

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

(Direktor: Prof. Dr. med. M. Zygmunt)

der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Klinische Charakterisierung von uterinen zellreichen und mitotisch aktiven
Leiomyomen, Leiomyomen mit bizarren Kernen und glattmuskulären Tumoren mit
unsicherem malignem Potential.**

**Differentialdiagnostischer Vergleich mit regelhaften Leiomyomen zur präoperativen
Diskriminierung.**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2021

vorgelegt von:

Svenja Behrens,

geb. 18.09.1993

in Düsseldorf

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Günter Köhler

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Nicolai Maass

Ort, Raum: Greifswald, Zoom-Meeting

Tag der Disputation: 02.05.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellung	1
2	Einleitung	3
2.1	Uterine Leiomyome	3
2.2	LM Varianten und STUMP	12
2.2.1	ZLM.....	12
2.2.2	MALM.....	14
2.2.3	LMBK.....	14
2.2.4	MLM.....	15
2.2.5	Epitheloide LM.....	16
2.2.6	Kotyledonoide dissezierende LM.....	16
2.2.7	ALM	17
2.2.8	LLM.....	17
2.2.9	STUMP.....	18
3	Material und Methode	22
4	Methodenkritik	27
5	Ergebnisse.....	29
5.1	LMS-Score Variablen	29
5.2	Anwendung des LMS-Scores	37
5.3	Ergänzende Charakterisierung.....	38
6	Diskussion	42
6.1	LMS-Score Variablen	45
6.2	Anwendung des LMS-Scores	49
6.3	Ergänzende Charakterisierung.....	51
7	Einzelfallvorstellung.....	54
8	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	57

9	Literaturverzeichnis	60
10	Eidesstattliche Erklärung	74
11	Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ALM	Angioleiomyom
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
DKSM	Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumore
EK	Endometriumkarzinom
ER	Östrogenrezeptoren
ESK	Endometrialer Stromaknoten
ESS	Endometriales Stromasarkom
FDA	Food and Drug Association
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HE	Hysterektomie
HMB	Starke Menstruationsblutung (Heavy Menstrual Bleeding; Hypermenorrhö)
HPF	High Power Field
HR	Hormonrezeptor
HSK	Hysteroskopie
IMB	Intermenstruelle Blutung
IRS	Immune Reactive Score
LDH	Lactatdehydrogenase
LG-ESS	Low Grade Endometriales Stromasarkom
Lig.	Ligamentum

LLM	Lipoleiomyom
LM	Leiomyom
LMBK	Leiomyom mit bizarren Kernen
LMFD	Leiomyome mit fraglicher Dignität
LMR	Lymphozyten/Monozyten Ratio
LMS	Leiomyosarkom
LN	Lymphknoten
LSK	Laparoskopie
M	Mitosen
MALM	Mitotisch Aktives Leiomyom
ME	Myomektomie/Myomenukleation
MI	Mitoseindex
MLM	Myxoides Leiomyom
MRT	Magnetresonanztomographie
NLR	Neutrophile/Lymphozyten Ratio
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFGS	Promotions- und Forschungsgruppe genitaler Sarkome
PGR	Progesteronrezeptoren
PMB	Postmenopauseblutung
RI	Resistenz Index
RKI	Robert-Koch-Institut
SAH	Suprazervikale abdominale Hysterektomie
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)

SHE	Suprazervikale Hysterektomie
SLH	Suprazervikale laparoskopische Hysterektomie
STUMP	Glattmuskulärer Tumor mit unsicherem malignem Potenzial (Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential)
T1W,T2W	T1/T2 gewichtete Magnetresonanztomographie
TCN	Tumorzellnekrosen (Tumor Cell Necrosis)
TLH	Totale laparoskopische Hysterektomie
UPA	Ulipristalacetat
WHO	World Health Organisation
ZLM	Zellreiches Leiomyom

1 Fragestellung

Die vorliegende Promotion ist als Forschungsauftrag des DKSM integraler Bestandteil der Forschungsarbeit an genitalen Sarkomen und Mischtumoren der PFGS des DKSM an der Universitätsmedizin Greifswald. Dieser Auftrag schließt im Sinne eines gemeinsamen Projekts die Übernahme von Daten und Textbausteinen aus anderen laufenden bzw. abgeschlossenen Promotionen, sowie das Überlassen der Daten für andere Promotionen der PFGS ausdrücklich ein. Darstellung und Arbeitsweise der PFGS und eine Auflistung aller laufenden und abgeschlossenen Promotionen sind auf der Seite <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/dksm-allgemeines/> zu finden [69].

Die gutartigen uterine LM sind mit einer Prävalenz von rund 30 % nach Angaben des RKI ein häufiges Krankheitsbild der Frauen in Deutschland [111]. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes zu den stationären Operationen, wurden im Jahr 2015 insgesamt 45900 Frauen unter der OP-Kodierung OPS 5-681, welche die laparoskopische ME verschlüsselt, operiert. Ebenso wurden im Jahr 2015 unter der Kodierung OPS 5-682 (SLH) 22515 Frauen und unter der OPS 5-683 (TLH) 86790 Frauen stationär operiert [128]. Ein wesentliches Problem bei den LM Operationen besteht darin, dass bis zur Erstellung und Publikation eines präoperativen LMS-Scores im Jahr 2019 keine klinischen und paraklinischen Daten existierten, die eine relativ sichere präoperative Unterscheidung der LM zu den uterinen Sarkomen, insbesondere den LMS erlaubten. Daraus ergab sich bislang ein hoher Anteil von unter der Indikation LM inadäquat operierten uterinen Sarkomen [70, 75, 74]. Zur Erstellung des LMS-Scores trugen die Arbeiten von Dennis und Lehr [39], Köller und Riechmann [76], sowie Krichbaum [79] bei. Diese wurden, wie auch die vorliegende Promotion, im Auftrag der PFGS des DKSM durchgeführt.

Für die präoperative Diskriminierung der LM von den LMS wurden 2015 im Rahmen der Promotion von Dennis und Lehr zunächst insgesamt 3717 LM [39] mit 203 LMS aus der Beratungsdatei des DKSM verglichen. Bei der ausschließlich retrospektiven Datenerhebung, die an derselben Einrichtung wie die der Promotion von Köller und Riechmann erfolgte, handelte es sich um eine Pilotstudie, die für die Generierung von Variablen für einen LMS-Score notwendig war, ohne dass die Daten selbst in die Berechnung des aktuellen Scores eingegangen sind. Ausgehend von den erzielten Ergebnissen wurde ab 2016, auf der Basis als geeignet eingestufte Variablen anamnestischer, klinischer und bildgebender Charakteristika, ein erster LMS-Risiko Score entwickelt. Das Fundament dafür bildeten zunächst 694

prospektiv und teilweise retrospektiv erhobene LM-Fälle und 232 retrospektiv sowie prospektiv erfasste LMS Daten. Die Angaben zu den LMS entstammten der Datei des DKSM. Die notwendigen LM Daten wurden im Rahmen der Promotionen Köller und Riechmann [76] sowie Krichbaum [79] erhoben. Die ausschließlich prospektiven LM Daten der Arbeitsgruppe Köller/Riechmann stammten aus der Frauenklinik Sachsenhausen Frankfurt am Main. Dabei handelte es sich ausschließlich um klinische Fälle. Mittels der Promotion von Krichbaum wurden Daten zu den LM sowohl prospektiv als auch retrospektiv analysiert. Dabei wurden ausschließlich ambulant behandelte Fälle bzw. ambulante Operationen einbezogen. Durch die Erhebung von stationären und ambulanten LM aus verschiedenen Einrichtungen, war es möglich die LM-Gruppe mit der LMS-Gruppe zu vergleichen, denen Fälle aus der Beratungsdatei des DKSM aus Gesamtdeutschland zugrunde lagen. Der LMS-Score wurde erstmalig Ende 2016 auf dem deutschen Gynäkologen Kongress vorgestellt und 2017 erstmals zur Publikation eingereicht. Bei gleichbleibender Zahl von LM wurden zunächst jedoch nur zufällig bei einer LM-Operation entdeckte LMS in die Berechnung einbezogen (153 Fälle). Von den Teilnehmern des Kongresses und durch die Reviewer der gewählten Zeitschrift wurde jedoch bemängelt, dass der LMS-Score nicht extern validiert worden ist. Es wurde sich daher entschlossen, noch einmal prospektiv etwa 100 LM und neu hinzugekommene LMS für eine Validierung auszuwerten. Diese Validierung ist zwischenzeitlich mittels einer Promotion von Bralo [20] erfolgt. Damit waren nun auch die Berechnungen der LM breiter gefächert und es konnten deren Eigenschaften noch besser charakterisiert werden. Aus den Gesamtdaten wurde ein neuer präoperativer LMS-Score entwickelt, der im Gegensatz zur vorangegangenen Version nun alle histologisch gesicherten LMS enthält. Dieser LMS-Score wurde 2019 publiziert [74] und bildet eine der wesentlichen Grundlagen für die vorliegende Promotion.

Zwischen den regelhaften LM und den LMS stehen die Varianten der LM und die STUMP. Zu den für diese Arbeit relevanten Varianten der LM gehören das ZLM, das MALM und das LMBK. Bis auf die STUMP gelten diese Tumoren generell als gutartig, dennoch sind von allen Entitäten Rezidive und Metastasen auch mit tödlichem Ausgang bekannt [69, 50, 149, 64, 5, 10]. Aus diesem Grund wurden für diese Arbeit das ZLM, das MALM, das LMBK und die STUMP unter dem Begriff „Leiomyome mit fraglicher Dignität – LMFD“ zusammengefasst. Nach den Angaben aus der Literatur kommen Rezidive und Metastasen praktisch nur dann vor, wenn der Tumor durch operative Maßnahmen verletzt worden ist. Dabei handelt es sich vorrangig um Tumorexstirpationen (Myomektomien) oder um ein Morcellement, welches häufig bei regelhaften LM durchgeführt wird [70, 68, 50]. Daher müssen die LMFD gleichfalls wie die LMS präoperativ von den LM diskriminiert werden

können, um die für das LM regelhaften, aber für die LMS und die LMFD inadäquaten Operationen zu vermeiden.

Auf der Basis der Charakterisierung der LMFD soll in dieser Arbeit überprüft werden, ob sich gewöhnliche LM präoperativ tatsächlich von den LMFD diskriminieren lassen und ob die Anwendung des LMS-Scores möglich ist. Mit einem für die LMFD spezifischen Score-Wert soll dem Gynäkologen ein Werkzeug in die Hand gegeben werden, mit dessen Hilfe vor einer geplanten LM OP das LMFD Risiko abgelesen werden kann. Zusätzlich sollen in Analogie zu den LMS einige paraklinische Daten bzw. Laborwerte erhoben werden, die die LMFD weiter charakterisieren können und zur weiterführenden Diagnostik bei Frauen mit einem festgestellten LMFD-Risiko dienen sollen.

Für diese Fragestellung war es sinnvoll, diejenigen Eigenschaften zu vergleichen, die auch für die Diskriminierung der LMS von den LM herangezogen wurden, zumal die Tumorgruppe der LMFD auch als Vorläufer der LMS angesehen werden können [70].

Zur Begründung der Notwendigkeit eines präoperativen Scores mit dem Ziel einer adäquaten Operation, soll anhand vorhandener Daten der DKSM-Datei unabhängig in einer gesonderten Analyse das Rezidiv- und Metastasierungsverhalten von LMFD ausgewertet werden. Des Weiteren ist es nicht vorrangige Aufgabe dieser Arbeit die Tumore der Gruppe der LMFD (ZLM, MALM, LMBK, STUMP) untereinander zu vergleichen. Sie werden hier aufgrund ihrer klinischen und pathologischen Ähnlichkeit wie eine Tumorentität behandelt.

2 Einleitung

2.1 Uterine Leiomyome

Epidemiologie & Ätiologie

Mit einer Häufigkeit von 20-40 % gehören uterine Myome zu den häufigsten gutartigen Tumoren der Frauen. Die Prävalenz steigt abhängig von Ethnizität auf bis zu 70-80 % in der Menopause an und nimmt dann in der Postmenopause wieder ab. Die Angaben schwanken je nach Literatur [9, 22, 24, 133]. Das RKI gibt eine Prävalenz von 30% in Deutschland an [111]. Es wird vermutet, dass die Dunkelziffer durch asymptotische LM erheblich höher und bei einer Häufigkeit zwischen 50-75 % liegt [1]. Das Vorkommen wird neben dem Alter auch von geographischen und ethnischen Faktoren beeinflusst. Afro-Amerikanerinnen sind nicht nur häufiger betroffen als kaukasische Frauen, sondern entwickeln auch bereits im

jüngeren Alter meist mehrere und größere LM. Ebenso sind sie häufiger symptomatisch [2, 106, 107, 122, 153].

Die genaue Ätiologie ist unklar, wobei der Einfluss von Östrogen und Progesteron auf das Wachstum der Myome als gesichert gilt. Progesteron soll durch Rezeptormodulationen und durch eine erhöhte Mitoserate die Entstehung von LM fördern. Die Tumore weisen eine erhöhte Konzentration an Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf [106, 153, 61].

Schwankungen dieser Hormone zählen zu einem der wichtigsten Wachstumsstimuli. Darunter fällt beispielsweise eine Schwangerschaft, in Rahmen derer es zu erhöhten Östrogen- und Progesteronspiegeln kommt. Das erklärt, wieso es bei Schwangeren gehäuft zum Myomwachstum kommen kann. Auch unter Gestagentherapie kann es durch den Hormoneinfluss zu einer gesteigerten Mitoserate kommen [72]. Daneben gehen ebenfalls Zustände wie Adipositas, eine frühe Menarche und eine späte Menopause mit einem erhöhten Risiko einher. Grund dafür ist der erhöhte Östrogenspiegel. Im Gegensatz dazu stehen Zustände mit einem verringerten Östrogenlevel. Dazu zählen beispielsweise eine späte Menarche, eine frühe Menopause und Rauchen. Sie senken das Myom-Risiko [106]. Dadurch lässt sich erklären, weshalb die Inzidenz der LM in der Postmenopause wieder sinkt [22, 133]. Ebenso wird in der Literatur ein vermindertes Auftreten unter regelmäßiger Anwendung oraler Kontrazeptiver beschrieben [7, 117]. Weitere Faktoren, die einen protektiven Einfluss auf die Entstehung uteriner Myome nehmen können, sind Multiparität und Stillen. Auch eine Anpassung des Lebensstils, mit sportlicher Aktivität und einer vegetarischen Ernährung mit Vermeidung von rotem Fleisch, kann das Myomwachstum einschränken [106, 8, 102, 28].

Neben dem Einfluss von Hormonen spielt auch die Genetik eine wichtige Rolle in der Entstehung uteriner Myome. Es besteht ein 2,5-fach erhöhtes Risiko bei erstgradig Verwandten. Dies ist auf verschiedene chromosomale Veränderungen zurückzuführen. Häufige genetische Veränderungen sind Translokationen der Chromosomen 12 und 14, Deletion des Chromosom 7 und Trisomie 12 [106, 59].

Mikro- und Makroskopische Befunde

Uterine LM entstammen glatten Muskelzellen und sind monoklonalen Ursprungs. Sie weisen zusätzlich Bestandteile des Bindegewebes und der extrazellulären Matrix auf [106, 122, 153, 65]. Durch das expandierende Wachstum wird das umliegende Gewebe verdrängt, wodurch sich LM als gut umschriebene Wucherung mit einer Pseudokapsel darstellen. Sie können solitär oder multiple auftreten [65].

Myome weisen unterschiedliche Wachstumsvarianten auf. Generell können sie submukös, subserös oder intramural auftreten. Je nachdem um welche Wachstumsform es sich handelt, treten unterschiedliche Symptome auf. Die FIGO unterscheidet insgesamt 9 Lokalisationen (s. Tabelle 1) [94].

Submuköse Myome verursachen durch ihr Wachstum in die Gebärmutterhöhle frühzeitig Blutungsstörungen. Sie machen ca. 5 % aller Myome aus. Gelegentlich kann es zu einem sogenannten Myoma in statu nascendi kommen, wobei das Myom durch die Zervix in den Vaginalkanal wächst. Dabei hängt der Knoten an einem Stiel aus Endo- und Myometrium, der durch die Austreibungsversuche der Gebärmutter gegen das Myom entsteht. Subseröse Myome hingegen wachsen nach außen in Richtung der Bauchhöhle. Sie sind unter der Serosa als Vorwölbungen zu erkennen und können soweit hinausragen, dass ein dünner Stiel als einzige Verbindung zum Uterus verbleibt. Intraligamentäre Myome entwickeln sich im Bereich des Lig. Latum uteri und können in den parametranen Raum wachsen. In der Mehrheit treten Myome jedoch intramural auf. Hierbei entsteht das Myom in der Uteruswand, allerdings treten keine Vorwölbungen auf. An Stelle dessen hypertrophiert die Uterusmuskulatur in Abhängigkeit zum Myomwachstum, sodass die Gebärmutter über das Doppelte ihrer normalen Größe erreichen kann. Eine Vergrößerung des Uterus durch mehrere Myome wird als Uterus myomatosus bezeichnet. Die diffuse Leiomyomatose hingegen beschreibt eine Vielzahl kleiner Myome in der Gebärmutter [65, 94, 118, 144].

Makroskopisch stellt sich das LM als solider, weiß bis gräulicher Tumor dar, dessen Schnittfläche homogen und leicht fasrig erscheint. Unter dem Mikroskop erkennt man bei LM eine typische lamellenartige, wirbelige Form der Muskelfaserbündel in Kombination mit kollagenem Stroma. Sie weisen eine höhere Zelldichte und einen größeren Zelldurchmesser auf als das restliche gesunde Myometrium [22, 16, 36, 49].

Die WHO kategorisiert LM in verschiedene Varianten. Ausschlaggebende hierfür sind v.a. Anzahl der Mitosen, Atypien und TCN [97].

Die Mitoserate wird in der Anzahl der Mitosen pro zehn HPF angegeben. Ein HPF entspricht dem Blickfeld im Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung. Generell ist eine erhöhte Mitoserate bei regelhaften LM jedoch selten zu finden [40].

Kommt es im Rahmen eines schnellen Myomwachstums zur Unterversorgung des Tumorgewebes, können verschiedene degenerative Sekundärveränderungen entstehen. Basis hierfür sind Ischämien unterschiedlichen Ausmaß. Am häufigsten sind hyaline

Degenerationen zu beobachten, die unter Umständen zu einer weicherer Struktur führen können. Hyalinen oder infarktartigen Nekrosen sind durch eine Übergangszone zwischen nekrotischen und vitalen Arealen des Tumors gekennzeichnet und dadurch von den TCN zu unterscheiden, welche eine abrupte Grenze aufweisen und auf ein LMS hindeuten. Die Übergangszone besteht aus hyalinisierten und/oder Granulationsgewebe im Rahmen einer Inflammation [71, 140, 13]. Kommt es zur Bildung von zystischen Hohlräumen, spricht man von zystischen Degenerationen. Bei langsam progredienter Ischämie besteht das Risiko der Kalzifikation. Die disseminierten Verkalkungen können frühzeitig im Röntgenbild entdeckt werden [70]. Durch einen erhöhten Progesteronspiegel kann es zu myxoiden Veränderungen kommen. Seltener Sekundärveränderungen sind infizierte submuköse Myome, bei denen ascendierende Keime über die geschädigte Mukosa in den Tumor eindringen und Infektionen bis hin zur Sepsis hervorrufen können [70]. Parasitäre Myome entstehen durch die Verwachsung von subserösen Myomen mit dem Peritoneum, die meist mit dem Uterus über einen Gefäßstrang verbunden sind. Ebenfalls selten sind lipomatöse Veränderungen [70, 53]. Die häufigste Form der LM bildet das „klassische“ LM. Es tritt vorrangig in der Altersklasse zwischen 40-45 Jahren auf [70, 106, 19, 44]. Sowohl einzelne Tumoren als auch multiples Auftreten sind beschrieben. Dabei kann das Wachstum zu einer enormen Größenzunahme führen [70]. Degenerative Veränderungen können auftreten und auch die Mitoserate kann unter Hormoneinfluss, insbesondere durch Gestagene, gelegentlich erhöht sein [70].

