

Aus der Klinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson

*Ergebnisse der operativen und konservativen Therapie
von Desmoidtumoren (aggressive Fibromatose)*

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Laura Maria Wirth

aus Altötting

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr

Mitberichtersteller: Prof. Dr. med. K. Ott

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicckel

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2020

*Einleitende Zusammenfassung
der schriftlichen kumulativen Promotion*

gemäß §4a der Promotionsordnung der LMU vom 1. Juni 1983

in der 11. Fassung vom 15. September 2016

Eidesstattliche Versicherung

Ich, *Laura Wirth*, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Ergebnisse der operativen und konservativen Therapie von Desmoidtumoren (aggressive Fibromatose)“

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

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

München, den 28.12.2020

Laura Wirth

Inhaltsverzeichnis

1 Abkürzungsverzeichnis	6
2 Publikationsliste	7
2.1. Veröffentlichung I	7
2.2. Veröffentlichung II	7
2.3. Weitere.....	7
3 Einleitung und Grundlagen	8
4 Darstellung des Forschungsvorhabens und Verbindung der Fragestellungen	8
5 Zusammenfassung	9
5.1 Einleitung und Methode.....	9
5.2 Ergebnisse der durchgeführten Studien.....	10
5.3 Schlussfolgerungen.....	12
6 Summary.....	13
6.1 Introduction and methods	13
6.2 Results	14
6.3 Conclusions	16
7 Veröffentlichung I	17
8 Veröffentlichung II	18
9 Eigenanteil der Studien.....	20
10 Literaturverzeichnis	21
11 Danksagung	23
12 Lebenslauf	24

1. Abkürzungsverzeichnis

OPMR	Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis coli
NSAIDs	Nicht-steroidale Antirheumatika
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
MRI	magnetic resonance imaging
CT	computed tomography

2. Publikationsliste

2.1. Veröffentlichung I

Wirth L, Klein A, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner LH, Roeder F, Jansson V, Dürr HR. Desmoid Tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients. BMC Musculoskelet Disord. 2018 Jan 5;19(1):2. doi: 10.1186/s12891-017-1924-3.

2.2. Veröffentlichung II

Dürr HR., Wirth L, Baur-Melnyk A, Knösel T, Roeder F, Jansson V, Klein A. Desmoid Tumors of the foot. A retrospective Study of 4 Patients. J Am Podiatr Med Assoc. 01 Nov 2020, 110(6). doi: 10.7547/19-042.

2.3 Weitere

Vorträge

Wirth L, Roeder F., Baur-Melnyk A., Knösel T., Lindner L., Klein A., Jansson V., Dürr H.R.: The impact of margins in Desmoid tumour surgery. EMSOS 2016, 27./28.05.2016, La Baule, Frankreich.

Laura Wirth, Falk Roeder, Andrea Baur-Melnyk, Thomas Knösel, Lars Lindner, Alexander Klein, Volkmar Jansson, Hans Roland Dürr: Therapie und Prognose des Desmoidtumors (Aggressive Fibromatose). Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU) 27.10.2017, Berlin.

Poster

Alexander Klein, Laura Wirth, Falk Roeder, Andrea Baur-Melnyk, Thomas Knoesel, Lars Lindner, Volkmer Jansson, Hans Roland Dürr. Therapy and Prognosis in Desmoid Tumor Depending on Surgical Margins. International Society of Limb Salvage (ISOLS), 12.05.2017, Kanazawa, Japan.

3. Einleitung

Der Desmoidtumor, auch bezeichnet als aggressive Fibromatose, ist ein lokal wachsender mesenchymaler Tumor, welcher vor allem das tiefliegende Weichteilgewebe infiltriert und eine hohe Tendenz zum Lokalrezidiv besitzt. [1].

Der Begriff „Desmoid“ leitet sich aus dem griechischen Wort „desmós“ ab und bedeutet „Band, Sehngewebe“ [2]. Der Desmoidtumor wurde erstmals von McFarlane im Jahr 1832 beschrieben und in der Literatur wurde der Begriff des Desmoidtumors 1838 von Johannes Müller geprägt [3, 4].

Epidemiologisch weist der Desmoidtumor ein seltenes Auftreten mit 3-4 Fällen pro eine Million Einwohner jährlich auf [5]. Frauen erkranken insgesamt mehr als doppelt so häufig wie Männer [6].

