahre] _____	35
Tabelle 9: Alter bei Kolektomie nach dem Geschlecht [Jahre] _____	37
Tabelle 10: Alter bei den Operationsverfahren nach dem Geschlecht _____	39
Tabelle 11: Alter bei den Operationsverfahren hinsichtlich kolorektaler Karzinome _	41
Tabelle 12: Alter bei der Diagnose des ersten Desmoids _____	44
Tabelle 13: Alter bei der Diagnose von Zweit- und Drittdesmoids _____	47
Tabelle 14: Altersabstand zwischen den Diagnosen der Desmoide _____	47
Tabelle 15: Altersabstand zwischen der Diagnose des ersten Desmoids und der FAP	50
Tabelle 16: Altersabstand zwischen der Diagnose des ersten Desmoids und der ersten Kolektomie _____	52
Tabelle 17: Lokalisation des ersten Desmoids bei Männern und Frauen (n = 361) ____	56
Tabelle 18: Lokalisation des zweiten Desmoids bei Männern und Frauen (n = 91) __	57
Tabelle 19: Lokalisation des dritten Desmoids bei Männern und Frauen (n = 40) ____	57
Tabelle 20: Die Therapie des ersten Desmoids nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten) _____	59
Tabelle 21: Die Therapie des zweiten Desmoids nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten) _____	60
Tabelle 22: Die Therapie des dritten Desmoids nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten) _____	61
Tabelle 23: klinischer Verlauf des ersten Desmoids (n = 324) _____	63
Tabelle 24: Perzentile der Tumorgöße des ersten Desmoids (n = 122) _____	65
Tabelle 25: klinischer Verlauf des zweiten Desmoids (n = 83) _____	67
Tabelle 26: klinischer Verlauf des dritten Desmoids _____	69
Tabelle 27: Der Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf der drei Desmoide	71
Tabelle 28: Zahl der Desmoide nach der Existenz von Epidermoidzysten _____	76
Tabelle 29: Der Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf der drei Desmoide	78
Tabelle 30: Lokalisation und Klinischer Verlauf des ersten Desmoids _____	82
Tabelle 31: Der klinische Verlauf nach der Therapie des ersten Desmoids (Mehrfachantworten, %-Angaben zeilenweise) _____	84

Abbildung 62: Überlebensfunktion nach der Durchführung einer Therapie überhaupt 96
Abbildung 63: Überlebensfunktion nach der Art der operativen Therapie _____ 97
Abbildung 64: Überlebensfunktion nach dem klinischen Verlauf des ersten Desmoids 98