Eine Beschreibung der weiteren WHO LM Varianten folgt im Anschluss.

Klinik

In ca. 50-80 % der Fälle sind LM klinisch unauffällig [28, 144]. Je nach Lokalisation, Größe und sekundären Veränderungen des Tumors können unterschiedliche Beschwerden auftreten [144, 86]. Blutungsstörungen aller Art bilden dabei das Hauptsymptom. Ausgenommen davon sind Zustände wie Hypo- und Oligomenorrhö, bei denen die Zyklusblutung abgeschwächt und seltener auftritt. Ursachen für Blutungsstörungen sind u.a. eine gestörte Blutstillung des über dem Myom liegenden Endometriums, sowie eine vergrößerte Blutungsfläche und eine Verminderung der Kontraktionsfähigkeit der Gebärmutter. Hierdurch kann es zu verstärkten Blutungen (HMB) mit Blutverlusten von >80 ml und verlängerten Blutungen (Menorrhagien) mit einer Dauer von mehr als 10 Tagen kommen. Außerzyklische Blutungen (Metrorrhagien), wie die IMB und die PMB können hingegen durch ein Aufreißen des Endometriums bei zu starker Vorwölbung submuköser Tumore entstehen und gelten als suspekt hinsichtlich einer

potenziellen Malignität. Hormonell bedingte Ursachen für Blutungsstörungen bei Myomen treten vor allem während des Klimakteriums auf und sind auf einen Rückgang der Progesteron Wirkung zurückzuführen. Hierzu zählen HMB, Menorrhagien, gehäufte Blutungen (Polymenorrhöen) und Schmierblutungen. Blutungsbeschwerden können bei allen LM Lokalisationen auftreten. Sie sind auch bei kleineren intramuralen und submukösen LM zu finden [22, 153, 45, 132, 131].

Die HMB stellt das häufigste Beschwerdebild dar. Im Rahmen einer internationalen Studie klagten 59,8 % der Frauen mit einem Uterus myomatosus über verstärkte Periodenblutung. In der Vergleichsgruppe der gesunden Frauen trat dieses Symptom nur bei 37,4 % auf [153]. Aus langandauernden und verstärkten Blutungsstörungen können Anämien und dessen Folgen entstehen [65]. Verstärkte Menstruationsschmerzen (Dysmenorrhöen) können bei submukösen Myomen in Statu nascendi häufiger als bei gesunden Frauen auftreten, sind generell aber eher selten [153, 43].

Ist ein LM zum Zeitpunkt der Befruchtung oder während der Schwangerschaft vorhanden, kann es zu Nidationskomplikationen und einem erhöhten Abortrisiko sowie frühzeitiger Plazentalösung und postpartalen Blutungen kommen. Dies ist insbesondere bei LM von >5cm und multiplen Tumoren der Fall.

Abhängig von der Lokalisation des Myoms können Druck- und Verdrängungsbeschwerden auftreten. Sie sind häufiger im Rahmen eines subserösen LM vorhanden. Typische Symptome hierbei wären Pollakisurie und Blasenentleerungsstörungen mit sekundärer Zystitis und Inkontinenz, da die Blase das direkte Nachbarorgan des Uterus bildet. Wächst das Myom nahe dem Ureter und übt Druck auf diesen aus, kann sich eine Hydronephrose entwickeln. Wird das Rektum vom Tumor verdrängt, können Obstipationen auftreten [153, 18, 82]. Diese Art der Beschwerden können auch durch ein ungewöhnlich schnelles Wachstum eines LM erklärt werden, welches immer als suspekt betrachtet werden sollte [71].

Tabelle 1 veranschaulicht anhand der FIGO Klassifikation die Abhängigkeit der Symptomatik zur Tumorlokalisierung [94, 116, 144].

Myomlokalisierung		Symptomatik
SM-submukös	0: Gestielt, reicht bis ins Cavum uteri	Blutungsstörungen Begleitende (chronische) Anämie Wehenartige Schmerzen (bei Statu nascendi)
	1: <50% intramural	
	2: >50% intramural	
O („Others“) - Sonstiges	3: Intramurales Myom mit Kontakt zum Endometrium (100% intramural)	Druck- und Fremdkörpergefühl im Unterbauch (zyklusabhängig); Blutungsstörungen
	4: Intramurales Myom	Druck- und Fremdkörpergefühl im Unterbauch (zyklusabhängig); Blutungsstörungen
	5: Subseröses Myom	Verdrängungserscheinungen wie Defäkations- und Miktionsbeschwerden; Stieldrehung mit akutem Abdomen
	6: Subseröses Myom (<50% intramural)	Verdrängungserscheinungen wie Defäkations- und Miktionsbeschwerden; Stieldrehung mit akutem Abdomen
	7: Gestieltes subseröses Myom, reicht in Peritonealhöhle	Verdrängungserscheinungen wie Defäkations- und Miktionsbeschwerden; Stieldrehung mit akutem Abdomen
	8: Sonstiges (z.B. intraligamentäres Myom)	Meist beschwerdefrei Verdrängungserscheinungen: Blase, Ureter, sehr selten Gefäße

Tabelle 1: FIGO-Klassifikation der Leiomyom Lokalisationen mit typischen Symptomen [94, 116, 144]

Diagnostik

Hauptbestandteil der LM Diagnostik sind Anamnese und gynäkologische Untersuchung in Kombination mit einem vaginalen Ultraschall. Häufig sind Tumoren des Corpus Uteri Zufallsbefunde, dennoch können sie insbesondere mit Blutungsstörungen und anderen bereits beschriebenen Symptomen auftreten. Daher ist eine umfassende Anamneseerhebung bezüglich Blutungsbeschwerden und Zyklusverhalten unumgänglich. Ebenfalls sollten Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Schwangerschaft und Parität erfragt werden. In der gynäkologischen Untersuchung sind Inspektion, Palpation und Zellabstriche diagnostisch wegweisend. Generell können durch die bimanuelle Untersuchung Größe und Konsistenz der Gebärmutter beurteilt werden. Myome palpieren sich typischerweise als runde, harte Knoten, die verschieblich an den Uterus gebunden sind [106].

Es sollte auf ein „schnelles Wachstum“ geachtet werden, welches hinsichtlich der Dignität als suspekt betrachtet werden muss. Dabei existiert keine einheitliche Definition ab wann ein schnelles Wachstum vorliegt. In der Literatur wird von einem schnellen Wachstum gesprochen, wenn sich die Größe des LM innerhalb von 6 Monaten verdoppelt [24] oder das Volumen des Tumors innerhalb von 6 Monaten um 20 % [107] oder in 12 Monaten um 30 % [38] zunimmt. In der Praxis wird ein schnelles Wachstum individuell vom Untersucher abhängig dokumentiert und als solches gewertet [73].

In den meisten Fällen sind Anamnese und klinische Untersuchung ausreichend, um die Diagnose eines Uterustumors zu stellen. In der transvaginalen Sonografie lassen sich Lokalisation und Ausdehnung des Tumors genauer darstellen. Hierbei kann insbesondere zwischen Tumoren der Gebärmutter und der Adnexe unterschieden werden. Die Untersuchung bietet eine hohe Sensitivität zur Beurteilung des Myometriums, allerdings diesbezüglich nur eine geringe Spezifität. Myome stellen sich in der Sonografie als rundliche, gut abgrenzbare, echoarme Strukturen dar. Sekundäre Veränderungen können zu lateralen Schallauslöschungsphänomenen sowie Inhomogenität führen. Dies sollte immer auch als malignomverdächtig angesehen werden [81, 18, 114].

Die Dopplersonografie kommt insbesondere bei suspekten Befunden ergänzend zum Einsatz. Regelmäßige LM stellen sich mit einer peripheren Durchblutung dar [70, 81]. Eine starke zentrale Durchblutung des Tumors und ein geringerer Strömungswiderstand mit einem RI $<0,4$ sprechen für einen malignen Tumor [106, 81].

Zur weiteren Diagnostik bei unklarem oder auffälligem Befund zählen u.a. die MRT-Untersuchung sowie die Messung der NLR (auffällig, wenn $>2,12$) und der LDH. Sie können Hinweise auf das Vorliegen eines Malignoms liefern. Regelmäßige LM sind in der MRT als gut abgrenzbare, homogene Strukturen erkennbar, die nicht in umliegendes Gewebe infiltrieren. Zusätzlich ist es der MRT möglich bereits kleinste Tumore ab 5 mm Größe und bestimmte Lokalisationen zu erkennen, die in der klinischen Untersuchung und der Sonografie unentdeckt bleiben können [70, 29, 147].

Therapie

Es stehen verschiedene Therapieansätze zur Behandlung eines LM zur Verfügung [18]. Generell werden medikamentöse, interventionelle und operative Therapieoptionen unterschieden. Die Wahl erfolgt in Abhängigkeit von der Operabilität des Tumors, den Beschwerden und dem Allgemeinzustand sowie der Lebenssituation der Patientin. Frauen mit

abgeschlossener Familienplanung und klinisch stillem LM benötigen in der Regel keine Therapie [18]. Prinzipiell empfiehlt es sich bei symptomarmen älteren Patientinnen die Postmenopause und den damit verbundenen Hormonabfall abzuwarten. Therapeutisch interveniert werden sollte bei symptomatischen und ggf. multiplen LM, bei einer Tumorgröße von >5 cm, einer ausstehenden Familienplanung oder einem suspekten Befund in der Untersuchung [131, 18, 4].

Medikamentös finden zur präoperativen Größenreduktion eines LM und zur Beschwerdelinderung vor allem GnRH-Analoga und selektive PGR Modulatoren Anwendung [116, 144]. Generell dienen derartige Medikamente der Senkung des Hormonspiegels von Östrogen und Progesteron und sollen konsekutiv das Myomwachstum reduzieren. Eine Volumenminderung führt zu einer besseren Operabilität des Tumors. Die Behandlung von Blutungsstörungen stabilisiert die Patientinnen präoperativ und verringert das Auftreten operativer Risiken. Die beiden Medikamentengruppen unterscheiden sich im Wesentlichen in ihren Nebenwirkungen. GnRH-Analoga können den Östrogenspiegel stark senken, wodurch es zu ähnlichen Symptomen wie in der Menopause kommen kann. Dazu zählen u.a. Hitzewallungen, Schlafstörungen und Osteoporose. Aufgrund dieser Nebenwirkungen wird von einer Einnahme von mehr als 6 Monaten abgeraten [1, 18, 116, 144, 77]. Eine Therapie mit dem PGR Modulator UPA (5 mg) zeigt diese unerwünschten Wirkungen nicht. Allerdings wurde aktuell die Anwendung von UPA aufgrund von potenziellen Leberschädigungen begrenzt. Bestehende Behandlungen sollen bei pathologischen Leberbefunden abgebrochen und gesunde Patientinnen hinsichtlich der Leberfunktion überprüft bzw. über das Auftreten von Leberfunktionsstörungen aufgeklärt werden (Stand 03/2020) [15].

Kommt es unter der medikamentösen Behandlung zum Tumorwachstum und persistierenden Blutungen muss die Möglichkeit eines LMS, einer LM Variante oder eines STUMP in Betracht gezogen werden [69].

Die operativen Verfahren werden nach ihren Zugangswegen (offen chirurgisch, laparoskopisch und vaginal) eingeteilt. Generell kann organerhaltend oder organentfernend operiert werden. Bei Entfernung der Gebärmutter wird weiter zwischen einer SHE mit Erhalt des Gebärmutterhalses und einer THE mit vollständiger Gebärmutterentfernung differenziert. Bei einzelnen submukösen LM kann eine ME mit Hilfe eines Hysteroskops Anwendung finden. Intramurale und subseröse Myome können über eine offene (Laparotomie) oder laparoskopische ME reseziert werden. Abdominelle und vaginale HE werden immer mehr von laparoskopischen Verfahren (SLH und TLH) abgelöst. Grund dafür ist eine geringere

Komplikationsrate an intraoperativem Blutverlust, postoperativen Wundinfektionen und Schmerzen, sowie eine deutlich kürzere Rekonvaleszenzzeit. Bei einer laparoskopischen Therapie kann es unter Umständen zum Einsatz eines Power-Morcellators kommen. Dieser erleichtert die Extraktion größerer LM oder des Uterus über den laparoskopischen Zugang. Der Einsatz eines Morcellators birgt das Risiko der intraabdominellen Tumorzellverschleppung und die damit verbundene Prognoseverschlechterung. Ein Morcellement, eine SLH, eine SAH und auch eine ME gelten bei malignen Tumoren als inadäquate Operationen. Sie führen aufgrund der fehlenden Pseudokapsel bei diesen Entitäten regelhaft zu einer RX-Situation, die fast ausnahmslos mit einer Tumorzellverschleppung verbunden ist [116, 144, 114, 12, 104, 108]. Die FDA veröffentlichte daher 2014 eine Einsatzwarnung für den Power-Morcellator [145]. Da die Wahrscheinlichkeit eines malignen Tumors präoperativ nicht mit eindeutiger Sicherheit ausgeschlossen werden kann, müssen die Patientinnen immer über den Einsatz des Morcellators aufgeklärt werden. Auch gutartige LM Varianten können sich durch die Zellverschleppung reimplantieren oder als diffuse benigne Leiomyomatosen wiederkehren. Generell wird nach der Verwendung eines Morcellators von einer RX-Situation gesprochen. Alternativ kann die LSK bei extrem großen Befunden durch einen Bergeschnitt (Mini-Laparatomie) erweitert werden [11].

Patientinnen mit eingeschränkter Operabilität aufgrund besonders großer und multipler LM können eine Behandlung in Form eines interventionellen Verfahrens erhalten. Diese Therapieoption findet auch bei Patientinnen mit abdominellen Verwachsungen durch häufige Voroperationen Anwendung, bei denen sich ein operatives Verfahren als schwierig erweist. Dabei stehen insbesondere die Embolisation der A. uterina und die MRT-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalldestruktion zur Verfügung. Ziel der minimal invasiven Embolisation ist es einen arteriellen Infarkt und dadurch eine Tumornekrose zu bewirken. Durch vorhandene Kollateralfäße wird das gesunde Myometrium dabei nicht geschädigt. Die bisher nicht routinemäßig durchgeführte MRT-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalldestruktion basiert auf einer selektiven Erhitzung des Tumors (60-80 °C). Das durch die Wärme zerstörte Gewebe wird konsekutiv vom eigenen Körper abgebaut. Kommt es innerhalb von 12 Monaten nach einer der beiden Verfahren zur Tumorprogression und persistierenden Symptomen, muss ein uterines Sarkom in Betracht gezogen werden [34, 46, 48, 91, 101, 141].

2.2 LM Varianten und STUMP

Im Folgenden werden nun die einzelnen LM Varianten und die STUMP vorgestellt. Neben den für diese Promotion relevanten LM Varianten (ZLM, MALM, LMBK) werden vollständigshalber auch die weiteren LM Varianten beschrieben. Da es sich um sehr seltene Tumoren handelt, ist die Datenlage begrenzt.

2.2.1 ZLM

Das ZLM wird als gutartige Variante des LM mit einer signifikant erhöhten Zellzahl gegenüber dem normalen Myometrium definiert [97]. Laut Literatur sind 0,7-5 % der LM zellreich [113]. Sie sind nach Angaben des DKSM für 1,2 % aller Myomoperationen verantwortlich [69]. Betroffen sind insbesondere Frauen zwischen dem 27. und 72. Lebensjahr [50, 98, 138]. Die Tumorgöße variiert zwischen 2-10 cm und beträgt im Schnitt 6,1-7,5 cm. Sie sind somit im Durchschnitt größer als klassische LM. In über der Hälfte der Fälle (53,6 %) wächst ein ZLM als solitärer Tumor [50, 138, 120, 135]. In Kombination mit der Chromosomen Deletion 1p (in 23 % der ZLM) sind v.a. postmenopausales Auftreten und größeres Tumorwachstum zu beobachten. In diesem Fall kann das ZLM einem LMS stark ähneln [138, 60].

Die Mitoserate beträgt meist weniger als 4 M/10 HPF und es sind keine TCN zu finden. Durch diese Eigenschaften ist es von einem STUMP zu differenzieren, auch wenn es diesem in klinischer und prognostischer Hinsicht ähnelt [32]. In der Konsistenz ist es aufgrund der hohen Zellzahl und dem vergleichsweise geringen Anteil an Bindegewebe weicher als das klassische LM. Dieses Merkmal kann im Tastbefund auffällig sein. Das mikroskopisch lamellenartige Erscheinungsbild der regelhaften LM fehlt. Häufig sind zystische Veränderungen, Einblutungen und hyaline Nekrosen zu beobachten, welche für ein schnelles Tumorwachstum sprechen [60]. Aufgrund des schnellen Wachstums muss immer die Möglichkeit eines LMS in Betracht gezogen werden. Hierbei hilft zur Unterscheidung, neben der Bestimmung des MI, auch die Expression der ER und PGR, welche beim ZLM stärker ausgeprägt sind als beim LMS [150]. Als weiteres Unterscheidungsmerkmal kann der Ki-67-Index dienen, welcher allerdings aufgrund der schwachen Studienlage mit Vorsicht zu betrachten ist. Er ist beim ZLM in 76,6 % der Fälle erhöht und liegt im Durchschnitt bei 3 %. Beim LMS liegt er bei rund 25 % [50]. Bestehen multifokale Einblutungen wird das ZLM als „apoplektisches LM“ bezeichnet. Diese Form tritt häufiger bei schwangeren Frauen auf [95].

Die blaue Farbe in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung ist durch die hohe Kerndichte und das spärlich vorhandene Zytoplasma der Spindelzellen zu begründen, welche den Hauptbestandteil des ZLM ausmachen. Häufig sind dickwandige, hyalinisierte muskuläre Gefäße zu finden, welche das ZLM von LG-ESS und ESK unterscheidet [98].

In der CT oder der MRT ist keine klare Abgrenzung zu regelhaften LM möglich, da das ZLM hier die gleichen Charakteristika aufweist [50, 103]. In der Sonografie stellen sich heterogene, echogene Knoten dar, die sich klar von der Umgebung abgrenzen lassen und dem Endometrium ähnlich erscheinen. Typische degenerative Veränderungen können im Ultraschall sichtbar werden und den Verdacht auf das schnell wachsende ZLM lenken. Die gering ausgeprägte zentrale Vaskularisierung in der Farbdopplersonografie kann zur Differenzierung vom LMS beitragen [85, 42].

Klinisch präsentiert sich das ZLM insbesondere durch HMB. Andere Formen von Blutungsstörungen können ebenfalls auftreten. Durch das schnelle Wachstum, welches insbesondere bei Chromosom-1p-Depletion vorkommt, können zusätzlich Verdrängungssymptome wie Inkontinenz, Druckgefühl und Unterleibsschmerzen hervorgerufen werden. In 39,5 % besteht dadurch eine OP-Indikation. Da die oben genannten Symptome und Befunde sich auch beim gewöhnlichen LM finden lassen, ist eine klinische Differenzierung zwischen den beiden Tumoren häufig schwierig und präoperativ oft nicht möglich [50, 60, 120, 139]. Eine eindeutige Differenzierung zum klassischen LM ist meist erst durch die postoperativ durchgeführte Histologie und Immunhistochemische Untersuchung möglich [98].