Die genaue Ätiologie dieses Tumors ist unbekannt [7]. Die aggressive Fibromatose kann sowohl sporadisch als auch in Verbindung mit der familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) auftreten. Patienten mit Desmoidtumoren besitzen ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einer FAP zu erkranken [8]. Als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten dieser aggressiven Fibromatose werden Operationen, Traumata sowie eine hohe Exposition gegenüber Östrogenen beschrieben [9].

Histopathologisch stellt sich der Desmoidtumor als Proliferation fibroblastischer, schmaler, spindelartiger Zellen dar, allerdings ohne den Nachweis von atypischen oder hyperchromatischen Zellkernen [10].

Die aggressive Fibromatose wird als semimaligne klassifiziert, da der Tumor durch sein infiltratives Wachstum mit Zerstörung des umliegenden Gewebes gekennzeichnet ist, jedoch ohne die Ausbildung von Metastasen [11].

Klinisch präsentiert sich der Desmoidtumor mit drei verschiedenen Verteilungsmustern: abdominal, d.h. im Bereich der Bauchwand, intraabdominal unter Beteiligung des Retroperitonealraumes und des Mesenteriums sowie extraabdominal [12]. Die Symptome der Patienten variieren abhängig von der Tumorlokalisation [13], wobei sich der Desmoidtumor häufig als schmerzlose Schwellung präsentiert. [14].

4. Darstellung des Forschungsvorhabens und Verbindung der Fragestellungen

Die Fragestellung war, ob mit den unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten, insbesondere den mehr oder weniger „weiten“ chirurgischen Resektionsverfahren, der Desmoidtumor suffizient behandelt werden kann. Es sollte deshalb festgestellt werden, ob ein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Resektionsrändern und der Rezidivrate besteht. Ebenso wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen Erstdiagnose und Rezidiven untersucht sowie die unterschiedlichen Krankheitsverläufe unter den jeweiligen Therapieformen, auch unter Einschluss der adjuvanten Verfahren (z.B. Strahlentherapie). Zusätzlich wurden epidemiologische Daten wie Erkrankungsalter, Geschlechterverteilung und die Symptomatik erhoben.

Für die zweite publizierte Studie haben wir uns die sehr seltenen Desmoidtumoren des Fußes herausgegriffen. Diese Lokalisation ist problematisch, da hier eine ständige funktionelle Belastung vorliegt und aufgrund der Kleinheit der Anatomie jegliche Tumorsektion unter Umständen ablative Maßnahmen erfordert. Exemplarisch wurden 4 Patienten mit einer aggressiven Fibromatose des Fußes vorgestellt und deren Krankheitsverlauf geschildert. Diese Patienten wurden im Zeitraum von 1994 bis 2014 operativ am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilian-Universität in München versorgt.

5. Zusammenfassung

5.1. Einleitung und Methode

Die vorliegende wissenschaftliche retrospektive Arbeit „Desmoid tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients“ befasst sich mit den unterschiedlichen Therapieformen und deren Ergebnissen bei der Behandlung von 44 betroffenen Patienten im Zeitraum von 1981 bis 2014, die in der Klinik für OPMR am Klinikum der LMU therapiert wurden. Insgesamt erfolgten dabei 54 Therapien, in 50 Fällen eine Operation mit oder ohne Strahlentherapie, im Weiteren die Gabe nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAIDs) oder eine Chemotherapie. Diese konservativen Maßnahmen erfolgten lediglich in 4 Fällen. Insgesamt hatten 37 Patienten einen Primärtumor und 17 Patienten einen Rezidivtumor.

Die Diagnose aller Tumoren erfolgte über histologische Merkmale und die Immunhistochemie. Die Patienten erhielten präoperativ ein Staging mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder (sehr selten) Computertomographie (CT). Die Tumorgöße wurde als der größte Durchmesser des Desmoidtumors in der präoperativen Bildgebung definiert.

Therapeutisch erhielten die Patienten, die chirurgisch versorgt wurden, eine extremitätenerhaltende Operation. Einzige Ausnahme war eine Zehenamputation. Als R0-Resektion wurden die Eingriffe gewertet, die einen histologisch tumorfreien Rand aufwiesen (weite Resektion), als R1-Resektion diejenigen, die einen histologisch kontaminierten Rand zeigten (marginale Resektion) und als R2-Resektion diejenigen, bei denen makroskopische Tumorrreste verblieben (intralesionale Resektion).

Zur Evaluation wurde ein ausführlicher Fragebogen entworfen. Dieser beinhaltet im Wesentlichen die Tumorlokalisation, die Beschwerdedauer, Art der Symptome, Tumorgöße, mögliche Knochenbeteiligung, vorhandene Voroperationen, Art und Zeitpunkt der Diagnosesicherung, Therapie, Komplikationen, Resektionsränder sowie die Rezidivrate.