Abbildung 32: Altersunterschied zwischen Kolektomie und Desmoid-Diagnose bei Männern _____	53
Abbildung 33: Altersunterschied zwischen erster Kolektomie und Desmoid-Diagnose bei Frauen _____	53
Abbildung 34: Diagnostische Verfahren bei Erst- und Folgedesmoiden _____	54
Abbildung 35: Lokalisation des erstens Desmoids nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten möglich) _____	55
Abbildung 36: Therapie des ersten Desmoids (Mehrfachantworten möglich) _____	58
Abbildung 37: Beobachtungszeitraum für das erste Desmoid nach dem Geschlecht (n = 327) _____	62
Abbildung 38: Klinischer Verlauf des ersten Desmoids (n = 324) _____	63
Abbildung 39: Verteilung der Tumorgrosse des ersten Desmoids (n = 205) _____	64
Abbildung 40: Beobachtungszeitraum für das zweite Desmoid nach dem Geschlecht (n = 74) _____	66
Abbildung 41: Klinischer Verlauf des zweiten Desmoids (n = 83) _____	67
Abbildung 42: Beobachtungszeitraum für das dritte Desmoid nach dem Geschlecht (n = 33) _____	68
Abbildung 43: Klinischer Verlauf des zweiten Desmoids (n = 38) _____	69
Abbildung 44: Vergleich des klinischen Verlaufs der Erst- Zweit- und Drittdesmoide _____	70
Abbildung 45: Klinischer Verlauf des ersten Desmoids nach der Familienanamnese _____	72
Abbildung 46: Klinischer Verlauf des erstens Desmoids nach dem Vorhandensein von Zahnanomalien _____	74
Abbildung 47: Zahl der Desmoide nach dem Vorhandensein von Zahnanomalien _____	75
Abbildung 48: Klinischer Verlauf des 1. Desmoids nach dem Vorhandensein einer unilateralen CHRPE _____	76
Abbildung 49: Klinischer Verlauf des 1. Desmoids nach einem Sigma-Karzinom _____	77
Abbildung 50: Abstand zum zweiten Desmoid in Abhängigkeit vom Verlauf des ersten Desmoids _____	79
Abbildung 51: Abstand zum ersten Desmoid in Abhängigkeit vom Verlauf des zweiten Desmoids _____	80
Abbildung 52: Klinischer Verlauf des ersten Desmoids nach der Sequenz von FAP und Desmoid _____	81
Abbildung 53: Häufigkeitsverteilung der Todesursachen (n = 73) _____	88
Abbildung 54: Altersverteilung bei Eintritt des Todes (Männer) _____	90
Abbildung 55: Altersverteilung bei Eintritt des Todes (Frauen) _____	90
Abbildung 56: Überlebensfunktion für alle Patienten _____	91
Abbildung 57: Überlebensfunktion nach dem Geschlecht _____	92
Abbildung 58: Abstand zwischen erstem Desmoid und dem Todeseintritt bei Männern _____	93
Abbildung 59: Abstand zwischen erstem Desmoid und dem Todeseintritt bei Frauen _____	93
Abbildung 60: Überlebensfunktion nach der Zahl der Desmoide _____	94
Abbildung 61: Überlebensfunktion nach der Lokalisation des ersten Desmoids _____	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung in der Stichprobe	21
Abbildung 2: Familienanamnese für FAP nach dem Geschlecht	22
Abbildung 3: Die Familienanamnese für Desmoide nach dem Geschlecht (n = 255)	23
Abbildung 4: Zahl der Familienmitglieder mit Desmoiden	24
Abbildung 5: Altersverteilung bei Erstdiagnose der FAP (Männer)	26
Abbildung 6: Altersverteilung bei Erstdiagnose der FAP (Frauen)	27
Abbildung 7: Altersunterschied bei Erstdiagnose der FAP zwischen Männern und Frauen	28
Abbildung 8: Manifestationsformen der FAP nach dem Geschlecht (Mehrfachantworten möglich)	29
Abbildung 9: Lokalisation der kolorektalen Karzinome	32
Abbildung 10: Häufigkeit kolorektaler Karzinome nach dem Geschlecht	33
Abbildung 11: Altersverteilung bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms (Männer)	34
Abbildung 12: Altersverteilung bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms (Frauen)	34
Abbildung 13: Alter bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms nach dem Geschlecht	35
Abbildung 14: Altersverteilung bei Kolektomie (Männer)	36
Abbildung 15: Altersverteilung bei Kolektomie (Frauen)	37
Abbildung 16: Alter bei den verschiedenen operativen Therapien der FAP	38
Abbildung 17: Abstand zwischen der Diagnose des CRC und der Kolektomie	40
Abbildung 18: Zahl der Desmoide nach dem Geschlecht	42
Abbildung 19: Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Desmoids (Männer)	43
Abbildung 20: Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Desmoids (Frauen)	43
Abbildung 21: Alter bei Diagnose des ersten Desmoids nach dem Geschlecht	44
Abbildung 22: Alter bei Diagnose des ersten Desmoids nach der Zahl der diagnostizierten Desmoide	45
Abbildung 23: Altersverteilung bei Diagnose des zweiten Desmoids	46
Abbildung 24: Altersverteilung bei Diagnose des dritten Desmoids	46
Abbildung 25: Verteilung der Altersdifferenz zwischen Diagnose des ersten und zweiten Desmoids	48
Abbildung 26: Verteilung der Altersdifferenz zwischen Diagnose des ersten und dritten Desmoids	48
Abbildung 27: Verteilung der Altersdifferenz zwischen Diagnose des zweiten und dritten Desmoids	49
Abbildung 28: zeitliche Abfolge von Desmoid- und FAP-Diagnose	50
Abbildung 29: Verteilung des Abstandes zwischen FAP- und Desmoid-Diagnose bei Männern (n = 129)	51
Abbildung 30: Verteilung des Abstandes zwischen FAP- und Desmoid-Diagnose bei Frauen (n = 216)	51
Abbildung 31: Sequenz von erstem Desmoid und erster Kolektomie	52