Wichtige DD sind neben dem klassischen LM und dem LMS das LG-ESS und ESK. Eine Fehldiagnose tritt in bis zu 30 % der Fälle auf, bei denen fälschlicherweise bei n beiden letztgenannten Tumoren von einem ZLM ausgegangen wird. Grund dafür sind die makroskopischen und lichtoptischen Ähnlichkeiten der Tumore. Zur Differenzierung bedarf es einer genauen mikroskopischen und immunhistochemischen Untersuchung [98].

Charakteristisch für das ZLM ist beispielsweise der Marker Caldesmon, der in den anderen beiden Tumorgruppen nicht zu finden ist [152]. Das CD10-Antigen ist in allen LG-ESS und nur in 40 % der ZLM positiv [32]. So kann das Vorhandensein von Caldesmon und die Abwesenheit von CD10 für ein ZLM sprechen.

Da es trotz der morphologischen Benignität bei organerhaltenden Operationsverfahren und/oder Morcellement zu Metastasen und Rezidiven kommen kann, sollte therapeutisch eine

THE ohne Tumorverletzung erfolgen. Das ZLM hat aufgrund dessen eine schlechtere Prognose als das gewöhnliche LM [50].

2.2.2 MALM

Das MALM stellt gemäß der WHO eine eigenständige Variante des LM dar [97]. Verglichen mit dem klassischen LM weist es einen erhöhten MI von >5-15 M/10 HPF auf. Dies gilt als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal [97, 32, 13, 100, 151]. In Folge der verstärkten Proliferation können auch MIB-1 und der Ki-67-Index erhöht sein. Liegt der MI über 15 M/10 HPF und es sind weder Atypien noch Nekrosen vorhanden, wird der Tumor als „LM mit erhöhter mitotischer Aktivität, aber begrenzter klinischer Erfahrung“ bezeichnet und sollte den STUMP zugerechnet werden [97, 32, 100, 140]. Gelegentlich kann das MALM auch mit einer erhöhten Zellzahl einhergehen, was mit einer Erhöhung des Rezidivrisikos verbunden ist [52].

Klinisch weist das MALM die Merkmale des klassischen LM auf. Differentialdiagnostisch sollte vor allem an ein LMS gedacht werden [70]. Laut DKSM sind MALM für 0,976 % aller LM Operationen verantwortlich und fast ausschließlich postoperative Zufallsbefunde [69].

Zwar soll das MALM gemäß Definition weder metastasieren noch rezidivieren [97], jedoch sind dem DKSM Fälle bekannt wo eben jenes, insbesondere nach Morcellement des Tumors, aufgetreten ist [69]. Daher und aufgrund der Ähnlichkeit zum LMS, ist auch bei dieser LM-Variante die THE ohne Tumorverletzung die Therapie der Wahl. Nur bei ausdrücklichem Kinderwunsch sollte eine organerhaltende Maßnahme erwogen werden [70, 32].

2.2.3 LMBK

Das LMBK stellt ebenfalls eine eigenständige Variante des LM dar und ist auch unter den Bezeichnungen „pleomorphes“, „bizarres“ oder „symplastisches“ LM bekannt [97]. Der Anteil der LMBK an operierten LM beträgt 0.09 %. Sie stellen sich meist intra- oder postoperativ als LMBK heraus. Am häufigsten sind prämenopausale Frauen betroffen. Die Altersspanne reicht jedoch von 25-75 Jahre [35, 41].

Es sind je nach Literatur Tumordurchmesser von 1-14 cm und ein Mittelwert von 4,2 cm beschrieben. Wie auch bei anderen LM Varianten können Einblutungen, zystische Veränderungen und ischämische Nekrosen auftreten. LMBK erscheinen gelblich und relativ weich [35, 41]. Unter dem Mikroskop sind isolierte große Zellen sichtbar. Diese besitzen

hyperchrome Zellkerne und ein eosinophiles Zytoplasma. Anhand dessen kann eine Abgrenzung zum regelhaften LM erfolgen [97, 99].

Im Vergleich zum LMS sind keine TCN vorhanden. Des Weiteren liegt in der Mehrheit der Fälle ein MI von <2 M/HPF vor. Dieser kann allerdings durch die vorkommenden karyorhektischen Zellkerne fälschlich zu hoch berechnet werden [32, 5]. Zur Differenzierung vom STUMP kann das Tumorsuppressor-Protein p53 herangezogen werden. Im Falle eines LMBK ist es nur sehr leicht exprimiert. Bei diffuser Expression muss von einem STUMP ausgegangen werden [32]. Die ER sind in den meisten LMBK stark ausgeprägt und die PGR sind in nahezu 100 % positiv [151, 134].

Klinisch und diagnostisch verhält sich das LMBK wie das gewöhnliche LM und die STUMP. Obwohl diese LM Variante weder metastasieren noch rezidivieren soll, ist die Therapie der Wahl die THE, da eine Abgrenzung zu STUMP oder LMS häufig schwierig sein kann [70, 32].

2.2.4 MLM

Das als gutartige LM Variante aufgeführte MLM betrifft vorrangig Frauen in der Schwangerschaft und kann in diesem Zusammenhang häufig sehr schnell wachsen. Dennoch liegt die Altersspanne zwischen dem 20-86 Lebensjahr [97, 23, 66].

Ein MLM kann Größen von 4,2-13,0 cm (Median 8 cm) erreichen. Makroskopisch ähneln die MLM dem myxoiden LMS und sind durch eine myxoide gallertige Struktur gekennzeichnet. Die stark ausgeprägte extrazelluläre Matrix arrangiert die Tumorzellen in ein charakteristisches sternenförmiges Muster [150, 37]. Per Definition liegt ein MLM vor, wenn ein MI <2 M/10 HPF jedoch keine Nekrosen, Infiltrationen oder ausgeprägte Zellatypien vorhanden sind. Werden nicht alle Kriterien erfüllt, muss von einem myxoiden STUMP oder einem LMS ausgegangen werden [99, 37].

Unter progestinem Einfluss können auch klassische LM zu myxoiden Veränderungen und MLM zu verstärkter mitotischer Aktivität, Zellproliferation und Einblutungen neigen. Dies macht eine klare Abgrenzung zum myxoiden STUMP oder zum LMS schwierig. Zur Diagnosestellung sollten daher immer eine Progestin-Einnahme und eine mögliche Schwangerschaft geprüft werden [84].

Klinisch ähnelt das MLM ebenfalls dem klassischen LM. Aufgrund der nicht immer klaren Abgrenzung zum myxoiden STUMP oder LMS sollte das gutartige MLM im Rahmen einer

THE behandelt werden. Bei vorhandenem Kinderwunsch kann eine organerhaltende Therapie in Erwägung gezogen werden [97, 32].

2.2.5 Epitheloide LM

Eine weitere eigenständige Variante des LM ist das epitheloide LM, früher Leiomyoblastom, welches durch charakteristische epitheloide Zellen gekennzeichnet ist. Diese machen mehr als die Hälfte der Tumormasse aus und sind groß, rund oder polygonal und stark eosinophil [97].

Epitheloide LM erreichen Größen zwischen 6-7 cm. Makroskopisch ähnelt es dem klassischen LM, wobei die typischen wirbeligen Strukturen des LM nicht vorhanden sind und es eine weichere Struktur aufweist [37]. Zellatypien und TCN sind nicht zu finden. Hyaline Nekrosen und Einblutungen können vorkommen. Der MI liegt bei $<4M/10$ HPF. Ein höherer MI von $>5 M/10$ HPF, vorhandene TCN oder Atypien deuten auf ein LMS hin. Auch die Abgrenzung zum epitheloiden STUMP ist fließend [99, 58].

Aufgrund der Seltenheit des epitheloide LM gestaltet es sich schwierig Angaben bezüglich typischer diagnostischer Charakteristika zu definieren. Klinisch sind die gleichen Eigenschaften wie die des klassische LM beschrieben. Eine klare Abgrenzung zum epitheloiden STUMP und LMS ist, wie bereits angedeutet, oft sehr schwierig. Trotz der Benignität des epitheloiden LM sollte es daher während der chirurgischen Behandlung unter keinen Umständen zur Tumorverletzung kommen. Die THE ist auch hier die Therapie der Wahl. Organerhaltend sollte nur in Ausnahmefällen operiert werden [97, 32].

2.2.6 Kotyledonoide dissezierende LM

Das gutartige Kotyledonoide dissezierende LM (Sternbergtumor) wird zu den Varianten des LM mit ungewöhnlichem Wachstumsmuster gezählt. Es kommt vergleichsweise selten vor und tritt bei Frauen zwischen dem 23-73 Lebensjahr auf [97].

Makroskopisch ähnelt der Tumor dem Bild einer Plazenta. Grund dafür sind die typischen zungenförmigen Ausläufer in der Uterusmuskulatur, das hohe Gefäßreichtum und hydropische Veränderungen, was zu der charakteristischen dunkelroten Färbung und der schwammigen Konsistenz führt. Mikroskopisch sind keine TCN oder Mitosen zu erkennen [68, 127].

Eine Ausbreitung über die Gebärmutter hinaus ins Becken kann vorkommen, sowie ein total extrauterines und intravaskuläres Wachstum [127, 89, 121]. Je nach Ausdehnung des Tumors ist mit verschiedenen Symptomen zu rechnen. Typisch sind, wie beim klassischen LM,

Blutungsstörungen. In der Sonografie und der MRT ist eine Unterscheidung aufgrund der ähnlichen Präsentation beider Tumorentität schwierig [68, 89].

Es sind Fälle bekannt, bei denen es zu Rezidiven gekommen ist [119, 136]. Therapie der Wahl ist daher auch hier die THE mit R0-Resektion. Bei nicht-operablen Tumoren kann eine Therapie mit GnRH-Analoga in Betracht gezogen werden [121].

2.2.7 ALM

Das seltene ALM zählt offiziell nicht zu den LM-Varianten, wird aber aufgrund seiner klinischen und histologischen Charakteristika im Rahmen der LM diskutiert [97, 146]. Gewöhnlich kommt es auf der Haut der Extremitäten (89 %) und des Kopfes (9 %) vor [54]. Uterine ALM sind sehr selten, können jedoch vor allem während der Pubertät auftreten [33, 143]. Von besonderer Bedeutung ist, dass das ALM trotz seiner Benignität einige der Malignitätskriterien erfüllt.

Die Ursache und Pathogenese sind weitestgehend unbekannt. Das ALM hat eine gummiartige Konsistenz mit soliden oder zystischen Anteilen. Mikroskopisch lassen sich sehr viele dilatierte Gefäße und dickwandige Venen darstellen. Dies erklärt die dunkel rote bis braunrötliche Farbe des Tumors. Es können kapilläre, kavernöse oder venöse Formen auftreten [54, 57, 27, 67].

Neben der starken Vaskularisierung, die auch in der Dopplersonografie gut zu erkennen ist, ähnelt das ALM dem klassischen LM [33]. Klinisch kommt es häufig zu starken uterinen Blutungen und den damit verbundenen Komplikationen. Dies ist auf das schnelle und teilweise enorme Wachstum und die hohe Blutungsneigung des Tumors zurückzuführen [57, 55, 78, 124]. Bei einer Kürettage kann es häufig zu starken Blutungen kommen. Therapie der Wahl ist die THE, da vereinzelt Fälle mit Rezidiven bekannt sind [54].

2.2.8 LLM

Das LLM wird in der WHO-Klassifikation als eine seltene Variante des LM definiert (gemäß DKSM 0.98 % aller LM) [97, 69]. Es besteht aus glatten Muskelzellen und Adipozyten. Im Durchschnitt erreicht es eine Größe von 4,6 cm. Das LLM kommt gehäuft in der Postmenopause vor. Aufgrund des Östrogenmangels kann es zu Transformationen der Gebärmuttermuskulatur und zu Fetteinlagerungen kommen. Meist ist bei den betroffenen Frauen bereits eine Störung des Fettstoffwechsels bekannt. Makroskopisch erscheint der Tumor gelblich und weich. Atypien und Mitosen sind nicht vorhanden [32, 83, 142].

Abhängig vom variierendem Fettanteil ist das LLM gut in der MRT und in der Sonografie durch eine Hyperintensität bzw. Hyperechogenität erkennbar [103]. Klinisch bleibt es häufig inapparent, kann sich jedoch mit den gleichen Symptomen wie das regelhafte LM präsentieren. LLM sind gutartig. Trotzdem ist auch hier die Therapie der Wahl die THE, da eine maligne Entartung nicht vollständig auszuschließen ist [97, 99].

2.2.9 STUMP

STUMP (früher auch als Low-Grade LMS bezeichnet) sind eine heterogene und sehr seltene Gruppe von Tumoren, die in der Literatur unterschiedlich zugeordnet werden. Sie zählen nicht zu den LM oder dessen Varianten. Die WHO [97] beschreibt die Gruppe der STUMP als atypische glattmuskuläre Tumoren mit Eigenschaften, die ein LMS unwahrscheinlich machen. Sie stehen somit zwischen den gutartigen LM und den malignen LMS. Die früher als „atypische LM“ beschriebenen Tumoren werden heute ebenfalls als STUMP bezeichnet. Im Gegensatz zu regelrechten LM können STUMP gehäuft malignes Verhalten zeigen. Trotz ihrer Heterogenität besteht bei allen Tumoren ein gewisses Potential zur Metastasierung [97, 32, 150, 100, 37, 96].

Im Durchschnitt sind die betroffenen Frauen 5 Jahre jünger als im Falle eines LMS. STUMP können in diesem Sinne als Vorläufer eines uterinen Sarkoms in Betracht gezogen werden. Das mittlere Alter liegt bei 35-42 Jahren [110, 137]. Ein Viertel der Patientinnen befindet sich in der Postmenopause [148]. STUMP sind nach Angaben des DKSM im Durchschnitt 7,3 cm groß und somit größer als regelhafte LM und kleiner als LMS [69]. Sie befinden sich meist in der Submukosa und wachsen schnell und stiel förmig in die Gebärmutterhöhle hinein [140, 5]. Im Kontrast zum LM stellen sich die STUMP weicher und fleischiger dar. Die typische wirbelige Struktur fehlt [70]. Blutungen, Zysten und Nekrosen können vorkommen. Im Gegensatz zu den LMS handelt es sich aber in der Regel nicht um TCN, sondern um fragliche Nekrosen. Diese sind Nekrosen, die weder den TCN, noch den hyalinen Nekrosen zugeordnet werden [70]. In der Literatur ist es allerdings umstritten, ob STUMP nicht auch TCN aufweisen können [97, 37, 96]. Neben den TCN dient vor allem der MI zur Differenzierung vom LMS. Gemäß der WHO wird ein Tumor als STUMP klassifiziert, wenn er folgende Kriterien erfüllt [97]:

- MI von >15 M/10 HPF ohne TCN und ohne Atypien
- Fokale/multifokale moderate bis schwere Atypien + MI von 3-5 M/10 HPF
- Diffuse moderate bis schwere Atypien + MI von 2-9 M/10 HPF

-Fragliche Nekrosen oder isolierte TCN ohne Mitose oder Atypien

Generell muss beachtet werden, dass bei den histologischen Kriterien (insbesondere MI, Nekrosen und Atypien) ein fließender Übergang zu den LMS besteht. Feingewebliche Aufarbeitungen der Myome können eine Fehldiagnose begünstigen, da die genannten Kriterien häufig nur in sogenannten HOT-Spots nachweisbar sind und diese bei der Untersuchung verfehlt werden können. Die fließenden Übergänge und das prognostische Verhalten sind ein deutlicher Hinweis darauf, dass es sich bei den STUMP um Vorläufer des LMS handelt [70].

Neben dem klassischen STUMP gibt es auch die sogenannten epitheloiden und myxoiden STUMP. Als myxoider STUMP werden myxoide LM mit fraglichen Nekrosen und infiltrativen Rändern aber ohne mitotische Aktivität und Atypien bezeichnet [63]. Die Diagnose eines epitheloiden STUMP wird gestellt, wenn mindestens zwei der drei folgenden Kriterien als erfüllt gelten [58]:

-Tumordurchmesser >6 cm

-Mitosenanzahl 2-4 M/10 HPF

-moderate bis schwere Atypien

Generell ist die Unterscheidung zwischen einem myxoiden bzw. epitheloiden STUMP zu einem myxoiden bzw. epitheloiden LMS schwierig. Die Übergänge sind fließend. Eine genaue Betrachtung und Beurteilung von Tumorgröße, Infiltrationen, TCN, Mitosen und Atypien ist essentiell, um die richtige Diagnose stellen zu können.

Tabelle 2 veranschaulicht die diagnostisch relevanten Kriterien: TCN, MI und Atypien, der LM Varianten und der STUMP.

Histologic type	TCN	Mitoserate (/10 HPF)	Atypien & andere Eigenschaften
ZLM	nein	< 4	Keine / mild Zellulär
LMBK	nein	Keine / wenige	Bizarre Zellen und Kerne Diffus p16 und / oder p53
MALM	nein	≥ 5 (10) & ≤ 15	keine
STUMP	Fraglich oder wenige, isolierte	keine	keine
	nein	>15	keine
	nein	3 - 5	Moderat bis schwer Fokal oder multifokal
	nein	2 - 9	Moderat bis schwer Diffus
Epithelioider STUMP	nein	2 - 4	Moderat bis schwer Und / oder > 6 cm
Myxoider STUMP	fraglich	keine	Unsichere Ränder und Begrenzungen

Tabelle 2: TCN (Tumorzellnekrosen), Mitoserate und Atypien von zellreichen Leiomyomen (ZLM), Leiomyomen mit bizarren Kernen (LMBK), mitotisch aktiven Leiomyomen (MALM) und Glattmuskulären Tumoren mit unsicherem malignem Potential (STUMP) [70]

Klinisch lassen sich die STUMP nicht eindeutig von einem LM oder einem LMS unterscheiden. Sie präsentieren sich mit verschiedenen Menstruationsbeschwerden (Dysmenorrhoe, HMB und Menorrhagie) [70]. Auffällig ist das schnelle Wachstum verglichen mit regelhaften LM. Dieses tritt insbesondere bei jüngeren Patientinnen auf [69, 70].

Die Diagnostik umfasst eine ausführliche Anamnese, klinische Zeichen und die gynäkologische Untersuchung mit Sonografie. Besteht der Verdacht auf ein STUMP kommen weitere diagnostische Mittel zum Einsatz [70]. Das sonographische Bild ist polymorph und von heterogener Echogenität geprägt. Echoleere Areale können auf Zysten oder Nekrosen hinweisen [85]. Die Dopplersonografie zeigt eine zentrale Vaskularisierung. Dies lässt eine Differenzierung vom LM aber nicht eindeutig vom LMS zu [42]. Eine Bildgebung im

Rahmen einer CT oder einer MRT kann in Form eines intramuralen, soliden Tumors mit evtl. vorhandenen Zysten und Nekrosen auf das Vorliegen eines STUMP hinweisen, jedoch ebenfalls ohne eindeutige Abgrenzung zum LMS. Dennoch dient die Bildgebung dem Ausschluss gutartiger LM und ist für die Therapie von Relevanz [137]. Diagnostisch wegweisend kann zusätzlich die Hormonrezeptor Expression sein. Im Falle eines STUMP sind die PGR signifikant häufiger höher als bei einem LMS. Aus verschiedenen Quellen geht hervor, dass die PGR-Expression bei nahezu 100 % liegen kann. ER werden hingegen bei um die 50 % exprimiert [135, 150, 17, 92]. Ein erhöhter Ki-67-Index sowie die Expression von p16 und p53 sind zu beobachten, stellen jedoch kein spezifisches Merkmal der STUMP dar [135, 90]. In der Regel kann eine eindeutige Diagnose erst postoperativ erfolgen und wird in einigen Fällen durch eine Reevaluierung bei Auftreten eines Rezidivs gestellt [70].