Der aktuelle Status der Patienten berücksichtigt derzeitige Beschwerden, erneute Rezidive sowie einen Progress oder eine Remission des Tumors. Die Patienten wurden entweder brieflich oder telefonisch kontaktiert. Der entsprechende Antrag (17-750) wurde von der Ethikkommission der Fakultät bewilligt.

Für die statistische Auswertung wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode das rezidivfreie Überleben berechnet. Des Weiteren erfolgte die Auswertung der unifaktoriellen Subgruppenanalyse mittels Logrank- oder Chi-Quadrat-Test. Für die multifaktorielle Analyse wurde ein Cox-Regressions-Modell (proportional hazards model) angewendet. Die Signifikanzanalyse wurde mit dem Logrank-Test, dem Chi-Quadrat-Test oder dem Cox-Regressions-Modell durchgeführt. Diese Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm MedCalc® berechnet.

Die Ergebnisse wurden in der Veröffentlichung „Desmoid Tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients“ beschrieben. Ziel war es, die unterschiedlichen Therapieoptionen darzustellen und miteinander zu vergleichen, um letztlich ein Fazit ziehen zu können und eine optimale Vorgehensweise zur therapeutischen Intervention zu empfehlen. Als Endpunkt wurde entweder ein Lokalrezidiv, eine Progression des Tumors oder ein nicht-metastatischer Sekundärtumor derselben Extremität gewählt.

Die zweite Veröffentlichung „Desmoid Tumors of the foot. A retrospective Study of 4 Patients“ behandelt den Desmoidtumor des Fußes. Endpunkt war entweder ein Lokalrezidiv oder die Progression des Tumors. Einer des Patienten zeigte bereits bei der Erstaufnahme ein Lokalrezidiv des Tumors. Die chirurgischen Resektionen waren bei den vier untersuchten Patienten entweder R1-Resektionen (mit kontaminiertem Rand) oder R2- Resektionen (intralesionale Resektion).

5.2. Ergebnisse der durchgeführten Studien

„Desmoid tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients“:

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 39,4 (14-69) Jahren. Von den insgesamt 44 Patienten waren 25 weiblich und 19 männlich.

Symptomatisch präsentierten sich die Patienten am häufigsten mit einer Schwellung (31 Patienten, entspricht 62 Prozent) oder klagten über Schmerzen (29 Patienten, entspricht 58 Prozent). Mitunter berichteten die Patienten über neurologische Symptome wie zum Beispiel Sensibilitätsstörungen oder

motorische Bewegungseinschränkungen. Die Durchschnittsgröße des Tumors im präoperativen Staging lag bei 7,7 (1-25) Zentimetern.

Die häufigste Lokalisation des Desmoidtumors befand sich im Bereich der oberen Extremitäten (21 Patienten, entspricht 39%). Hierbei lag bei neun Patienten ein Befall der Schulter vor, bei sieben Patienten des Oberarms, bei zwei Patienten des Unterarms, ebenfalls bei zwei Patienten war die Axilla betroffen und in einem Fall lag ein Befall der Hand vor. Die unteren Extremitäten waren insgesamt bei 19 Patienten (35 Prozent) betroffen, davon der Oberschenkel bei sieben Patienten, der Unterschenkel bei fünf Patienten, der Fuß (mit oberem Sprunggelenk) bei sechs Patienten und das Knie in einem Fall. Bei acht Patienten (15 Prozent) zeigte sich ein Befall des Körperstammes, bei sechs Patienten (11 Prozent) war das Becken betroffen. In vier Fällen trat ein multipler Befall mit mehreren Lokalisationen auf. Keiner der untersuchten Patienten zeigte ein Auftreten des Tumors in Verbindung mit einer FAP, allerdings erfolgte kein routinemäßiges Screening in Form einer Koloskopie.

Insgesamt lag bei 37 Patienten (39 Prozent) ein Primärtumor vor, bei 17 Patienten (31 Prozent) ein Rezidivtumor. Fünf der Rezidivfälle traten bei Patienten auf, die eine Primärresektion erhalten hatten. Sieben Patienten zeigten einen Rezidivbefall nach der Erstbehandlung. Von diesen sieben Patienten wurden drei ein zweites Mal behandelt, und ein Patient ein zweites und drittes Mal.