5.5.3	Die Familiäre adenomatöse Polyposis	73
5.5.4	Zahl der Desmoide	78
5.5.5	Alter bei Diagnose und Abstand zwischen den Desmoiden	78
5.5.6	Desmoidverlauf in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der FAP-Diagnose	81
5.5.7	Lokalisation der Desmoide	82
5.5.8	Therapie der Desmoide	83
5.6	Mortalität	88
5.6.1	Todesursachen	88
5.6.2	Alter bei Todeseintritt und der Abstand zur Desmoid-Diagnose	89
5.6.3	Einflüsse anderer Merkmale auf die Mortalität	94
6	Diskussion	99
6.1	Epidemiologische Gesichtspunkte der FAP	99
6.2	Epidemiologische Gesichtspunkte der Desmoidtumore	101
6.3	Geburten	103
6.4	Multiples Auftreten	103
6.5	Einflußfaktoren für den klinischen Verlauf	104
6.6	Behandlung	106
7	Zusammenfassung	108
8	Literaturverzeichnis	111
9	Lebenslauf	127

4.3	Datenverarbeitung und Statistik	18
4.4	Studiendesign	19
5	Ergebnisse	21
5.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	21
5.1.1	Geschlechterverteilung	21
5.1.2	Die Familienanamnese für die Familiäre adenomatöse Polyposis	21
5.1.3	Die Familienanamnese für Desmoide	22
5.1.4	Zahl der Geburten	24
5.2	Die Familiäre adenomatöse Polyposis	26
5.2.1	Alter bei Diagnose der Familiären adenomatösen Polyposis	26
5.2.2	Manifestationsformen der Familiären adenomatösen Polyposis	28
5.2.3	Kolorektale Karzinome	32
5.2.4	Chirurgische Interventionen im Rahmen der FAP	36
5.2.5	Kolorektale Karzinome im Zusammenhang mit chirurgischen Interventionen	40
5.3	Deskriptive Analyse der Desmoide	42
5.3.1	Anzahl	42
5.3.2	Alter bei Erstdiagnose eines Desmoids	43
5.3.3	Zweit- und Dritt-desmoide	45
5.3.4	Abstand zwischen den Desmoiden	47
5.3.5	Desmoidentstehung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Kolektomie und dem Zeitpunkt der FAP-Diagnose	49
5.3.6	Diagnostische Methoden zur Erkennung der Desmoide	54
5.3.7	Lokalisation der Desmoide	55
5.3.8	Therapie der Desmoide	58
5.4	Klinischer Verlauf der Desmoide	62
5.4.1	Erstes Desmoid	62
5.4.2	Zweites Desmoid	65
5.4.3	Drittes Desmoid	68
5.4.4	Vergleich der verschiedenen Desmoide	70
5.5	Einflüsse anderer Merkmale auf den klinischen Verlauf der Desmoide	72
5.5.1	Die Familienanamnese	72
5.5.2	Geburten	73

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 FAP	1
1.2 Desmoide	2
2 Stand der Forschung	4
2.1 FAP	4
2.1.1 Genetik	4
2.1.2 Molekularbiologie	6
2.1.3 Klinische Betreuung	6
2.2 Desmoide	7
2.2.1 Epidemiologie	7
2.2.2 pathogenetische Grundlagen	9
2.2.3 Klinischer Verlauf	10
2.2.4 Lokalisation	10
2.2.5 Histologie	11
2.2.6 Diagnose	11
2.2.7 Behandlung	12
3 Fragestellungen	15
4 Material und Methoden	17
4.1 Auswahl des Patientenkollektivs	17
4.2 Leeds Castle Polyposis Group	18

Meinen Eltern

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger

Referentin: Priv.-Doz. Dr. Möslein-Wagner

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Hartmann

Aus der Klinik für Allgemeine und Unfallchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Röher

Desmoidtumoren bei Familiärer adenomatöser Polyposis.
Eine multizentrische Studie mit 369 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Mehdi Haschemi

2001