Trotz des meist gutartigen Verhaltens sollte aufgrund der klinischen Ähnlichkeit zum LMS, der möglichen Koinzidenz von STUMP und LMS sowie der Fähigkeit zu metastasieren und als LMS zu rezidivieren eine THE ohne Tumorverletzung als Therapie der Wahl erfolgen [87, 112, 3, 123, 149]. Basierend auf epidemiologischen, klinischen und histologischen Daten, muss von einer Vorläuferfunktion der STUMP zu den LMS ausgegangen werden. Dadurch rücken konservative und uterus-sparende Operationstechniken in den Hintergrund [70, 96]. Chemo- und Radiotherapie finden keine Anwendung [23].

Die „International Classification of Disease for Oncology“ stuft STUMP als Tumoren mit unspezifischem und unsicherem Verhalten ein [97]. Eine prognostische Vorhersage über das maligne Verhalten der STUMP ist nicht einheitlich zu erstellen und muss individuell betrachtet werden. Metastasen und Rezidive sind bspw. in Uterus, Becken, Bauchhöhle, Retroperitoneum, Lunge, Leber, Knochen und Lymphknoten möglich. Am häufigsten sind jüngere Frauen betroffen [52, 110, 14, 30, 62, 115]. Die Literatur beschreibt ein generelles Rezidiv Risiko von 7,7 % - 26,7 % [135, 52, 63, 109]. Basierend auf der Beobachtung, dass die meisten Rezidive p16 und p53 positiv sind, kann eine erhöhte Expression dieser Marker als Risikofaktor gewertet werden [62, 63, 6, 26]. STUMP besitzen die Eigenschaft als LMS zu rezidivieren und zu metastasieren [52, 110, 3, 51, 123]. In 42 % liegt laut DKSM bei den Rezidiven histologisch jedoch ebenfalls ein STUMP vor [69].

Die Nachsorge orientiert sich aufgrund des bestehenden Rezidivrisikos an dem Schema für maligne Tumoren. Prinzipiell können Metastasen und lokale Rezidive laut Studien bis zu 108 Monate nach OP auftreten [63]. Bei Patientinnen, die irrtümlich eine Behandlung für regelhafte LM (insb. mit Morcellement) erhalten haben, konnten Rezidive bereits innerhalb

weniger Wochen beobachtet werden [69]. Die Nachsorge betroffener Patientinnen sollte daher in diesen speziellen Fällen alle 3 Monate erfolgen und nicht wie üblich jährlich. Diese umfasst eine gynäkologische Untersuchung und einen vaginalen Ultraschall. Die R0-Resektion ist als Therapie anzustreben [70]

3 Material und Methode

Der LMS-Score

Zur Überprüfung der Fragestellung, ob eine präoperative Unterscheidung zwischen regelhaften LM und LMFD möglich ist, wurde das Konzept des LMS-Scores, welcher im Rahmen der Forschungsarbeiten des DKSM entwickelt wurde, übernommen.

Im Falle einer geplanten LM OP kann anhand verschiedener Kriterien eine präoperative Aussage über das LMS Risiko getroffen und somit ein inadäquates Operationsvorgehen vermieden werden. Dazu wurden Variablen anamnestischer, klinischer und bildgebender Charakteristika bestimmt, die sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Ausprägungen am besten zur Myom-Sarkom Diskriminierung eignen. Der LMS-Score beinhaltet folgende 12 Variablen:

- Alter
- Postmenopausestatus
- Tumor Durchmesser
- Schnelles Wachstum
- Intermenstruelle Blutungen
- Hypermenorrhö
- Dysmenorrhö
- Postmenopausale Blutungen
- Symptome (Unterbauchschmerzen, Druckgefühl, Pollakisurie)
- Solitär tumor
- Auffällige Sonografie
- Versagen vorangegangener Therapien

Anhand dieser Variablen wird ein individueller Gesamtscore (pLMS) für die Patientin errechnet. Die durchgeführte Studie ergab eine sehr verlässliche Aussagekraft des Scores bzgl. der LMS Risiko Abschätzung. Bei fast allen Variablen ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Daten der LM und denen der LMS. Ausgenommen davon waren die Variablen „Solitär tumor“ und „Versagen vorangegangener Therapien“. Der pLMS lässt sich online errechnen (<http://kaderali.org/LMS>) und bietet den behandelnden Ärzten ein leicht zugängliches Werkzeug, um das präoperative LMS-Risiko zu ermitteln. Bei einem pLMS kleiner -3 ist das Vorliegen eines LMS sehr unwahrscheinlich (false negative rate <2%). Ein pLMS von >1 spricht für ein LMS (false negative rate <2%) [74].

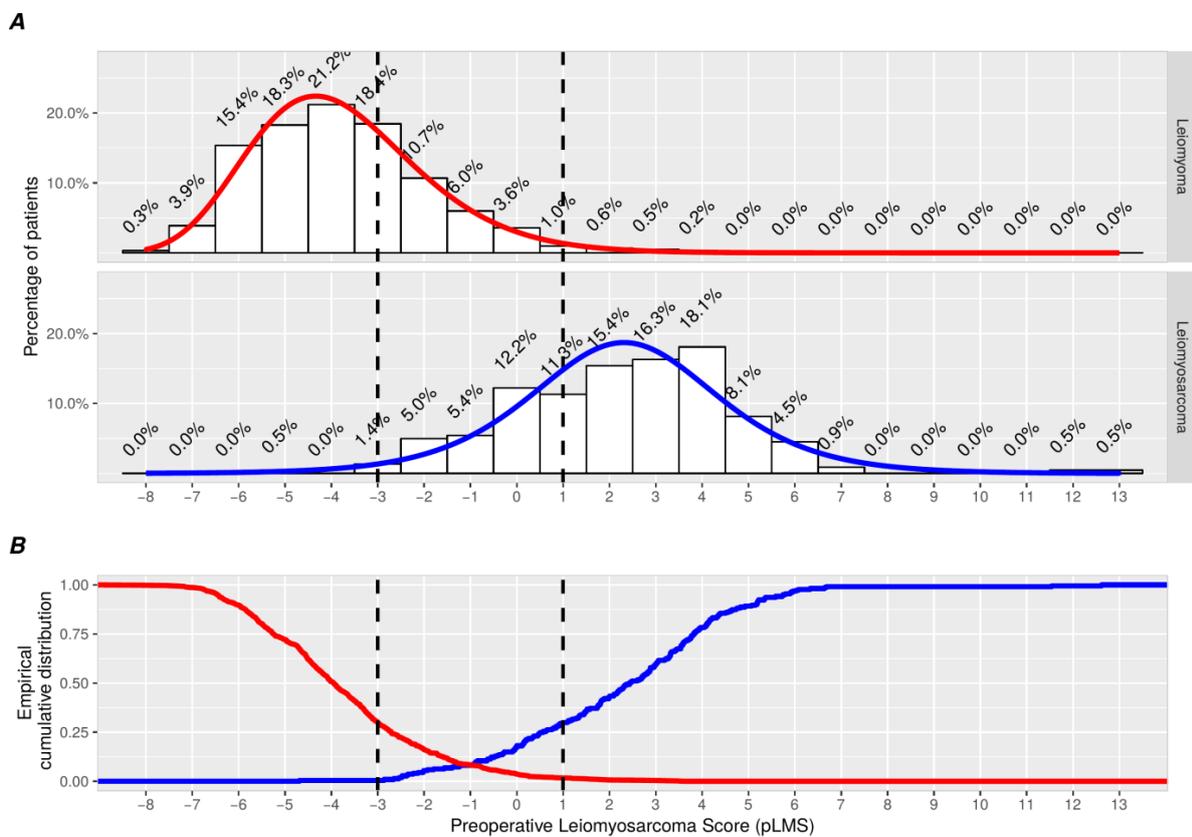


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der LMS-Score Werte (pLMS) von Leiomyom- und Leiomyosarkom Patientinnen (A) und empirische kumulative Verteilung (B) [74]

Bei einem pLMS der das Vorliegen eines regelhaften LM unwahrscheinlich macht, ist die Therapie der Wahl die THE ohne Tumor- und Uterusverletzung. Die Empfehlung ist unabhängig davon, ob es sich um ein LMFD oder um ein uterines Sarkom handelt, da es in beiden Fällen zu Rezidiven und Metastasen kommen kann. Sollte ein ausdrücklicher Kinderwunsch bestehen oder andere Umstände, die gegen eine radikale Entfernung der Gebärmutter sprechen, kann eine weitere Diagnostik durchgeführt werden, um das Malignitäts-Risiko genauer zu bestimmen [74, 93]

Methodik

Die Beschreibung der Methodik folgt im Wesentlichen den vorangegangenen Arbeiten der PFGS des DKSM.

Zur Datenerhebung wurden die als LMFD diagnostizierten Fällen aus der Beratungsdatei des DKSM (Januar 2005 – Mai 2019) herausgezogen, ausgewertet und in einer für alle Promotionen des DKSM einheitlichen Excel-Tabelle kodiert. Weitere LMFD Fälle und Daten wurden den Arbeiten von Köller und Riechmann (Dezember 2015 – Oktober 2016), Krichbaum (Mai 2011 – November 2014) und Bralo (Februar 2018 – Dezember 2018) entnommen. Insgesamt ergab sich ein Datensatz von 118 auswertbaren LMFD Fällen, von denen 29,4 % prospektiv erhoben wurden. Dementsprechend handelt es sich um eine Mischkalkulation aus retro- und prospektiven Fällen.

Da die einzelnen Tumorentitäten der LMFD pathologisch-anatomisch fließende Übergänge aufweisen und sich klinisch und vor allem prognostisch stark ähneln, wurden sie in der statistischen Auswertung als eine Gruppe (LMFD) zusammengefasst. Diese Gruppe beinhaltet ZLM, MALM, LMBK und STUMP.

Als Vergleichsgruppe dienten insgesamt 830 histologisch gesicherte LM, die den Promotionen Köller und Riechmann, Krichbaum und Bralo der PFGS des DKSM vereinbarungsgemäß entnommen wurden. Von diesen wurden 76,8 % prospektiv und 23,2 % retrospektiv erhoben [76, 79, 20]. Diese Gruppe diente auch der Erstellung des LMS-Scores.

Die Tumoren wurden anhand verschiedener Variablen charakterisiert. Dies erfolgte zunächst als Datenerhebung in einer über die Arbeitsgruppen des DKSM hinweg identischen Excel-Tabelle. Einheitliche Schemata, die in allen beteiligten Promotionen/Arbeitsgruppen gleichermaßen zur Anwendung kommen bzw. gekommen sind, waren erforderlich, um den in der Fragestellung bereits erwähnten Austausch der Daten zwischen den einzelnen Promotionen der PFGS des DKSM zu gewährleisten. So können bzw. konnten die vergleichenden Auswertungen realisiert werden.

Folgende Parameter wurden zur Charakterisierung der LMFD herangezogen:

- Alter
- Postmenopausestatus
- Tumor Durchmesser
- Schnelles Wachstum
- Intermenstruelle Blutungen
- Hypermenorrhö
- Dysmenorrhö
- Postmenopausale Blutungen
- Symptome (Unterbauchschmerzen, Druckgefühl, Pollakisurie)
- Solitär tumor
- Auffällige Sonographie
- Versagen vorangegangener Therapien
- Mitosezahl
- Ki-67-Index
- MIB-1
- Hormonrezeptoren
- Rezidiv- und Metastasierungsverhalten

Die Kodierung folgte einem einheitlichen System. Die Parameter wurden als metrische oder kategoriale Werte entsprechend einer Code-Liste erfasst. Fehlende Daten wurden mit -1 kodiert.

Bei der Auswertung wurde ein auffälliges oder schnelles Tumorwachstum entsprechend kodiert, wenn von dem einweisenden bzw. beobachtenden Arzt eine auffällige oder zügige Größenzunahmen des Tumors in den Unterlagen beschrieben wurde. Ein sonographischer Befund wurde als „auffällig“ kodiert, wenn er präoperativ erhoben wurde und sich Hinweise

für ein uterines Sarkom fanden oder der Befund als unklar oder auffällig beschrieben wurde. Kriterien einer auffälligen Sonografie sind beispielweise unscharfe Begrenzungen des Myometriums mit bizarren Ausläufern, eine heterogene Echogenität des Tumors mit vermehrten echoreichen Arealen, fleckenförmige echoarme und echoleere Bereiche im gesamten Tumorgebiet mit unscharfen Begrenzungen zwischen den unterschiedlichen Echogenitäten sowie das Angrenzen des Tumors an die Serosa und ggf. dessen Ruptur [56, 21, 125, 126]. Wurde die Sonografie nicht oder nur postoperativ durchgeführt, wurde diese Variable entsprechend mit -1 verschlüsselt.

Unter dem Aspekt „Versagen vorangegangener Therapien“ wurde vor allem die Behandlung mit ESMYA überprüft. Sie findet im Rahmen der Therapie gutartiger LM Anwendung. Kommt es unter dieser Therapie zur Tumorprogression, muss ein malignes Geschehen in Betracht gezogen werden [71].

Die Mitosezahl wurde pro 10 HPF ermittelt. Die Hormonrezeptoren ER und PGR wurden anhand des Immunreaktiven Scores (IRS) als negativ, schwach, mäßig oder stark ausgeprägt kodiert.

Das Rezidiv- und Metastasierungsverhalten wurde anhand des Auftretens von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen nach Ersttherapie bestimmt und in Monaten angegeben. Dabei wurde geprüft, ob es sich um die identische oder eine andere Variante des LM, ein STUMP oder um ein LMS handelte. Zusätzlich wurde analysiert wie viele Rezidive und Metastasen nach inadäquater Operation auftraten. Zu den für die LMFD inadäquaten Operationen gehören jene Operationsmethoden, welche unausweichlich mit einem Morcellement und/oder einer Tumorperforation und/oder einer direkten Tumorverletzung verbunden sind. Dazu zählen u.a. die ME, die SLH und die SAH. Letztere geht durch das Absetzen der Zervix von der Gebärmutter mit einer Uterusverletzung einher und zählt somit ebenfalls zu den inadäquaten operativen Therapien. Des Weiteren wurde jede THE mit jeglicher Tumorverletzung (bspw. scharfes Ankrallen, Tumorrupturn, Morcellement) ebenfalls als inadäquat kodiert.

Im nächsten Schritt erfolgte die statistische Auswertung. Um reale Ergebnisse erzielen zu können wurden alle ungenauen bzw. nicht rekonstruierbaren Angaben aus der entsprechenden speziellen statistischen Auswertung der Variablen ausgeschlossen bzw. mit -1 codiert, ohne den Fall insgesamt zu eliminieren. Für die meisten Befunde bzw. Parameter wurden jeweils der Mittelwert und der Median bestimmt. Die Berechnung der statistischen Daten erfolgte mittels der Computersoftware Excel und mittels SPSS. Die Analyse zur Berechnung eines

signifikanten Unterschieds ($p < 0,05$) zwischen den verschiedenen Variablen umfasste den t-Test bei unabhängigen Mittelwerten, den Chi-Quadrat Test und die Berechnung von Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

Anschließend folgte die Anwendung des LMS-Scores und die Interpretation hinsichtlich seiner Aussagekraft bzgl. der präoperativen Risikobeurteilung für das Vorliegen eines LMFD.

Vor der Rekrutierung bzw. Aufnahme in diese Studie haben alle Patienten der Auswertung ihrer Daten schriftlich zugestimmt.

4 Methodenkritik

Die Methodenkritik folgt im Wesentlichen den vorangegangenen Arbeiten der PFGS des DKSM.

Die Stärke der vorliegenden Arbeit liegt insbesondere in der hohen Zahl von 830 LM in der Vergleichsgruppe und der hohen Zahl der seltenen LMFD, mit insgesamt 118 auswertbaren Fällen. Da die Daten den Arbeiten von Köller und Riechmann, Krichbaum, Bralo sowie der Beratungsdatei des DKSM entstammen, ergibt sich daraus ein breites Patientinnenkollektiv mit Fällen aus ambulanten und stationären Einrichtungen.

Insgesamt handelt es sich ausschließlich um operierte LMFD Patientinnen. Nicht operierte Frauen wurden nicht mitefassen. Der wesentliche Grund dafür besteht darin, dass von letztgenannten Fällen kein endgültiger histologischer Befund vorliegt. Diese Fälle können jedoch ein deutlich anderes Symptombild bzw. andere Befunde als operierte Patientinnen aufweisen und fehlen daher insbesondere bei der Charakterisierung der LMFD. Bezogen auf den statistischen Vergleich der LMFD mit den LM wird dieser Bias jedoch dadurch ausgeglichen, dass es sich bei den LM auch ausschließlich um operierte Fälle handelt.

Die vorliegende Promotion ist mit 70,6 % eine primär retrospektive Analyse. Die restlichen Fälle wurden prospektiv erhoben. Mehr als Zweidrittel der Fälle wurden der Beratungsdatei des DKSM aus einem Zeitraum von Januar 2005 bis Mai 2019 entnommen. Daraus ergibt sich ein Bias durch die rückblickende Untersuchung der Daten, da eventuell fehlende Angaben trotz Nachanforderungen nicht mehr reproduzierbar waren.

Dokumentationen über Symptome folgten keinem standardisierten Schema und waren weitestgehend untersucherabhängig. Des Weiteren können die Angaben zu Symptomen ungenau und von der Patientin subjektiv verzerrt sein. Auch die vom Untersucher

dokumentierten Befunde folgten nicht den allgemein akzeptierten Definitionen, da diese dem/der primär behandelnden Arzt/Ärztin nicht oder nur unvollständig bekannt waren. Dies bezieht sich insbesondere auf die verschiedenen Formen der abnormen Blutungen und den Angaben zum schnellen oder auffälligen Wachstum. Zu Letzterem existieren vier unterschiedliche Definitionen [24, 38, 107, 105]. Ein dokumentiertes schnelles oder auffälliges Wachstum war dementsprechend in den Unterlagen nur ausnahmsweise mittels einer Definition oder durch exakte Messdaten unterlegt. Da bisher keine der genannten Definitionen allgemein akzeptiert ist, sollte aus klinischer Sicht von einem schnell wachsenden Tumor bzw. einem auffälligen Wachstum immer dann ausgegangen werden, wenn von dem/der beobachtenden bzw. einweisenden Arzt/Ärztin eine rasche, bzw. auffällige, Größenprogredienz beschrieben wurde. Mit Unterschieden in der Befundinterpretation muss gerechnet werden. Sie hängt auf der einen Seite von der klinischen und sonographischen Erfahrung des Arztes/der Ärztin, von der Befunderhebung durch verschiedene Untersucher und von der Häufigkeit der Arztbesuche ab. Auf der anderen Seite sind die genannten Bias für alle untersuchten LMFD und LM identisch, sodass ein Vergleich zwischen den beiden Tumorgruppen dennoch möglich ist.

Betreffs der Größe des Primärtumors lagen in den pathologisch-anatomischen Berichten in Einzelfällen ungenaue Angaben vor. Dies betraf v.a. morcellierte Tumoren. In diesen Fällen wurde der Durchmesser aus den Angaben zur Sonografie bzw. anderer bildgebender Methoden, dem OP-Bericht und den pathologisch-anatomisch beschriebenen makroskopischen Befunden rekonstruiert. Demgegenüber stehen eindeutige Daten wie das Alter der Pat. und die durchgeführte OP.