Alles in allem erfolgten bei den 44 Patienten 54 Therapien. Insgesamt wurde in 21 Fällen eine Strahlentherapie angewendet, in fünf Fällen eine Therapie mit NSAIDs, in drei Fällen eine Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imantinib und in zwei Fällen erfolgte eine Therapie mit dem selektiven Estrogenrezeptormodulator Tamoxifen oder eine Chemotherapie. Chirurgisch konnte in 17 Fällen eine R0-Resektion, d.h. eine weite Resektion mit histologisch tumorfreiem Rand erzielt werden, in 27 Fällen eine R1-Resektion, d.h. mit einem kontaminierten Rand, und in sechs Fällen nur eine R2-Resektion mit makroskopischen Tumorresten. Bei einem Patienten wurde die Amputation eines Zehs durchgeführt.

Zwei Patienten verstarben unabhängig vom Tumor oder der durchgeführten Therapien. In der Nachsorge konnte ein Patient, welcher chirurgisch behandelt worden war, nicht nachverfolgt werden. Somit verblieben für die Auswertung 49 Patienten, die eine Operation erhalten hatten. Die durchschnittliche Nachsorgezeit lag bei 119 (3-412) Monaten. Das 5-Jahre rezidivfreie Überleben lag bei 78 Prozent. Innerhalb von fünf und 42 Monaten nach der Resektion erlitten zehn Patienten (20,4 Prozent) ein Lokalrezidiv des Tumors.

Insgesamt zeigte sich, dass jüngere Patienten (Alter unter 40 Jahren) ein signifikant erhöhtes Risiko aufweisen, ein Lokalrezidiv des Desmoidtumors zu erleiden. Von den 49 Fällen, welche chirurgisch behandelt wurden, waren 26 jünger als 40 Jahre und hatten ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem Lokalrezidiv des Desmoidtumors zu erkranken ($p=0.0104$). In der Gruppe der Patienten, die älter als 40 Jahre waren, trat nur in einem einzigen Fall ein Lokalrezidiv des Desmoidtumors auf.

Zudem fiel auf, dass ein Lokalrezidiv einen prognostisch ungünstigen Faktor bezüglich eines erneuten Rezidivs darstellt ($p=0.0338$). Die Größe des Tumors, das Geschlecht, eine durchgeführte Strahlentherapie

aber insbesondere auch die Resektionsränder bei einer chirurgischen Therapie zeigten im univariaten Analyseverfahren kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf das Auftreten eines Lokalrezidivs.

Die vier Patienten, welche eine konservative Therapie erhalten hatten, erlitten alle ein Lokalrezidiv der aggressiven Fibromatose.

„Desmoid Tumors of the foot. A retrospective Study of 4 Patients“

Exemplarisch wurden vier Fälle des Desmoidtumors des Fußes untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 27 Jahren. Zusammenfassend konnte bei einem Patienten eine Heilung des Tumors nach R-1-Resektion erzielt werden, bei einem Patienten erfolgte nach R-1-Resektion die Amputation eines Zehs und zwei Patienten zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf nach adjuvanter Strahlentherapie sowie nach einer Therapie mit Tamoxifen und NSAIDs.

Im Fall 1 konnte mittels einer R-1-Resektion ohne weitere Therapie ein gutes Ergebnis erzielt werden. Der Patient ist auch sechseinhalb Jahre nach der Operation tumorfrei.

Im Fall 2 erhielt der Patient eine operative Therapie. Im Verlauf zeigte sich ein Progress des Tumors, worauf eine erneute Operation erfolgte. Aufgrund der Tumorlokalisation konnte jedoch keine vollständige Resektion erzielt werden. Im Anschluss daran erhielt der Patient eine adjuvante Strahlentherapie. Sechs Monate nach dieser Therapie zeigte sich ein stabiler Krankheitsverlauf ohne Progress (stable disease).

Im Fall 3 bekam die Patientin nach mehrfachen Operationen sowie Rezidivtumoren eine Strahlentherapie, eine Therapie mit NSAIDs sowie eine hormonelle Therapie mit Tamoxifen. 18 Jahre danach zeigt sich auch bei dieser Patientin ein stabiler Krankheitsverlauf ohne Progress des Tumors.

Im Fall 4 erfolgte eine marginale Resektion (R-1-Resektion) des Tumors. Aufgrund eines Lokalrezidivs nach einem Jahr wurde dann eine Amputation des distalen großen Zehs notwendig. Nach 19 Jahren ist der Patient rezidivfrei und beschreibt keine Beschwerden.

