

Melanie Christine Kihm geb. Huber

Dr. med.

Differentielles Ansprechen von Desmoiden auf verschiedene Therapiemodalitäten bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)

Promotionsfach: Chirurgie

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Martina Kadmon

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist eine autosomal-dominante Erkrankung bedingt durch APC-Keimbahnmutationen auf Chromosom 5q21. Neben der Hauptmanifestation der Kolonadenome, die einer Adenom-Karzinom-Sequenz unterliegen, gehören Desmoide zu den häufigsten Todesursachen.

Ziel dieser Arbeit war es (1) den Langzeitverlauf von FAP-assoziierten Desmoiden an einer möglichst großen Patientenzahl darzustellen und mögliche Einflussfaktoren auf die äußerst heterogen verlaufende Erkrankung herauszuarbeiten. Hierzu sollte der Desmoidverlauf auf Einflussgrößen, wie Geschlecht, Mutationslokalisierung, Desmoidlokalisierung und eine Assoziation zu einer vorangegangenen Operation analysiert werden. Des Weiteren (2) sollte das differentielle Ansprechen der Desmoide auf unterschiedliche Therapiemodalitäten, wie verschiedene systemische Therapien, operative Verfahren und Radiotherapie in Abhängigkeit dieser Einflussfaktoren untersucht werden.

Bei 105 Patienten (45 Männer, 60 Frauen) konnte mindestens ein FAP-assoziiertes Desmoid diagnostiziert werden. In unserem Patientenkollektiv entwickelten Männer signifikant mehr Desmoide ($p=0,0062$), die im Geschlechtervergleich einen größeren Tumordurchmesser aufwiesen ($p=0,0345$). Desmoide wurden bei männlichen Desmoidpatienten bereits häufiger präoperativ diagnostiziert ($p=0,0221$), wohingegen in der Gruppe der postoperativ diagnostizierten Desmoide die Frauen dominierten ($p=0,039$). Basierend auf den funktionellen Gensequenzen des APC-Gens fand sich im Gesamtkollektiv eine signifikante Häufung der Mutationen im Bereich der 7 x 20 AS-Wiederholung (Codon 1265-2035) ($p<0,0001$). An Hand der maximalen Tumorgröße konnte in diesem APC-Genabschnitt der sog. „erweiterten Desmoidregion“ nicht nur ein gehäuftes Auftreten von Desmoiden gezeigt werden, sondern auch eine Assoziation zu schwereren Desmoidverläufen im Vergleich zu den proximal Codon 1265 gelegenen Genabschnitten.

Die Desmoidresektion konnte auch in der vorliegenden Arbeit mit Rezidivraten von annähernd zwei Dritteln nur unzufriedenstellende Erfolgsquoten zeigen, wobei insbesondere Patienten, deren Desmoide bereits präoperativ diagnostiziert wurden, zu Rezidiven neigten. Ein positiver Effekt im Rahmen chirurgischer Interventionen, konnte jedoch durch eine intra- oder postoperative Radiotherapie erzielt werden, womit die Rezidivrate um fast 20% gesenkt werden konnten.

Als „First-line“ Therapie gilt weiterhin die Kombination aus antiinflammatorischen und antihormonellen Substanzen, die auch in unserem Patientenkollektiv bei zwei Dritteln aller Patienten gute Therapieerfolge zeigte. Allerdings konnten bei Patienten mit Mutationen in den Genabschnitten am 3' Ende des APC-Gens deutlich weniger Therapieerfolge als bei Patienten mit Mutationen in den Abschnitten am 5' Ende des Gens verzeichnet werden. Insbesondere männliche Patienten mit einer APC-Gen Mutation in diesem Bereich schienen weniger von den nicht-zytotoxischen Therapiemodalitäten zu profitieren. Welchen Stellenwert die Mutationslokalisation in Zukunft in der Therapieempfehlung einnehmen wird, bleibt jedoch noch abzuwarten.