Die histologische Aufarbeitung der jeweiligen Präparate erfolgte an verschiedenen pathologischen Instituten mit unterschiedlichem Erfahrungsstand. Da die pathologischen Institute zum Teil nicht auf glattmuskuläre Tumoren spezialisiert waren, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es sich um eine andere als die beschriebene Variante oder auch um ein LMS gehandelt haben könnte.

Des Weiteren muss angemerkt werden, dass in einigen der retrospektiv untersuchten Fälle die Diagnose eines LMFD durch das Vorliegen eines Rezidivs gestellt wurde. Diese Fälle flossen dadurch erst bei bereits vorhandenem Rezidiv in die Datenerhebung mit ein. Die Analyse zum Rezidiv- und Metastasierungsverhalten ist somit möglicherweise überinterpretiert.

Da die LMFD eine sehr seltene Tumorgruppe darstellen, gibt es nur wenige Studien in solchem Ausmaß zu diesen Tumoren. Allerdings lassen sich bei einer Gesamtheit von 118 Fällen keine statistisch eindeutigen Ergebnisse, sondern lediglich Trends ermitteln.

5 Ergebnisse

Alle LMFD Patientinnen wurden unter der Diagnose eines regelhaften LM operiert. Die Datenauswertung ergab, dass 45 der 118 Patientinnen eine SAH erhielten. 39 weitere Patientinnen erhielten eine THE, die jedoch bspw. durch scharfes Ankrallen, Tumorrupur, Absetzen von Zervix und Uterus oder Morcellement zu einer Uterus- bzw. Tumorverletzung führte. Drei Frauen wurden mittels einer SLH therapiert. Daraus ergibt sich eine Gesamtheit von 87 (73,72 %) inadäquat operierten LMFD Fällen.

Von den adäquat operierten Fällen (n=29) erhielten neun Patientinnen eine abdominale THE und weitere neun Frauen eine endoskopische THE ohne Uterusverletzung. Sieben Patientinnen wurden mittels radikaler HE therapiert. Zwei Patientinnen erhielten eine laparoskopisch assistierte vaginale HE ohne Uterusverletzung. Eine vaginale THE ohne Uterusverletzung und eine hysteroskopische Resektion erfolgten in den übrigen zwei Fällen.

Bei zwei Patientinnen ließen sich keine Daten bzgl. der Operationsmethode ermitteln.

5.1 LMS-Score Variablen

Insgesamt ergaben sich bei der statistischen Analyse 118 auswertbare LMFD- und 830 LM Fälle, die zur Charakterisierung der Tumoren und zur Überprüfung der Anwendbarkeit des LMS-Scores herangezogen werden konnten.

Alter der Patientinnen

Die Altersangaben beziehen sich auf das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten OP unter der Indikation eines LM.

Die Patientinnen mit einem regelhaften LM waren im Mittel 43,35 Jahre und im Median 44,00 Jahre alt (SD: 7,290; Varianz: 53,145). Die Altersspanne reichte von 21-78 Jahren. Insgesamt 34 Frauen (4,1 %) befanden sich in der Postmenopause.

Das Alter der Patientinnen mit einem LMFD lag im Mittel bei 43,72 Jahren und im Median bei 44,50 Jahren (SD: 9,362; Varianz: 87,656). Die jüngste Patientin war 21 Jahre alt und die älteste 79 Jahre. Insgesamt befanden sich 12 Frauen (10,2%) in der Postmenopause.

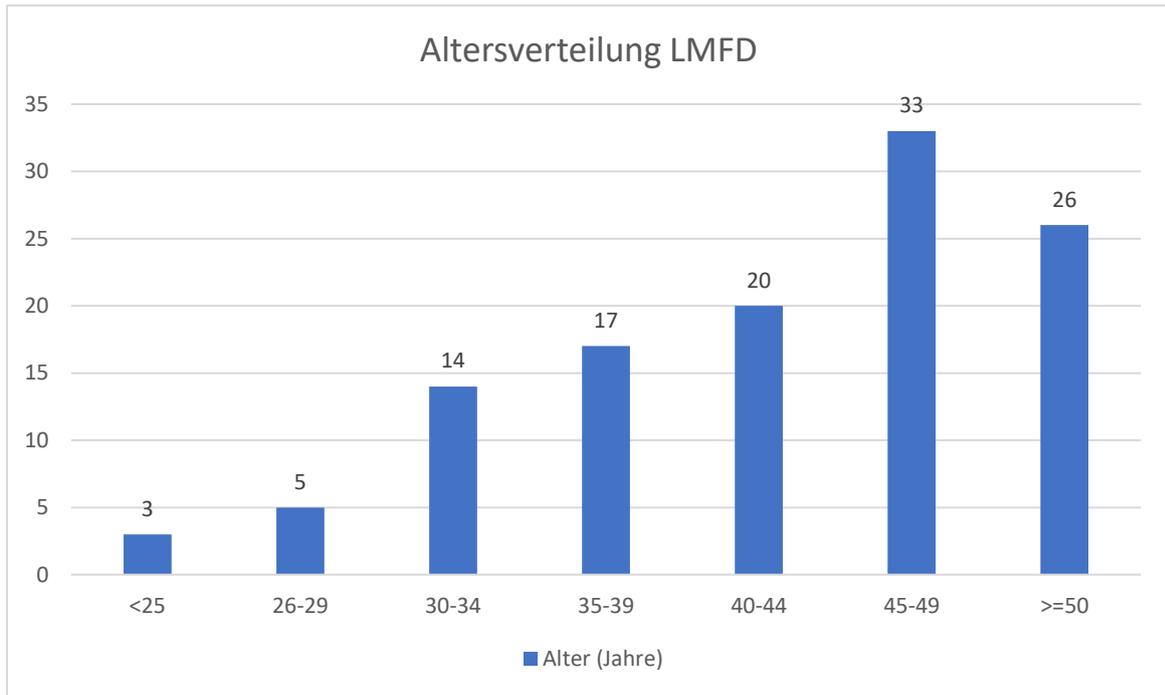


Abbildung 2: Anzahl der Patientinnen mit einem Leiomyom mit fraglicher Dignität (LMFD) in den verschiedenen Altersgruppen zum Operationszeitpunkt

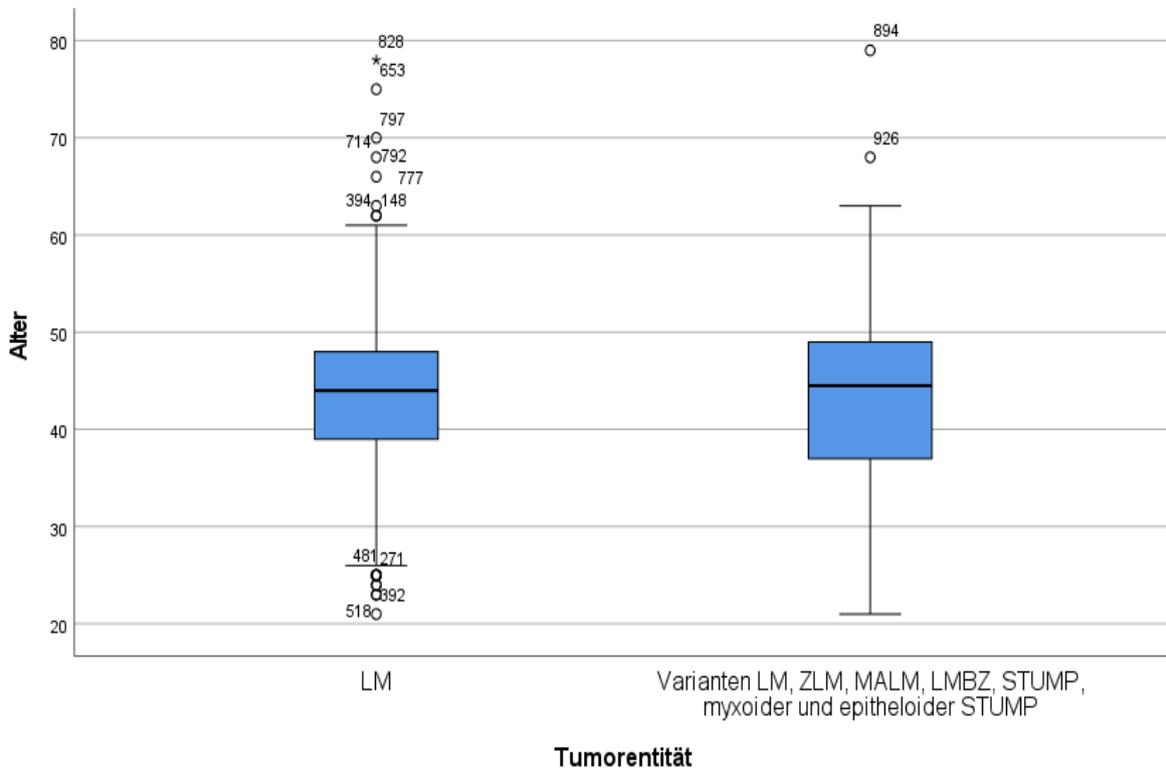


Abbildung 3: Altersverteilung (Jahre) der Leiomyome (LM) und Leiomyome mit fraglicher Dignität (LMFD) im Vergleich

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 3).

Tumorgröße

Die regelhaften LM (n=830) erreichten Tumorgrößen zwischen 0,9 cm im Minimum und 19,0 cm im Maximum. Der Mittelwert betrug 5,49 cm und der Median 5,0 cm (SD: 2,5419; Varianz: 6,461).

Der Tumordurchmesser der LMFD (n=118) betrug im Mittel 8,03 cm und im Median 7,0 cm (SD: 3,8956; Varianz: 15,176). Mit einer Spannweite von 20,5 cm reichte die Tumorgröße von 1,5 cm bis 22,0 cm.

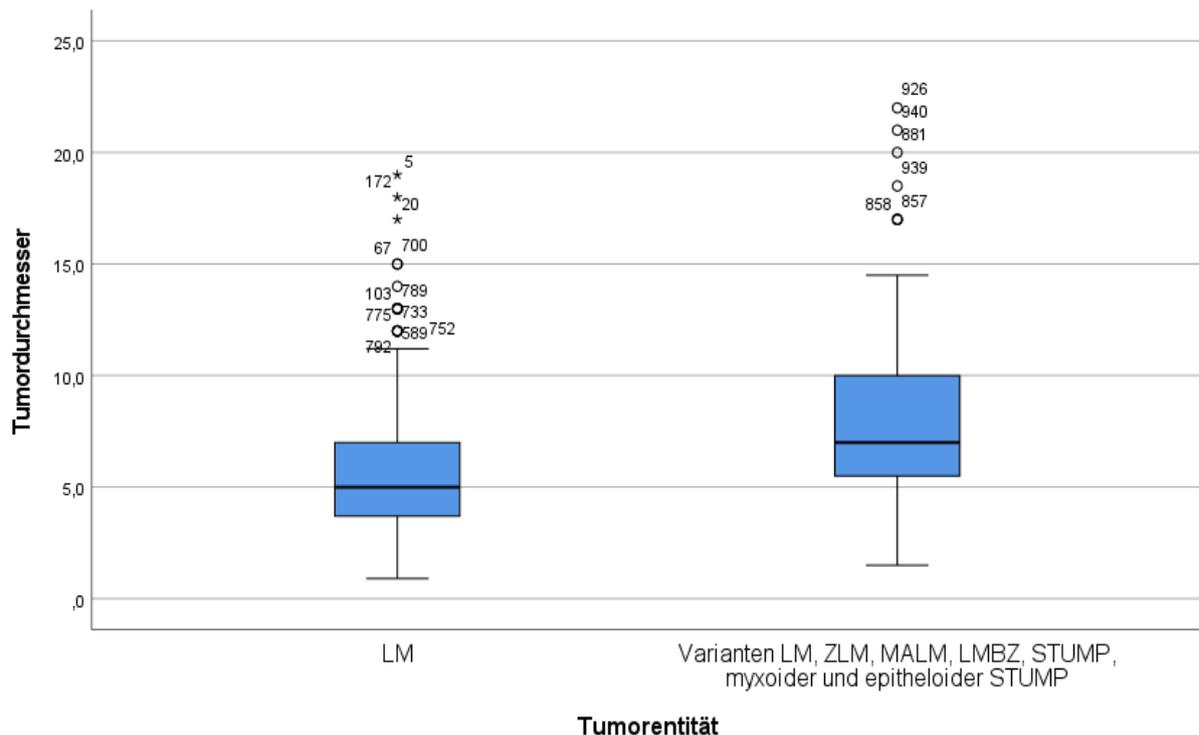


Abbildung 4: Tumordurchmesser (cm) der Leiomyome (LM) und Leiomyome mit fraglicher Dignität (LMFD) im Vergleich

Der Unterschied ist statistisch signifikant (s. Tabelle 3).

Schnelles Wachstum

Das schnelle Wachstum bezieht sich auf das Tumor- bzw. auf das Uteruswachstum und wurde, wie bereits erwähnt, sonographisch und anhand der Dokumentation der behandelnden Ärzte ermittelt.

Bei den LM (n=830) wurde ein schnelles Wachstum in 19,9 % der Fälle dokumentiert.

Im Rahmen der Datenerhebung der LMFD ergaben sich 96 auswertbare Fälle von denen 55 (57,3 %) als schnell wachsend beschrieben wurden. Die LMFD mit einem schnellen

Wachstum waren im Mittel 9,16 cm groß. Die 41 LMFD ohne schnelles Wachstum erzieltem im Durchschnitt eine Größe von 6,92 cm.

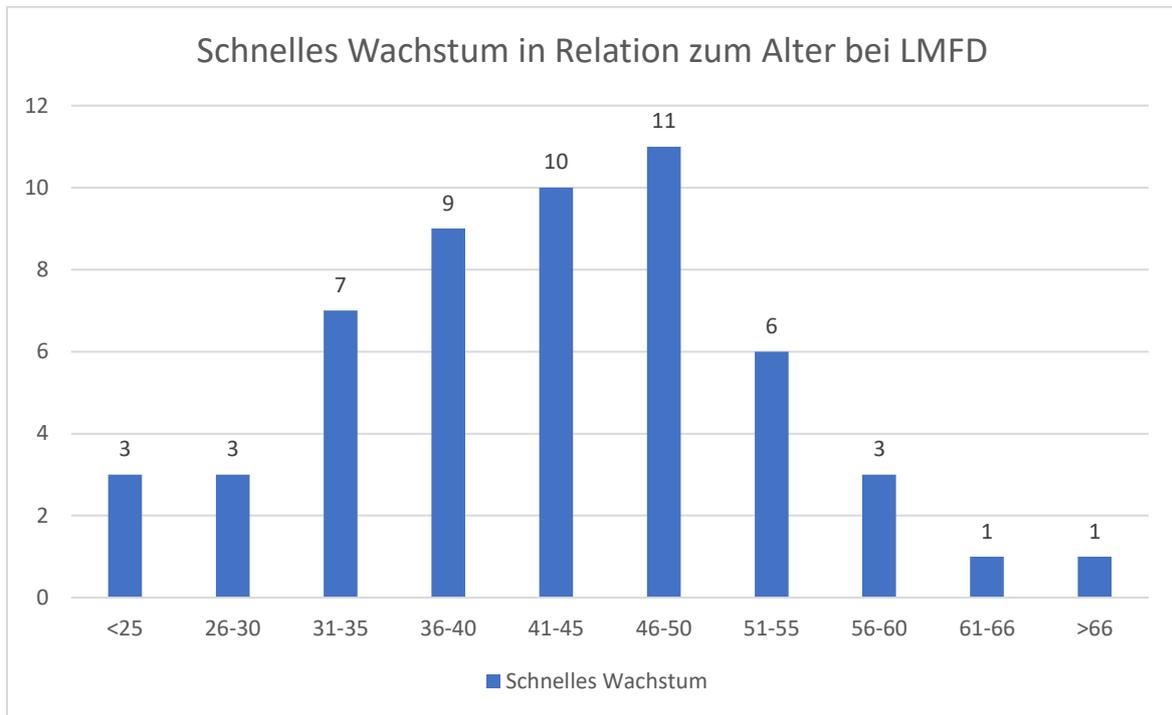


Abbildung 5: Anzahl der Patientinnen mit einem Leiomyom mit fraglicher Dignität (LMFD) mit schnellem Wachstum in Relation zum Alter bei Erstoperation

Auch hier ist der Unterschied zwischen den beiden Tumorgruppen statistisch signifikant (s. Tabelle 3).

Blutungsbeschwerden

Zu den ausgewerteten Blutungsbeschwerden zählen die IMB, die HMB, die Dysmenorrhö und die PMB.

Im Falle der typischen LM (n=797) kam es in 87 Fällen (10,9 %) zu IMB. Die HMB (n=796) trat bei rund 60,2 % auf. Zu Dysmenorrhöen (n=739) und PMB (n=35) kam es in 37,8 % und 17,1 % der LM Fälle.

Bei den LMFD waren in 105 Fällen Daten bezüglich des Vorliegens einer IMB übermittelt. In der Mehrheit der Fälle war die IMB abwesend. Sie trat bei 23 Frauen (21,9 %) auf. Zur HMB (n=105) kam es mit 41,0 % fast doppelt so häufig. Über Dysmenorrhö (n=104) klagten 19,2 % der Frauen mit einem LMFD. In der Postmenopause (n=12) kam es bei 8,3% der Patientinnen zu Blutungen.

Abbildung 6 veranschaulicht die verschiedenen Blutungsbeschwerden im Vergleich. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf das Auftreten der jeweiligen Blutung innerhalb der Tumorentitäten. Die HMB stellt dabei mit Abstand das häufigste Beschwerdebild, sowohl innerhalb der LMFD als auch der LM, dar.