5.3. Schlussfolgerungen

Im Ergebnis der Studie wird klar, dass Patienten, die in jüngeren Lebensjahren erkranken, ein erhöhtes Risiko besitzen, ein Lokalrezidiv des Desmoidtumors zu bekommen. Insgesamt besitzt die aggressive Fibromatose generell eine hohe Rate an Rezidivkrankungen.

Bei der chirurgischen Intervention zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen R0-Resektionen und R1-Resektionen in Bezug auf das rezidivfreie Überleben. Letztendlich fällt auf, dass für die Patienten die Erhaltung der Funktion der betroffenen Körperregion wichtiger ist als die operativ erzielten

Resektionsränder. In Fällen, bei denen eine chirurgische Resektion nicht möglich ist, besteht zudem die Option einer Strahlentherapie.

Auch bei der aggressiven Fibromatose des Fußes zeigt sich, dass bei einer chirurgischen Therapie die Erhaltung der Funktion der betroffenen Körperregion wichtiger ist als die erzielten Resektionsränder. In einzelnen Fällen muss auch hier eine Behandlung mittels Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden, um gegebenenfalls eine Amputation vermeiden zu können.

6. Summary

6.1. Introduction and methods

The retrospective study „Desmoid tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients“ focuses on different therapeutic options and their results based on 44 patients who were treated during the period from 1981 until 2014 at the Klinik of OPMR (Klinikum der LMU) in Munich. In total, those 44 patients had 54 therapies. In 50 cases, surgery with or without additional therapies such as radiation therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or chemotherapy was chosen. A conservative approach was performed in 4 cases. 37 patients had a primary disease, 17 a recurrent tumour.

The diagnosis was based on histological characteristics and immunohistochemistry. All patients had a preoperative local staging including magnetic resonance imaging (MRI) or (rarely) computed tomography (CT). The tumour size was defined as the greatest diameter of the tumour in preoperative imaging.

All surgically treated patients, despite one toe amputation, received a limb-sparing procedure. A R0-resection was defined as a resection with a rim of sound tissue around the lesion (wide resection), a R1-resection was defined if the margins were contaminated by the tumour (marginal resection) and a R2-resection implies macroscopic remaining tumour (intralesional resection).

To evaluate the results, a detailed questionnaire was created. It contained tumour localisation, duration of complaints, type of symptoms, size of the tumour, potential bone involvement, previous treatments, date of diagnosis, treatments, complications, resection margins and recurrence rate.

The current status considers the patient's complaints, recurrences and a progress or remission of the tumour. The patients were contacted by letter or by phone. Consent was given by the ethic commission of the faculty (17-750).

The Kaplan-Meier method was used for statistical analysis to calculate overall und recurrence-free-survival. Furthermore, univariate subgroup analysis was done by using the log-rank test or the chi-quadrat test. A Cox proportional-hazards regression model was chosen for multivariate analysis. Significance analysis was

conducted using the log-rank test, the Chi-Square test or the Cox proportional-hazards regression. The data analysis was calculated with the software program MedCalc®.

The results were published in the paper „Desmoid Tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients”. The aim of the study was to present and compare the different treatment options in order to make a conclusion for an optimal approach for therapeutic treatment. As endpoint local recurrence of the tumour, progress of residual disease or non-metastatic desmoid tumours at the same extremity were chosen.

The second paper „Desmoid Tumors of the foot. A retrospective Study of 4 Patients“ presents the desmoid tumour of the foot. Endpoint was either a local recurrence or a progress of the tumour. Four patients with a desmoid tumour of the foot were treated between 1994 and 2014. One patient presented a local recurrence at first contact. The four patients had either R1-resections (marginal resections) or R2-resections (intralesional resections).

6.2. Results

„Desmoid tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients“:

The mean age of the 44 patients was 39,4 (14-69) years, 25 were female and 19 male patients.

Most commonly, the patients complained about a swelling (31 patients, corresponds to 62 percent) or pain (29 patients, corresponds to 58 percent). Neurological impairment, for example sensory disturbances or restriction of movement, were seen sporadically. The mean tumour size was 7.7 (1-25) centimeters.

Regarding the localisation of the tumour, the most frequent occurrence of desmoid tumours were seen at the upper limbs (21 patients, corresponds to 39 percent). Nine patients had a desmoid tumour affecting the shoulder, seven patients the upper arm, two patients the lower arm, also two patients the axilla and in one case the hand was affected. The lower limbs were affected by 19 patients (35 percent), the upper calf by seven patients, the lower calf by five patients, the foot (including the ankle) by six patients and the knee in one case. Eight patients showed a desmoid tumour of the trunk, six patients (11 percent) a tumour of the pelvis. In four cases, multiple lesions were seen. None of our treated patients had a FAP-associated tumour, however, a routine gastrointestinal screening in form of a colonoscopy was not done.

Overall, 37 patients (39 percent) presented a primary tumour, 17 patients (31 percent) a recurrent tumour. Five of the recurrence diseases appeared in patients who had a primary resection. Seven patients had a

recurrence tumour after the first treatment. From those seven patients three were treated a second time and one patient a second and third time.

Altogether, in those 44 patients 54 treatments were done. In 21 cases, a radiation therapy was chosen, in five cases a therapy with NSAIDs, in three cases a therapy with the tyrosine kinase inhibitor Imantinib and in two cases each a therapy with the selective estrogen receptor modulator Tamoxifen. A chemotherapy was performed in one case. In 17 cases, a R0-resection was achieved, in 27 cases, a R1-resection and in six cases, only a R2-resection. One patient had an amputation of a toe.

Two patients died independent to the tumour or a treatment. In the follow-up, one patient who was treated surgically, could not be followed-up. Thus, 49 patients who had surgery, remained. The median follow-up was 119 (3-412) months. The 5-year recurrence free survival after surgery was 78 percent. Between five and 42 months after resection, ten patients (20.4 percent) showed a local recurrence of the tumour.

All things considered, it seemed that younger patients (age under 40 years) had a significant higher risk of a local recurrence. From the 49 cases which were treated surgically, 26 were younger than 40 years and had a significant higher risk of a recurrence of the tumour. ($p=0.0104$). In the group of patients who were older than 40 years, only in one case a local recurrence was developed.

Furthermore, it became apparent that a local recurrence is an unfavourable prognostic factor regarding a further local recurrence ($p=0.0338$). The tumour size, sex, radiation therapy and especially the resection margins showed in univariate analysis no significance in respect to the occurrence of a recurrent disease. The four patients who were treated conservatively, all had a local recurrence or progression of the aggressive fibromatosis.

„Desmoid Tumors of the foot. A retrospective Study of 4 Patients“

Exemplary, four cases of a desmoid tumour of the foot were evaluated. The mean age was 27 years. In conclusion, one patient was cured after a R1-resection, one patient had an amputation of one toe after R1-resection and two patients showed a stable disease after adjuvant radiation therapy and after a therapy with tamoxifen and NSAIDs.

In case 1, a good result could be achieved after a R1-resection without further therapies. The patient is six and a half years after surgery free of tumour.

In case 2, the patient had a surgery and showed a progress of the tumour. The patient had a second surgery. Due to the localisation of the tumour, it was not possible to achieve a complete resection. After surgery, the patient had a radiation therapy. Six months after the treatment, there was no progress of the tumour (stable disease),

In case 3 the patient had multiple surgeries because of recurrence diseases and got a radiation therapy, a therapy with NSAIDs and a hormone therapy with tamoxifen. 18 years after treatment, also this patient showed a stable disease with no progress of the tumour.

In case 4, a marginal resection (R1-Resektion) was achieved. Due to a local recurrence after one year, an amputation of the distal great toe was done. After 19 years, the patient is free of tumour and free of symptoms.

6.3. Conclusions

The results of the study prove that patients who developed a desmoid tumour in younger years have a higher risk to get a local recurrence. Overall, the aggressive fibromatosis shows a high rate of recurrence disease. There was no significant difference between a R0- resection and a R1-resection regarding the recurrence-free survival. Surgical margins are therefore less important than keeping the patients' function. If a surgical treatment is not possible, radiation therapy can be an option.

Also, regarding the aggressive fibromatosis of the foot, if a surgical treatment is necessary, keeping function is more important than the surgical margins. In individual cases, radiation therapy must be considered to avoid amputation.

6. Veröffentlichung I

Wirth L, Klein A, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner LH, Roeder F, Jansson V, Dürr HR. Desmoid Tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients. BMC Musculoskelet Disord. 2018 Jan 5;19(1):2. doi: 10.1186/s12891-017-1924-3.

Link zur Veröffentlichung (DOI):

<https://doi.org/10.1186/s12891-017-1924-3>

7. Veröffentlichung II

Dürr HR., Wirth L, Baur-Melnyk A, Knösel T, Roeder F, Jansson V, Klein A.
Desmoid Tumors of the foot. A retrospective Study of 4 Patients. J Am
Podiatr Med Assoc. 01 Nov 2020, 110(6). doi: 10.7547/19-042.