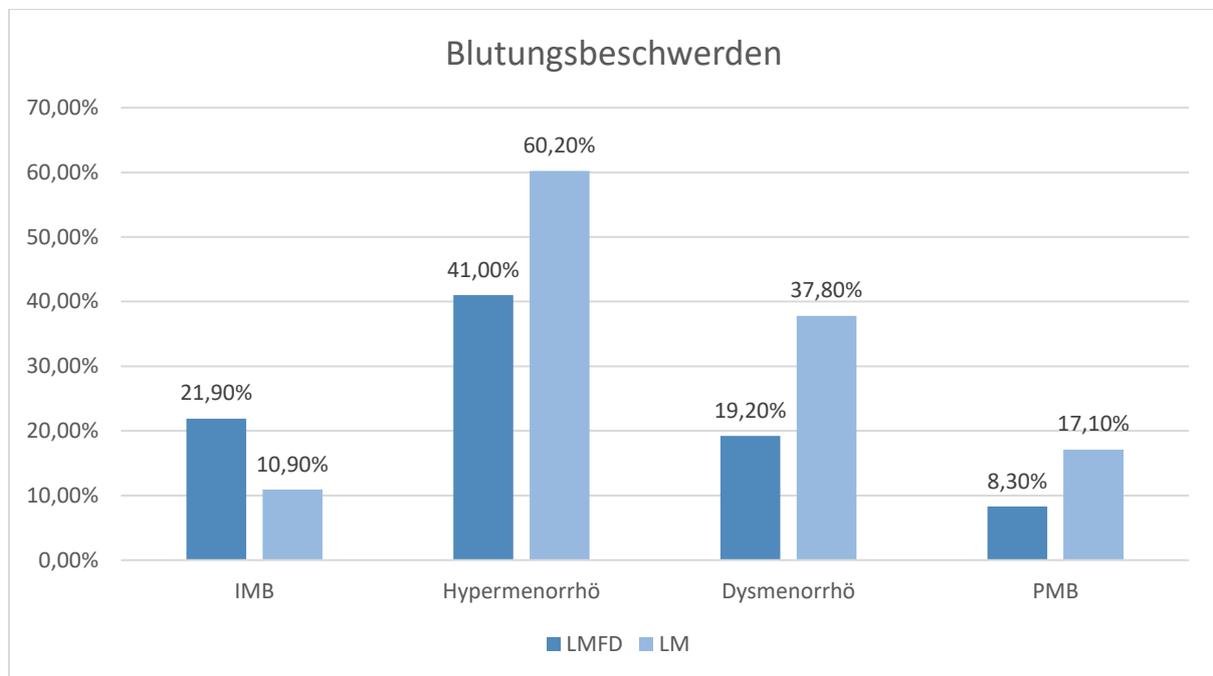


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung von Intermenstruellen Blutungen (IMB), Hypermenorrhö, Dysmenorrhö und Postmenopausalen Blutungen (PMB) der Leiomyome (LM) und Leiomyome mit fraglicher Dignität (LMFD)

Im Falle der als schnell wachsend beschriebenen LMFD (n=55) konnten in 49 Fällen Daten bezüglich der Blutungsbeschwerden IMB, HMB und Dysmenorrhö ermittelt werden. Die HMB war mit 24,48 % das häufigste Symptom, gefolgt von der IMB mit 20,4 % und der Dysmenorrhö mit 12,24 %. Bei den LMFD Patientinnen ohne schnelles Wachstum (n=41) wurden in 37 Fällen Daten bezüglich der Blutungsbeschwerden übermittelt. Dabei lag die HMB bei 62,16 % und die IMB sowie die Dysmenorrhö bei jeweils 32,4 %.

Die Werte der IMB, der HMB und der Dysmenorrhö der beiden Tumorgruppen sind im Gegensatz zur PMB statistisch signifikant unterschiedlich (s. Tabelle 3).

Tumorbezogene Symptome ohne jegliche Blutungsstörungen

Die Auswertung der regelhaften LM (n=830) ergab, dass fast die Hälfte der Patientinnen (49,3 %) unter tumorbezogenen Symptomen ohne jegliche Blutungsstörungen litten.

Bei den Frauen mit einem LMFD (n=109) wurden diese Beschwerden in 38 Fällen (34,9 %) dokumentiert.

Bei den LMFD Patientinnen mit schnellem Tumorwachstum (n=55) konnten in 51 Fällen Daten bezüglich tumorbezogener Symptome ohne jegliche Blutungsbeschwerden erfasst werden. Davon litten 18 Patientinnen (35,29 %) unter jenen Symptomen. Bei den restlichen auswertbaren Fällen ohne schnelles Tumorwachstum waren es 13 Frauen (34,21 %).

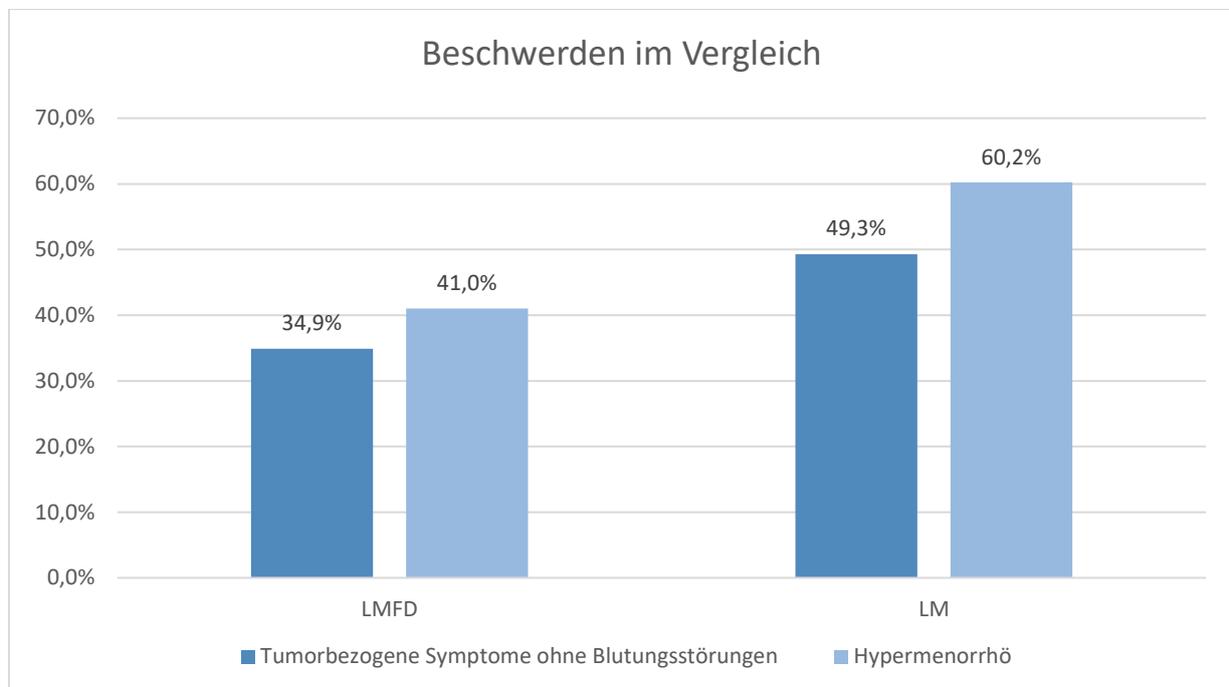


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung Tumorbezogener Symptome ohne Blutungsbeschwerden und Hypermenorrhö von Leiomyomen (LM) und Leiomyomen mit fraglicher Dignität (LMFD)

Abbildung 7 zeigt beide Tumorgruppen im Vergleich. Dargestellt werden die prozentualen Anteile, innerhalb der Entitäten, von tumorbezogenen Symptomen ohne Blutungsstörungen und HMB, als häufigste Blutungsbeschwerde. Bei beiden Tumorentitäten ist zu erkennen, dass die Frauen häufiger an HMB als an anderen Symptomen litten. Generell kamen beide Beschwerdebilder häufiger bei Patientinnen mit einem regelhaften LM vor.

Tumorbezogene Symptome ohne jegliche Blutungsbeschwerden sind signifikant häufiger bei Patientinnen mit einem regelhaften LM zu finden (s. Tabelle 3).

Solitärtumor

Solitärtumoren waren in etwas weniger als der Hälfte (48,3 %) aller LMFD Patientinnen (n=118) und in 40,4 % der Frauen mit einem regelhaften LM (n=829) beschrieben.

Bezogen auf das solitäre Auftreten der Tumoren ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tumorgruppen (s. Tabelle 3).

Auffällige Sonografie

Es lagen nicht in allen Fällen sonographische Befunde vor. So ergab sich ein auswertbarer Datensatz von 97 LMFD und 830 LM.

In 9,8 % der LM wurde die durchgeführte Sonografie als auffällig beschrieben. Bei deutlich mehr Patientinnen mit einem LMFD (40,2 %) lag ein suspekter Ultraschallbefund vor.

Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (s. Tabelle 3).

Versagen vorangegangener Therapien

Gemäß der aus den Daten hervorgehenden Informationen bezüglich vorangegangener Therapien, ergab sich eine Grundgesamtheit von 118 LMFD- und 635 LM Fällen. In 4,1 % der regelhaften LM und 3,4 % der LMFD war ein Versagen vorangegangener Therapien dokumentiert.

Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt nicht vor (s. Tabelle 3).

Variable	Faktor	LMFD (n=118)	Fehlend	LM (n=830)	Fehlend	p-Wert
Alter (Jahre)	Mittelwert	43,72	0	43,35	0	0,683
Postmenopause	Ja	12 (10,2%)	0	34 (4,1%)	0	0,009
	Nein	106 (89,8%)		796 (95,9%)		
Tumordurchmesser (cm)	Mittelwert	8,036	0	5,495	0	<0,001
Schnelles Wachstum	Ja	55 (57,3%)	22	165 (19,9%)	0	<0,001
	Nein	41 (42,7%)		665 (80,1%)		
Intermenstruelle Blutung	Ja	23 (21,9%)	13	87 (10,9%)	33	0,002
	Nein	82 (78,1%)		710 (89,1%)		
Hypermenorrhö	Ja	43 (41,0%)	13	479 (60,2%)	34	<0,001
	Nein	62 (59,0%)		317 (39,8%)		
Dysmenorrhö	Ja	20 (19,2%)	14	279 (37,8%)	91	<0,001
	Nein	84 (80,8%)		460 (62,2%)		
Postmenopausale Blutung	Ja	1 (8,3%)	0	6 (17,1%)	0	0,659
	Nein	11 (91,7%)		29 (82,9%)		
Andere Symptome	Ja	38 (34,9%)	9	409 (49,3%)	0	0,006
	Nein	71 (65,1%)		421 (50,7%)		
Solitär Tumor	Ja	57 (48,3%)	0	335 (40,4%)	1	0,110
	Nein	61 (51,7%)		494 (59,6%)		
Auffällige Sonographie	Ja	39 (40,2%)	21	81 (9,8%)	0	<0,001
	Nein	58 (59,8%)		749 (90,2%)		
Versagen vorangegangener Therapie	Ja	4 (3,4%)	0	26 (4,1%)	195	1,000
	Nein	114 (96,6%)		609 (95,9%)		

Tabelle 3: Statistische Angaben zu den Leiomyosarkom-Score Variablen der Leiomyome mit fraglicher Dignität (LMFD) und der regelhaften Leiomyome (LM)

5.2 Anwendung des LMS-Scores

Zur Anwendung des LMS-Scores mussten ausreichend Daten zu den oben aufgeführten Variablen vorliegen. Somit konnten in 82 LMFD und 830 LM Fällen pLMS-Werte ermittelt werden.

Die LM Patientinnen erzielten im Mittel einen pLMS von -3,68 (SD: 1,86133). Das Minimum lag hier bei -8,14 und das Maximum bei 3,47 Punkten.

Die Gruppe der LMFD erreichte im Mittel einen Punktwert von -1,49. (SD: 2,63789). Das Minimum lag bei -7,85 und das Maximum bei 4,17 Punkten.

Somit erzielten die LMFD einen signifikant höheren pLMS ($p < 0,000$) als die regelhaften LM.

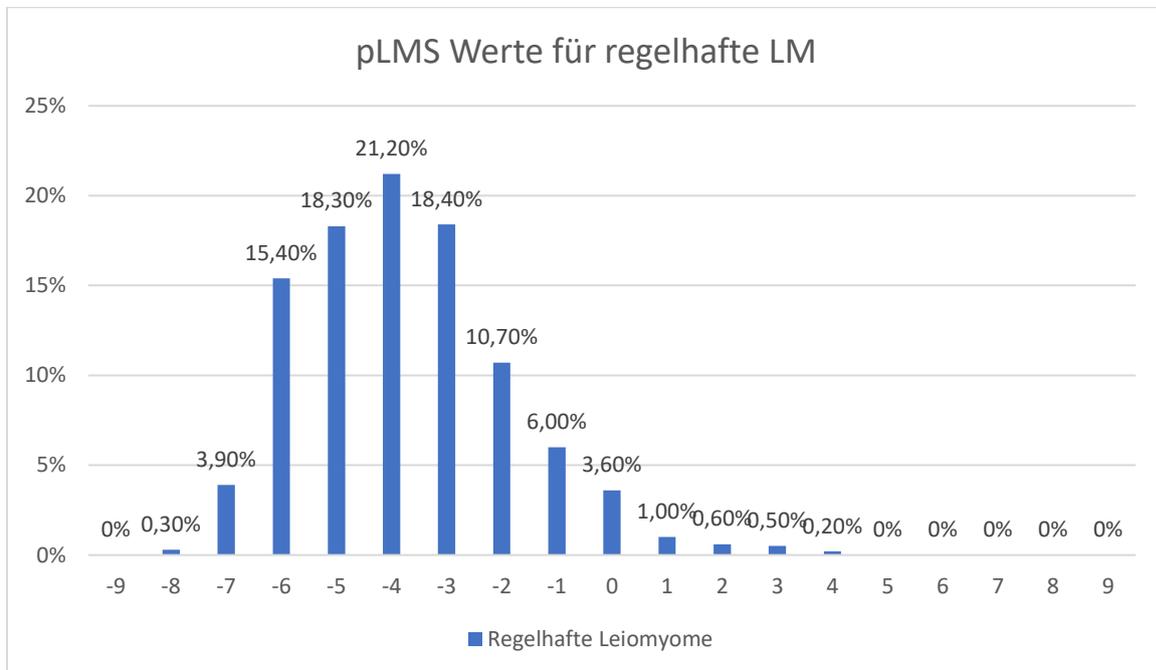


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der Werte des präoperativen Leiomyosarkom-Scores (pLMS) von Patientinnen mit einem regelhaften Leiomyom (LM) [74]

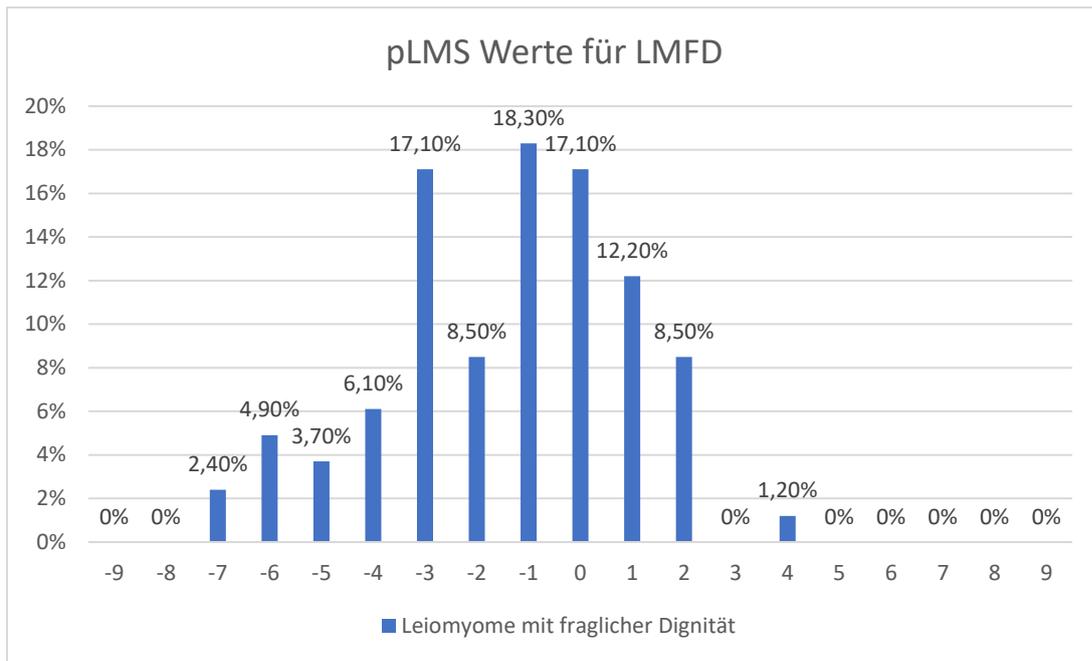


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Werte des präoperativen Leiomyosarkom-Scores (pLMS) von Patientinnen mit einem Leiomyom mit fraglicher Dignität (LMFD)

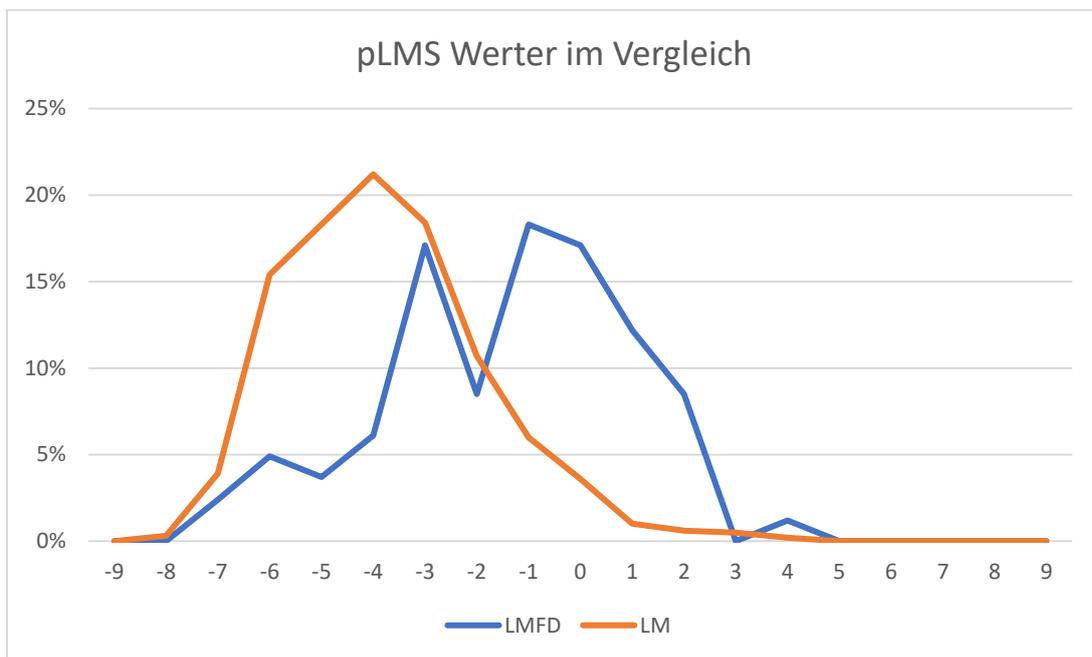


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung des präoperativen Leiomyosarkom-Scores (pLMS) für regelhafte Leiomyome (LM) und Leiomyome mit fraglicher Dignität (LMFD) im Vergleich

5.3 Ergänzende Charakterisierung

Im Interesse der Vollständigkeit wurden weitere Variablen zur Charakterisierung der LMFD ausgewertet. Dazu zählen der MI (Mitosen in 10 HPF), der Ki-67-Index, der MIB-1 und der Hormonrezeptorstatus (ER und PR). Dies soll dazu dienen, weitere Informationen über die LMFD zu sammeln und im Falle eines unklaren Befunds die Abgrenzung zu einem typischen

LM oder einem uterinen Sarkom zu ermöglichen. Des Weiteren wurde das Rezidiv- und Metastasierungsverhalten der LMFD ausgewertet.

Mitosezahl

Der MI wurde anhand der Mitosen in 10 HPF erfasst. Insgesamt konnte dieser bei 72 Fällen ermittelt werden. Im Mittel konnten 6,56 M/10 HPF gezählt werden. Der Median lag bei 5M/10HPF. Der höchste Wert betrug 32 M/10 HPF.

Ki-67-Index & MIB-1

Angaben zum Proliferationsmarker Ki-67 wurden lediglich in 32 Fällen gemacht. Im Mittel lag er bei 11,13 % und im Median bei 10 %. Der Tumor einer Patientin wies einen Ki-67-Index von 50 % auf, was jedoch einen Einzelfall darstellte.

In Rund 10 Fällen waren Informationen über den MIB-1 bekannt. Der Mittelwert lag bei 18,8% und im Median bei 20 %. Nur in wenigen Fällen waren Daten zu beiden Proliferationsmarkern bekannt.