Link zur Veröffentlichung (DOI):
<https://doi.org/10.7547/19-042>



[Home](#)

Detailed Status Information

Manuscript #	19-042R1
Current Revision #	2
Other Versions	19-042 19-042R
Submission Date	2019-08-29
Current Stage	Accepted
Title	Desmoid Tumors of the foot. A retrospective Study of 4 Patients
Manuscript Type	Original Article
Special Section	N/A
Corresponding Author	Hans Duerr (University Hospital LMU Munich)
Contributing Authors	Laur Wirth , Andrea Baur-Melnyk , Thomas Knösel , Falk Roeder , Volkmar Jansson , Alexander Klein
Financial Disclosure	I certify that all financial and material support for this research and work are clearly identified in the manuscript. Details regarding this support have been fully outlined in my cover letter.
Abstract	BACKGROUND: METHODS: RESULTS: CONCLUSIONS:
Associate Editor	Not Assigned
Keywords	Fibromatosis; Extra-abdominal; Desmoid; Foot; Prog; Extra-abdominal; Desmoid; Foot; Pnosis, Desmoid, Foot, Prognosis
Specialities	Tumor
Clinical Trial IRB Approval	For studies involving human subjects, approval by an institutional review board is required and should be stated in the Materials and Methods section. For investigators who do not have formal ethics review committees, the principles outlined in the Declaration of Helsinki should be followed. The manner of obtaining informed consent from participants should also be stated. Yes, institutional review board approval was obtained. Additional comments:

Stage	Start Date
Accepted	2019-09-05
Decision Made	2019-09-01
Accepted	2019-09-01
Decision Made	2019-09-01
Under Review	2019-08-29
Submission	2019-08-29

For assistance, please contact the editorial office. E-mail: japma@allentrack.net

Copyright © by [The American Podiatric Medical Association](#)

AllenTrack from [Allen Press](#)

EJPress® Version 7.0

9. Eigenanteil der Studien

Frau Laura Wirth, welche in den vorliegenden Veröffentlichungen „Desmoid Tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients“ und „Desmoid Tumors of the foot. A retrospective Study of 4 Patients“ als Erstautorin bzw. als Ko-Autorin genannt wird, trug einen wesentlichen Beitrag zur Erstellung der Fachartikel bei. Dies beinhaltet unter anderem die Befragung der Patienten, die selbstständige Erhebung der gesammelten Daten sowie die wissenschaftliche Auswertung. Des Weiteren war sie zusammen mit ihrem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hans Roland Dürr, an der Interpretation der erhobenen Daten, an der Erstellung, Verfassung, Überarbeitung und Veröffentlichung der vorliegenden Fachartikel in großem Maße beteiligt.

10. Literaturverzeichnis

1. Otero S, Moskovic EC, Strauss DC et al. (2015) Desmoid-type fibromatosis. *Clinical Radiology* 70(9): 1038–1045. doi: 10.1016/j.crad.2015.04.015
2. 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(6): 765–769
3. MacFarlane J (1832) Clinical reports on the surgical practice of Glasgow Royal Infirmary. Robertson: 63–66
4. Müller J (1838) Über den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste: Von der sehnigen Fasergeschwulst, Tumor fibrosus s. desmoides. G. Reimer, Berlin (S.66-70)
5. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S et al. (2015) Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: A European consensus approach based on patients' and professionals' expertise - a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur J Cancer* 51(2): 127–136. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.005
6. Eastley N, McCulloch T, Esler C et al. (2016) Extra-abdominal desmoid fibromatosis: A review of management, current guidance and unanswered questions. *Eur J Surg Oncol* 42(7): 1071–1083. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.012
7. Weiss RJ, Treiber M, Zahlten-Hinguranage A et al. (2002) Verbesserung der lokalen Kontrolle bei Patienten mit aggressiver Fibromatose durch die Kombination von Chirurgie und Strahlentherapie. *Chirurg* 73(6): 615–621. doi: 10.1007/s00104-002-0441-5
8. Nieuwenhuis MH, Casparie M, Mathus-Vliegen LMH et al. (2011) A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses. *Int J Cancer* 129(1): 256–261. doi: 10.1002/ijc.25664
9. Kulaylat MN, Karakousis CP, Keaney CM et al. (1999) Desmoid tumour: A pleomorphic lesion. *Eur J Surg Oncol* 25(5): 487–497. doi: 10.1053/ejso.1999.0684
10. Fletcher C (ed) (2002) Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization classification of tumours, vol 5. IARC Press, Lyon (S. 81-82)
11. Altmann S, Lenz-Scharf O, Schneider W (2008) Therapieoptionen bei der aggressiven fibromatose (Therapeutic options for aggressive fibromatosis). *Handchir Mikrochir Plast Chir* 40(2): 88–93. doi: 10.1055/s-2007-965738
12. Gutjahr P, Bode U (eds) (2004) Krebs bei Kindern und Jugendlichen: Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie, 5., überarb. und erw. Aufl. Dt. Ärzte-Verl., Köln (S. 542)
13. Brenner P, Rammelt S (2002) Abdominal wall and foot reconstruction after extensive desmoid tumor resection with free tissue transfer. *Langenbecks Arch Surg* 386(8): 592–597. doi: 10.1007/s00423-002-0277-y