Hormonrezeptoren

In 19 Fällen wurden Angaben zum ER gemacht. Davon waren 16 Fälle (84,21 %) positiv. Zum PGR konnten in 17 Fällen Informationen gesammelt werden, wovon ebenfalls 16 (94,12 %) positiv waren. In den meisten positiven ER Fällen wurde die Ausprägung als schwach (IRS 2-3) beschrieben. Bei vier Patientinnen wurde die ER Expression als stark (IRS 9-12) angegeben. Im Falle eines positiven PGR wurden in 14 von 16 Fällen eine starke Ausprägung (IRS 9-12) beschrieben. Bei insgesamt 17 Fällen waren Informationen zu beiden Hormonrezeptoren bekannt. Davon waren bei 14 Patientinnen (82,35%) beide positiv. In zwei Fällen war nur der ER positiv und in einem Fall nur der PGR.

Rezidiv- und Metastasierungsverhalten

In den meisten Fällen lagen keine ausreichenden Nachsorgeinformationen vor, um das Rezidiv- und Metastasierungsverhalten detailliert zu bestimmen. In keinem Fall waren die Tumoren bereits primär metastasiert. Das Auftreten von Lokalrezidiven (pelvin, pelvin-retroperitoneal, intraabdominal) oder Fernmetastasen wurde nur nach einer operativen Ersttherapie beobachtet. Von den 118 LMFD wurden insgesamt 87 Patientinnen (73,72 %) inadäquat operativ versorgt. 29 Frauen erhielten eine für die LMFD angemessene Therapie im Rahmen einer THE ohne Uterus- bzw. Tumorverletzung. In zwei Fällen waren keine Daten bzgl. der Operationsmethode vorhanden.

Insgesamt kam es bei 33 der 118 LMFD Patientinnen (27,96 %) nach Ersttherapie zu Lokalrezidiven bzw. Fernmetastasen. Davon traten 28 nach inadäquater und 5 nach adäquater Operation auf. Daraus ergibt sich, dass 32,18 % der inadäquat und 17,24 % der adäquat operierten Fälle rezidierten.

Die Diagnose der Rezidive bzw. Metastasen wurde mehrheitlich (n=18) anhand einer Kontroll-LSK bzw. Sekundär-OP nach der Primäroperation gestellt.

In 29 Fällen entwickelten sich zuerst Lokalrezidive und in zwei Fällen zuerst Fernmetastasen. Bei zwei weiteren Frauen traten Lokalrezidive und Metastasen simultan auf. Im weiteren Verlauf kam es bei sechs Frauen mit einem Lokalrezidiv zusätzlich zu Fernmetastasen und eine Patientin mit Fernmetastasierung entwickelte zusätzlich ein Lokalrezidiv. Insgesamt kam es somit bei zehn Patientinnen zu Fernmetastasen und bei 32 Frauen zu Lokalrezidiven.

Die meisten lokoregionären Rezidive traten pelvin-retroperitoneal auf (n=26). In 16 Fällen kam es zu pelvin-intraperitonealen (Peritoneum, Darm, Ovarien, Tuben, Blase) und in 15 Fällen zu abdominalen (Peritoneum, Darm) Rezidiven. Bei 13 Frauen wurden intrauterine Rezidive diagnostiziert.

	Uterine Rezidive	Pelvin- intraperitoneale Rezidive	Pelvin- retroperitoneale Rezidive	Abdominale Rezidive (ohne Leber, Milz, Magen)
Rezidive nach inadäquater Operation (n=28)	13	14	23	13
Rezidive nach adäquater Operation (n=5)	0	2	3	2
Total (n=33)	13	16	26	15

Tabelle 4: Anzahl und Lokalisation der Rezidive der Leiomyome mit fraglicher Dignität nach inadäquater und adäquater Operation

Fernmetastasen traten generell seltener und am häufigsten (n=8) in Lunge/Pleura auf. Bei zwei Patientinnen kam es zu Knochenmetastasen. Eine Frau zeigte einen Leberbefall und in einem weiteren Fall kam es zu Metastasen in LN (außer pelvine und paraaortale LN). Bei keiner der betroffenen Patientinnen kam es zur Metastasierung in Herz, Gehirn, Milz, Magen, Niere, Pankreas oder Haut.

In der Mehrheit der Fälle (n=24) traten die Rezidive/Metastasen als LMS auf. In 7 Fällen entsprach die Tumorentität die des Primärtumors. Ein MALM kehrte als ZLM und ein STUMP als MALM wieder.

In den meisten Fällen kam es innerhalb des ersten Jahres nach der Ersttherapie zu einer Lokalrezidivierung bzw. Metastasierung (n=14). Die früheste Diagnose wurde nach zwei Monaten und die späteste nach 140 Monaten gestellt. Je später es zu einem Erstrezidiv kam, desto größer war der Anteil an LMS.

Zeitpunkt der Erstdiagnose (Monate nach Ersttherapie)	Anzahl der betroffenen Patientinnen (n=33)	Anteil an LMS
1-12	14 (42,42 %)	8 (57,14 %)
13-24	4 (12,12 %)	4 (100 %)
25-36	5 (15,15 %)	3 (60 %)
37-48	4 (12,12 %)	3 (75 %)
49-60	3 (9,09 %)	3 (100 %)
61-72	2 (6,06 %)	2 (100 %)
>73	1 (3,03 %)	1 (100 %)

Tabelle 5: Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Lokalrezidivs/Metastase nach operativer Ersttherapie und Anteil an LMS (Leiomyosarkomen)

Die Aufschlüsselung der Gruppe der LMFD in die einzelnen Tumorentitäten (ZLM, MALM, LMBK, STUMP) ergab, dass die STUMP (n=55) am häufigsten rezidierten bzw. metastasierten. In 18 Fällen (32,72 %) kam es nach Ersttherapie zu lokalen Rezidiven bzw. Fernmetastasen. In davon 13 Fällen (72,22 %) handelte es sich um ein LMS. Von den 26 MALM rezidierten/metastasierten sieben Fälle (26,92 %). Davon waren 5 (71,42 %) ein LMS. Im Falle eines ZLM (n=23) kam es bei sechs Patientinnen (26,08 %) zu Rezidiven/Metastasen, vier (66,66 %) davon traten als LMS auf. Das LMBK (n=13) war generell die am seltensten vertretenen Entität und rezidierte/metastasierte in zwei Fällen. Beide waren ein LMS.

Tumorentität	Häufigkeit innerhalb LMFD (n=118)¹	Anteil der Rezidive/ Metastasen an allen rezidierten LMFD (n=33)	Anteil der Rezidiven/ Metastasen innerhalb der Tumorentität	Anteil an LMS Rezidiven
ZLM	23 (19,49%)	6 (18,18%)	26,08%	4 (66,66%)
MALM	26 (22,03%)	7 (21,21%)	26,92%	5 (71,42%)
LMBK	13 (11,01%)	2 (6,06%)	15,38%	2 (100%)
STUMP	55 (46,61%)	18 (54,54%)	32,72%	13 (72,22%)

Tabelle 6: Rezidivierungs- und Metastasierungsverteilung der zellreichen Leiomyome (ZLM), mitotisch aktiven Leiomyome (MALM), Leiomyome mit bizarren Kernen (LMBK), Glattmuskuläre Tumoren mit unsicherem malignem Potential (STUMP) und Anteil an LMS (Leiomyosarkomen)
¹In einem Fall konnte keine genaue Einteilung zu einer Tumorentität erfolgen

In den fünf Fällen, die nach adäquater OP rezidierten, handelte es sich in vier Fällen um ein STUMP und in einem Fall um ein ZLM.

6 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es eine mögliche präoperative Diskriminierung zwischen LM und LMFD zu überprüfen und die LMFD anamnestisch, klinisch und paraklinisch weiter zu charakterisieren. Mit Blick auf die gegenwärtig regelhafte und routinemäßige laparoskopische Entfernung eines gutartigen Gebärmuttertumors ist dies von großer Relevanz. Endoskopische Eingriffe bieten den Patientinnen viele Vorteile. Bezogen auf die Invasivität und das damit verbundene Risiko einer offenen OP, die Erholungszeit und das kosmetische Ergebnis, profitieren die Patientinnen verglichen mit der Laparotomie deutlich mehr von der laparoskopischen Operationstechnik [18]. Dennoch kann es hierbei im Gebiet der Gebärmuttertumore zu unerwünschten Risiken kommen. Grund dafür ist das für diese Operationstechnik häufig notwendige Morcellement des Tumors, welches die Entfernung des Tumors über den vergleichsweise kleinen Bauchschnitt ermöglicht. Dieses kann unter Umständen zur Tumorzellverschleppung und konsekutiver Rezidivierung bzw. Metastasierung führen [70]. Relevant wird dies insbesondere im Falle einer präoperativ falsch gestellten Diagnose. Es kommt immer wieder vor, dass LMS oder LMFD unter der Indikation eines gutartigen LM bspw. mit einer laparoskopischen HE und/oder Morcellement/Tumorverletzung inadäquat therapiert werden [70, 69, 50]. Wie in der Fragestellung bereits erwähnt, wurden vor Veröffentlichung des LMS-Scores in 2019 eine hohe Anzahl an LMS inadäquat operiert. Zwar ist die Prävalenz der LMFD deutlich geringer,

dennoch kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil dieser Tumore ebenfalls inadäquat therapiert wird, da eine präzise präoperative Diagnostik bisher nicht existiert. Dies wird insbesondere dadurch deutlich, dass alle die hier ausgewerteten LMFD Patientinnen unter der Indikation eines gutartigen LM operiert wurden. In 87 Fällen (73,72 %) der 118 LMFD kam es dabei zu einer für diese Tumoren inadäquaten OP. Diese erfolgte entweder durch die Wahl einer mit Morcellement und/oder Uterus-/Tumorverletzung verbundenen Operations-Technik oder einer an sich adäquaten THE bei der es jedoch im Verlauf zur unerwünschten Tumorverletzung kam. Da ein Morcellement bzw. eine Tumorverletzung jeglicher Art den Hauptrisikofaktor für eine Rezidivierung/Metastasierung darstellt, ist eine präoperative Diagnostik mit konsekutiver adäquater Therapie klinisch äußerst relevant.

Die präoperative Diskriminierung von glattmuskulären Gebärmuttertumoren stellt jedoch eine Herausforderung dar. Die verschiedenen Tumorentitäten ähneln sich klinisch und paraklinisch sehr, wodurch es zu Fehldiagnosen mit prognostisch ungünstigen Folgen kommen kann. Die Fähigkeit der LMFD zu rezidivieren und als Sarkom zu metastasieren, sowie der teilweise fließende Übergang und die sich daraus ergebende schwierige Abgrenzung zum LMS, positioniert diese LM-Varianten, wie auch die STUMP, zwischen den regelhaften LM und den uterinen Sarkomen [70, 72]. Die Deletion des Chromosom-1p, die bei einem STUMP oder ZLM auftreten kann [31, 60], macht die Nähe dieser Entitäten zu einem LMS deutlich.

Zur präoperativen Diskriminierung von regelhaften LM und LMS wurde als Resultat verschiedener Promotionen des DKSM der bereits mehrfach erwähnte LMS-Score entwickelt [74]. Dabei diente die Promotion von Dennis und Lehr [39] als Vorläuferstudie mit der Entwicklung eines provisorischen Sarkom-Risiko-Scores. Mit Hilfe der Daten der Promotionen von Köller und Riechmann, Krichbaum und Bralo [76, 79, 20] sowie weiteren Daten des DKSM, wurde ein finaler LMS-Score entwickelt. Dieser LMS-Score hat eine starke Aussagekraft bezüglich der präoperativen Diskriminierung von LM und LMS und stellte die wesentliche Basis für diese Arbeit dar. Bei einem Score Wert von >1 gilt das Vorliegen eines LMS und bei einem Wert von kleiner -3 das eines LM als sehr wahrscheinlich. Für das dazwischen liegende Intervall wird bislang eine weiterführende Diagnostik angeraten [74]. Da sich die LM Varianten und die STUMP klinisch und pathologisch zwischen den gutartigen LM und LMS einordnen lassen, liegt die Annahme nahe, dass sich diese Position auch in dem erzielten Punktwerten des LMS-Scores widerspiegeln könnte.

Bisher wurde der LMS-Score noch nicht auf weitere Tumorgruppen angewandt. Diese Promotion stellt somit erstmalig die Anwendung des LMS-Scores auf eine andere Tumorgruppe als die LMS und LM vor. Obwohl die LMFD vergleichsweise seltener als andere Gebärmuttertumore vorkommen, ist eine präoperative Diskriminierung dennoch von Bedeutung, da sich die Prognose dieser Tumore bei inadäquater Therapie dramatisch verschlechtert.

Trotz einer Gesamtheit von 118 auswertbaren LMFD Fällen bleibt die Datenlage zu diesen sehr seltenen Tumoren insgesamt noch sehr schwach. Zwar wurden in dieser Arbeit die bisher meisten Fälle ausgewertet, dennoch lassen sich aus den gewonnenen Daten lediglich Trends erkennen. Die Gesamtheit von 830 LM stellt hingegen eine starke Vergleichsgruppe dar.

Die Methodik dieser Arbeit entspricht im Wesentlichen dem Prinzip der vorangegangenen Arbeiten der PFGS des DKSM [76, 79, 20]. Im Vordergrund stand die Charakterisierung der LM Varianten und STUMP und die damit verbundene Abgrenzung zu regelhaften LM und weiterführend zu LMS. Da es sich um einen gemeinsamen Forschungsauftrag des DKSM handelt, war das Überlassen und der Austausch der Daten und Textbausteinen innerhalb der einzelnen Promotionen angestrebt und wünschenswert.

Durch den ähnlichen Modus Operandi sind in der Methodenkritik die gleichen Aspekte zu erwähnen wie in den vorangegangenen Arbeiten. Ein großer Teil wurde retrospektiv erhoben, wodurch nicht alle Daten in ihrer Vollständigkeit erfasst werden konnten. Die uneinheitlichen Definitionen zu schnellem Tumorwachstum sowie die erfahrungsabhängige Beurteilung der Sonografie führten zu einer nicht standardisierten Datenerhebung. Da sich die daraus ergebene Verzerrung auf die erfassten Daten beider Tumorgruppen bezieht, ist ein Vergleich dennoch möglich.

Die Ergebnisse der Promotionen zur Entwicklung des LMS-Scores zeigten einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0.001$) zwischen LM und LMS in den Variablen Alter, Menopausestatus, Tumorgröße, Solitärtumor, Zusatzblutungen, schnelles Wachstum und auffällige Sonografie [74]. Im Folgenden werden nun die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich eines signifikanten Unterschieds in den LMS-Score Variablen der regelhaften LM und der LMFD interpretiert.

6.1 LMS-Score Variablen

Alter und Menopausestatus

Das durchschnittliche Alter bei Operation eines LM liegt laut Literatur bei 40-45 Jahren [106, 80, 50]. In Hinblick auf die Tumorgruppe der LMFD sind in der Literatur unterschiedliche Daten zu finden. So liegt das Alter zum Operationszeitpunkt bei den LM Varianten im Mittel zwischen 40-45,3 Jahren [85, 89, 138, 35, 41] und bei einem STUMP bei 47,5 Jahren [110, 137]. Die eigenen Berechnungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Gruppe der LM erzielte im Mittel ein Alter von 43,35 Jahren und die Patientinnen mit einem LMFD waren zum Operationszeitpunkt im Mittel 43,72 Jahre alt. Somit sind die Betroffenen im Durchschnitt fast gleich alt. Anhand der Berechnungen des t-Tests lässt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,683$) hinsichtlich des Alters zum Operationszeitpunkt feststellen. Der Trend, dass sich LMFD im Alter kaum von LM unterscheiden, der sich bereits aus der Promotion von Köller und Riechmann ergeben hat [76], konnte somit bestätigt werden.

Insgesamt befanden sich 4,1 % der LM- und 10,2 % der LMFD Patientinnen zum Operationszeitpunkt in der Postmenopause. Damit befanden sich signifikant ($p=0,009$) mehr Frauen mit einem LMFD in der Postmenopause als mit einem regelhaften LM. Die Angaben in der Literatur, wonach regelhafte LM in der Postmenopause als rückläufig beschrieben werden, bestätigen diese Beobachtung [131]. Die Ergebnisse stehen in einem gewissen Widerspruch zum Durchschnittsalter, welches in beiden Tumorgruppen (LM und LMFD) fast identisch ist.

Tumorgröße und Schnelles Wachstum

Bei einem mittleren Tumordurchmesser von 5,49 cm der LM und von 8,03 cm der LMFD liegt ein signifikanter Unterschied ($p=0,000$) zwischen den beiden Tumorgruppen vor. Die LMFD sind im Durchschnitt c.a. 2,5 cm größer als die regelhaften LM. Aus der Arbeit von Köller und Riechmann geht hervor, dass die regelhaften LM im Mittel einen Durchmesser von 5,54 cm erreichen. Bei den ausgewerteten ZLM waren es 6,38 cm, woraus sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ergab ($p=0,0212$) [76].

Ein signifikanter Unterschied im Tumordurchmesser ist insbesondere mit Blick auf das mittlere Alter der Patientinnen beider Tumorgruppen interessant, welches sich nicht signifikant unterscheidet. Die daraus abzuleitende Vermutung, dass LMFD schneller wachsen als regelhafte LM, wurde bestätigt. Anhand der Berechnungen des Chi-Quadrat-Tests (Exakter Test nach Fischer), der einen signifikanten Unterschied ($p=0,000$) ergab, wachsen

Tumore der LMFD deutlich schneller als regelhafte LM. 57,3 % der LMFD wiesen ein schnelles Wachstum auf, wohingegen dieses bei den regelhaften LM nur in 19,9 % der Fälle dokumentiert wurde. Abbildung 5 veranschaulicht in welcher Altersgruppe wie oft ein schnelles Tumor- bzw. Gebärmutterwachstum beschrieben wurde. Zu beobachten ist ein eindeutiger Trend zur Menopause hin. LMFD scheinen in diesem Lebensabschnitt schneller zu wachsen als bei jüngeren Patientinnen oder Betroffenen in der Postmenopause. Zusätzlich erreichten die LMFD mit schnellem Wachstum im Durchschnitt einen größeren Umfang (9,16 cm) als ohne schnelles Wachstum (6,92 cm).

Es bleibt zu beachten, dass es sich bei der Beschreibung eines Tumors als „schnell wachsend“ bzw. „auffällig wachsend“ um einen uneinheitlich definierten Begriff handelt und in der Literatur verschiedene Definitionen existieren [24, 38, 107, 105]. In der Auswertung wurde daher von einem schnellen Wachstum ausgegangen, wenn der Untersucher eine auffällige Größenprogredienz klinisch oder sonographisch dokumentiert hat.

Aus den vorangegangenen Arbeiten wurde ersichtlich, dass auch LMS im Durchschnitt größer waren und häufiger schneller wuchsen als regelhafte LM. Die LMS aus der Promotion von Krichbaum waren im Mittel 10,37 cm groß [79] und wiesen in 55,35 % ein schnelles Wachstum auf [79, 69]. Daraus lässt sich ein Trend erkennen wonach die LMFD, bezogen auf die Tumorgröße und das Tumorwachstum, zwischen den regelhaften LM und den LMS stehen.

Beschwerden

Die in der Literatur beschriebenen Symptome ähneln sich in beiden Tumorgruppen sehr. So kommt es am häufigsten zu Blutungsbeschwerden jeglicher Art [22, 153, 45, 132, 131, 70, 69]. In dieser Arbeit wurden insbesondere IMB, HMB, Dysmenorrhö und PMB untersucht. Zusätzlich können weitere Symptome auftreten. Diese wurden als „Tumorbezogene Symptome ohne jegliche Blutungsbeschwerden“ zusammengefasst. Zu diesen zählen all die Beschwerden, die beispielsweise durch lokales Wachstum und Kompression des Tumors ausgelöst werden oder anderweitig auf den bestehenden Tumor zurückzuführen sind. Dazu zählen u.a. Druckgefühl und Schmerz im Unterleib, Obstipationen und Miktionsstörungen (z.B. Inkontinenz oder Blasenentleerungsstörungen). Diese treten insbesondere im Falle von subserösen Gebärmuttertumoren mit lokaler Kompression auf [144]. Die Auswertung der Daten dieser Arbeit ergab ebenfalls, dass Blutungssymptome bei LMFD und regelhaften LM häufiger auftreten als andere Beschwerden (Abbildung 7).