14. Fisher C, Thway K (2014) Aggressive fibromatosis. *Pathology* 46(2): 135–140. doi:
10.1097/PAT.0000000000000045

Die Quellenangaben der beiden Veröffentlichungen sind jeweils direkt im Anschluss an den jeweiligen Fachartikel zu finden.

11. Danksagung

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Hans Roland Dürr, der mir mit seiner unermüdlichen Unterstützung, der stetigen Zuverlässigkeit und unzähligen Ratschlägen stets zur Seite stand.

Ich bedanke mich herzlich bei allen Patienten für ihre Bereitschaft und die Geduld, an den durchgeführten Studien mitzuwirken.

Zudem gilt mein Dank allen Ko-Autoren, die an der Arbeit mitgewirkt haben sowie den gesamten Mitarbeitern der Klinik für Orthopädie, physikalischen Medizin und Rehabilitation der LMU München.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Freund Wilhelm Bergmann bedanken, die mich stets mit Rat, Tat und unendlicher Geduld und Unterstützung durch das Studium begleitet haben und mich während der Promotion immer motiviert und ermutigt haben.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Laura Maria Wirth
Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtsdaten: 23. Januar 1993 in Altötting

Schulische Ausbildung/Studium

1999 – 2003 Grundschohle I in Töging am Inn
 2003 – 2011 König-Karlmann-Gymnasium in Altötting
 2011 Abitur/Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,2)
 Ab 2011 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian- Universität in München
 August 2013 Physikum (1.Staatsexamen)
 Oktober 2016 2. Ärztliche Prüfung (Note: gut)
 Dezember 2017 3. Ärztliche Prüfung (Note: sehr gut)
 Approbation als Ärztin (Gesamtnote: gut)

Praktische Tätigkeiten

13.08.2011-13.09.2011 Krankenpflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Altötting (Unfallchirurgie)
 04.08.2012-02.09.2012 Krankenpflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Altötting (Pädiatrie)
 16.03.2013-14.04.2013 Krankenpflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Altötting (Kardiologie)
 03.03.2014-01.04.2014 Famulatur im Spital Rorschach/St. Gallen, Schweiz (Viszeralchirurgie)
 11.08.2014-09.09.2014 Famulatur Praxis Dr. Schön, Mühldorf (Kardiologie)
 07.03.2015-07.04.2015 Famulatur Praxis Dr. Wirth, Töging (Allgemeinmedizin)

20.07.2015-18.08.2015	Famulatur im Klinikum Großhadern (Orthopädie)
21.11.2016-12.03.2017	PJ-Tertial im Städt. Klinikum München-Harlaching (Kinderheilkunde)
13.03.2017-07.05.2017	PJ-Tertial im Queen-Elizabeth-Hospital, Bridgetown, Barbados (Allgemeine Chirurgie)
08.05.2017-02.07.2017	PJ-Tertial in der Klinik für Allgemeine-, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, München-Innenstadt (Allgemeine Chirurgie)
03.07.2017-22.10.2017	PJ-Tertial im Städt. Klinikum München-Harlaching (Innere Medizin)
02.05.2018-31.10.2019	Assistenzärztin in der Helios-Klinik München West (Innere Medizin/Geriatrie)
01.11.2019-Heute	Assistenzärztin in der Kreisklinik Altötting-Burghausen (Pädiatrie)

Zusätzliche Qualifikationen

März 2014	Basiskurs Chirurgische Nahttechnik in Rorschach (Schweiz)
März 2015	TEAM-G-Certificate (German Trauma Evaluation and Management Course)
Juni 2017	Wahlfach Englisch für Mediziner
März 2018	Kurs „Notfallmedizin“ in Berchtesgaden
Juli 2019	Grundkurs Sonographie
Juli 2019	Grundkurs Strahlenschutz