Die Ergebnisse zeigen, dass in beiden Tumorgruppen insbesondere eine HMB auftritt. 41,0 % innerhalb der LMFD und 60,2 % innerhalb der LM klagten über diese Blutungskomplikation. Die HMB tritt signifikant häufiger ($p=0,000$) bei regelhaften LM auf, obwohl sie ebenfalls das häufigste Symptom innerhalb der Gruppe der LMFD ist. Köller und Riechmann kamen mit einer HMB in 65,78 % der LM und 53,13 % der ZLM zu einem ähnlichen Trend [76].

Auch bezogen auf die anderen Blutungsbeschwerden gibt es signifikante Unterschiede. Die Dysmenorrhö tritt ebenfalls signifikant häufiger ($p=0,000$) bei regelhaften LM auf. Die IMB allerdings kommt mit 21,9 % der LMFD im Gegensatz zu 10,9 % der LM signifikant häufiger ($p=0,002$) bei LMFD vor.

Sechs Patientinnen mit einem LM und eine Patientin mit einem LMFD klagten über PMB. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,659$) ermittelt werden. Die Analyse der „Tumorbezogenen Symptome ohne jegliche Blutungsbeschwerden“ zeigte ein signifikant häufigeres Auftreten ($p=0,006$) bei regelhaften LM (49,3 %) gegenüber der LMFD (34,9 %). Zusammengefasst treten Symptome jeglicher Art kommen signifikant häufiger im Rahmen eines regelhaften LM auf. Ausgenommen davon sind die PMB und die IMB. Letztere kommt, wie erwähnt, signifikant häufiger bei einem LMFD vor. Sie kann daher als charakteristisches Merkmal hinsichtlich der Abgrenzung eines LMFD von einem LM diskutiert werden. Dabei bleibt zu beachten, dass sie keine häufiges Beschwerdebilder eines LMFD (21,9 % der Patientinnen) darstellt und somit nur bei einem Teil der Betroffenen auftritt. Dennoch macht ihr Auftreten das Vorliegen eines LMFD wahrscheinlicher, als das eines regelhaften LM. Im Rahmen der Arbeit von Krichbaum klagten 42,2 % der LMS Patientinnen über Zusatzblutungen [79]. Auch hier ist wieder der Trend zu unterstreichen, wonach die LMFD aus klinischer Sicht zwischen den LM und LMS positioniert werden können.

Setzt man die Symptome in Relation zum schnellen Tumorwachstum kommt man zu dem Ergebnis, dass mehr LMFD Patientinnen Blutungsbeschwerden vorweisen, wenn kein schnelles Tumorwachstum vorliegt. Die HMB trat hier mit 62,16 % häufiger als bei den LMFD Patientinnen mit schnellem Tumorwachstum (25,48 %) auf. Im Gegensatz dazu stehen die „Tumorbezogenen Symptome ohne jegliche Blutungsbeschwerden“: 35,29 % der LMFD Patientinnen, bei denen ein schnelles Wachstum dokumentiert wurde, zeigten derartige Beschwerden. Innerhalb der Fälle ohne schnelles Wachstum waren es 34,21%. Da die schnell wachsenden Tumoren innerhalb der LMFD im Mittel größer waren als die LMFD ohne schnelles Wachstum, lassen sich Kompressionssymptome im Zusammenhang mit schnellem Tumorwachstum erklären.

Solitärtumor

Ein Solitärtumor beschreibt einen einzeln auftretenden Tumor ohne zusätzliche Myome in der Gebärmutter. Ein solches Erscheinungsbild traf auf 48,3 % der LMFD und auf 40,4 % der regelhaften LM zu. Das entspricht einem Unterschied von 7,9 %. Der Signifikanztests (Exakter Test nach Fischer) ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,110$) bezüglich des Auftretens eines Solitärtumors innerhalb der beiden Tumorentitäten. Dennoch lässt sich auch hier ein Trend erkennen, wonach LMFD häufiger als Solitärtumor auftreten als regelhafte LM. Dieser Trend wurde auch von Köller und Riechmann bestätigt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass 41,67 % der ZLM und 35,53 % der LM als solitär Tumor auftraten, wobei jedoch ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu den regelhaften LM vorlag [76]. Die LMS aus der Arbeit von Krichbaum waren in 54,25 % der Fälle solitäre Tumore [79]. Die LMFD lassen sich demnach auch hier zwischen den LM und den LMS einordnen.

Auffällige Sonografie

Die Sonografie ist eines der wichtigsten diagnostischen Mittel im Falle eines Gebärmuttertumors. Sie gehört zur Routinekontrolle beim Gynäkologen und bildet die erste bildgebende Methode bei Verdacht auf einen uterinen Tumor. Eine Sonografie wird dann als auffällig beschrieben, wenn sich Hinweise auf ein uterines Sarkom ergeben oder der Befund als unklar oder auffällig beschrieben wurde. Kriterien einer auffälligen Sonografie sind beispielweise unscharfe Begrenzungen des Myometriums mit bizarren Ausläufern, eine heterogene Echogenität des Tumors mit vermehrten echoreichen Arealen, fleckenförmige echoarme und echoleere Bereiche im gesamten Tumorgebiet mit unscharfen Begrenzungen der unterschiedlichen Echogenitäten, sowie das Angrenzen des Tumors an die Serosa und dessen Ruptur [56, 21, 125, 126].

Wie aus den Promotionen von Köller und Riechmann, Krichbaum und Bralo [76, 79, 20] hervorgeht, kann anhand einer Ultraschalluntersuchung relativ wahrscheinlich zwischen einem LM und einem LMS unterschieden werden. So wiesen über 80% der LMS Patientinnen des DKSM eine auffällige Sonografie auf [74], wohingegen es bei den insgesamt 830 ausgewerteten regelhaften LM in 9,8 % zu einem auffälligen Befund kam. Für die LMFD wurde eine auffällige Sonografie des Tumors in 40,2 % dokumentiert. Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied von $p=0,000$. Bei den LMFD sind somit eindeutig häufiger auffällige sonographische Befunde zu finden als bei den regelhafte LM, jedoch nicht so häufig wie bei den LMS (81 %) [74].

Obwohl die Ultraschalluntersuchung der Gebärmutter eindeutige Hinweise bezüglich der Dignität eines uterinen Tumors geben kann, reicht sie alleine nicht aus, um sicher zwischen den verschiedenen Entitäten unterscheiden zu können. Die Sonografie ist immer abhängig von den Kenntnissen und Fähigkeiten des/der behandelnden Arztes/Ärztin und der Begriff „auffällige Sonografie“ ist nicht eindeutig geklärt und subjektiv zu bewerten.

Versagen einer vorangegangenen Therapie

Im Rahmen eines Gebärmuttertumors kommt es abhängig von dessen Dignität zu verschiedenen medikamentösen oder interventionellen Therapien. Ein Beispiel ist die medikamentöse ESMYA Therapie. Sie dient der Behandlung von prämenopausalen Symptomen insbesondere von Blutungsstörungen uteriner LM. Kommt es nach Behandlung eines regelhaften LM zu Rezidiven oder sistiert das Myom unter einer ESMYA Therapie liegt die Vermutung einer präoperativ falsch gestellten Diagnose nahe. Die Medikamente wirken nicht auf alle uterinen Tumoren in gleicher Weise. So können LMS oder STUMP unter ESMYA Therapie weiterwachsen [72]. Kommt es nach einer Tumorextirpation unter der Indikation „Leiomyom“ zu Rezidiven, ist dies ein Hinweis auf ein malignes Geschehen, welches neben den LMS auch im Rahmen eines anamnestischen LMFD auftreten kann [72]. Dementsprechend kann das Versagen einer vorangegangenen Therapie, ob medikamentös oder operativ, den Verdacht auf ein präoperativ fälschlich als LM diagnostiziertes LMS oder LMFD lenken. Anhand der Berechnungen konnte allerdings kein signifikanter Unterschied ($p=1,000$) bezüglich dieser Variabel zwischen den LM und den LMFD ermittelt werden. Grund hierfür kann auch die insgesamt geringe Anzahl an geprüften Fällen sein. Bei einer Gesamtheit von 30 Fällen (4 LMFD und 26 LM) war das Versagen bisheriger Therapien in beiden Tumorgruppen relativ gering.

6.2 Anwendung des LMS-Scores

Der LMS-Score wurde im Rahmen der Forschungsarbeiten des DKSM entwickelt, um präoperativ zwischen einem regelhaften LM und einem LMS unterscheiden zu können. Er ergibt sich aus einer gemeinsamen Berechnung der oben aufgeführten Variablen. Der LMS-Score soll dem/der behandelnden Arzt/Ärztin ein Werkzeug in die Hand geben, einen uterinen Tumor adäquat zu therapieren und die prognostisch ungünstige Tumorverletzung und die damit verbundene Tumorzellverschleppung maligner Tumore zu verhindern. Der LMS-Score hat eine starke Aussagekraft bezüglich der Diskriminierung zwischen einem LM und einem

LMS. Bei einem Wert von >1 gilt das Vorliegen eine LMS als sehr wahrscheinlich. Ein Wert von kleiner -3 spricht für ein regelhaftes LM [74].

Im Rahmen dieser Promotion ergab sich für die Gesamtheit der regelhaften LM ein mittlerer pLMS von $-3,68$. Die LMFD erreichten im Mittel einen pLMS von $-1,49$. Es liegt somit ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,000$) vor. Da es allerdings zu Überschneidungen der Werte kommt, ist der erzielte pLMS immer mit Vorsicht zu betrachten und sollte eher als Hinweis auf ein mögliches malignes Geschehen gedeutet werden, anstatt als Mittel zur eindeutigen Diagnosestellung eines LMFD. Mit einem Wert von $-7,85$ lag das Minimum der LMFD eindeutig unter -3 Punkten. Der maximale pLMS der LMFD belief sich auf $4,17$ und lag somit im Bereich der LMS. Der Grund für diese Überschneidungen liegt darin, dass sich die LMFD nicht in allen 12 Variablen des LMS-Scores signifikant unterschieden. Bei insgesamt vier Variablen lag kein signifikanter Unterschied zu den LM vor. Diese sind Alter, Solitär tumor, PMB und Versagen vorangegangener Therapien.

Mit einem durchschnittlichem pLMS von $-1,49$ liegen die LMFD allerdings wie angenommen im Intervall zwischen den gesetzten Cut-Offs von -3 und $+1$. Dies spiegelt wider, dass die LMFD klinisch zwischen den LM und den LMS stehen.

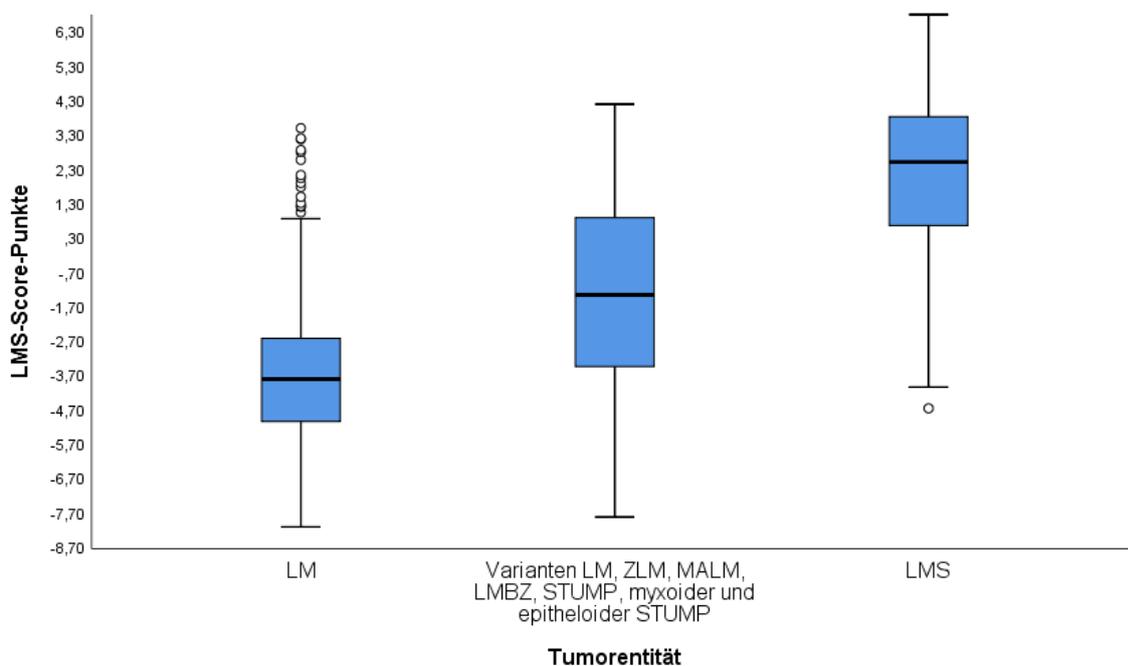


Abbildung 11: Mittelwerte der LMS-Score-Werte (pLMS) für regelhafte Leiomyome (LM), Leiomyome mit fraglicher Dignität und Leiomyosarkome (LMS)

Bei einem pLMS, der das Vorliegen eines LMFD wahrscheinlich macht, kann weiterführende Diagnostik hilfreich sein, um das Sarkom- bzw. LMFD-Risiko weiter zu ermitteln. Jene

Diagnostik könnte bspw. eine LDH-Messung, ein Differentialblutbild mit NLR und LMR, eine Farbdopplersonographie mit Resistenzindex sowie ggf. eine Tumorpunktion über die Zervix beinhalten. Uterine Sarkome sind im Tumorzentrum gut durchblutet, wohingegen gutartige Myome vorrangig in der Peripherie versorgt werden. Ein RI von $<0,4$ spricht für das Vorliegen eines LMS [71]. Das Ergebnis einer Tumorpunktion muss mit Vorsicht betrachtet werden, da nur ein kleiner Bereich des Tumors untersucht werden kann. Im Rahmen eines LMFD kommt es im Tumor zu sogenannten „HOT-Spots“ an Nekrosen und Mitosen, welche die Diagnose eines LMFD maßgeblich bestimmen. Eine negative Tumorpunktion schließt somit das Vorliegen eines LMFD oder eines LMS nicht aus [70, 71].

6.3 Ergänzende Charakterisierung

Weitere messbare Faktoren dienen in der Regel nicht der präoperativen Diagnosestellung eines LMFD, sondern engen die Diagnose erst postoperativ ein. Sie können somit praktisch nur postoperativ zur Diskriminierung eines atypischen LM oder STUMP von einem LMS herangezogen werden.

Mitosezahl

Die Mitosezahl kann im Rahmen eines LMFD zwar erhöht sein, überschreitet im Mittel jedoch nicht die 10 M/10 HPF, was typisch für ein LMS wäre [71]. Abhängig von der Tumorentität können z.B. beim MALM oder beim STUMP vereinzelt höhere MI vorhanden sein. Bei der Bewertung des MI sollten jedoch immer die Ausprägungen von TCN und Atypien beachtet werden, um die Abgrenzung zum LMS zu ermöglichen.

Ki-67-Index

Der Proliferationsmarker Ki-67 liegt bei einem LMS bei rund 25%. Bei einem regelhaften LM kann er kaum bestimmt werden [71]. Mit einem Mittelwert des Ki-67 von 11,13 % ordnen sich die LMFD dazwischen ein.

Hormonrezeptoren

Die Hormonrezeptoren waren in den meisten ausgewerteten LMFD positiv. Insbesondere die PGR werden stark von den Tumoren exprimiert. Die Expression dieser Rezeptoren ist bei einem LMS sowohl deutlich seltener als auch niedriger [71].

Rezidiv- und Metastasierungsverhalten

Bei 33 der 118 LMFD Patientinnen kam es nach operativer Ersttherapie zu Rezidiven. Insgesamt 32 Frauen zeigten Lokalrezidive (mit oder ohne Fernmetastasierung). Diese traten insbesondere im Becken (intra- und retroperitoneal) sowie abdominal auf und erfolgten in den meisten Fällen (n=28) nach einer inadäquaten Operation. Im Rahmen einer Tumorverletzung, bspw. durch den Einsatz eines Morcellators, streuen die Tumorzellen praktisch ausschließlich in das Becken und in die Bauchhöhle [11]. Fernmetastasen treten daher seltener auf. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese Beobachtung. Mit einer Gesamtheit von zehn Fällen traten deutlich weniger Fernmetastasen als Lokalrezidive auf. Ihr Vorliegen ist aber ein Hinweis darauf, dass inadäquate Operationen auch zu einer systemischen Tumorzellausbreitung führen können.

Auffällig ist, dass es bei fünf Patientinnen trotz adäquater Operationsmetechnik zu Rezidiven kam. Auch zu dieser Problematik sind die Angaben in der Literatur spärlich. Im Rahmen einer Studie von 2013, die u.a. den Verlauf atypischer LM nach Erstoperation untersuchte, kam es bei einer von 34 Patientinnen, die eine adäquate THE erhielten, zu einem Rezidiv im Retroperitoneum [5]. Die Fähigkeit der LMFD auch nach adäquater Therapie zu rezidivieren unterstreicht die malignen Eigenschaften dieser Tumoren sowie ihre Vorläuferfunktion zum LMS. Die Ergebnisse wonach 32,18 % der inadäquat und 17,24 % der adäquate operierten Fälle rezidierten, unterstützen die bisherigen Beobachtungen in der Literatur, dass sich das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko der LMFD im Verlauf einer inadäquaten OP wesentlich erhöht [70, 97, 32, 69, 50]. Eine retrospektive Kohorten Studie von 2007 zeigte zusätzlich ein steigendes Rezidivrisiko in den Jahren nach einer laparoskopischen ME. So lag das Rezidivrisiko laut Studie im ersten Jahr bei 11,7 %, im 5. Jahr bei 52,9 % und im 8. Jahr bei 84,4 % [149, 64]. Ein Vergleich zu adäquat operierten LMFD erfolgte in dieser Studie nicht.

Des Weiteren fiel in der Auswertung auf, dass Rezidive auch nach einem längeren als bisher angenommenen Zeitraum auftreten können. Bisher wurde in der Literatur beschrieben, dass STUMP bis zu 108 Monate nach Erstoperation rezidivieren können [63]. Die Ergebnisse dieser Arbeit dokumentierten allerdings Rezidive die bis zu 140 Monate nach operativer Ersttherapie erstmalig auftraten.

Von entscheidender Bedeutung ist, dass ein großer Anteil der Rezidive in Form eines LMS mit konsekutiver deutlicher Prognoseverschlechterung auftritt. Die STUMP rezidierten in 32,72 % der Fälle, davon 72,22 % als LMS. Eine Studie aus 2018 zeigte ähnliche Ergebnisse,

wobei 19 % der STUMP rezidierten und 75 % davon als LMS [10]. Laut Literatur liegt das generelle Rezidivrisiko der STUMP zwischen 7,7 – 26,7 % [135, 52, 63, 109]. In 42 % treten sie nach bisherigen Angaben des DKSM wieder als STUMP auf [69]. Die Ergebnisse aus dieser Arbeit und der Studie von 2018 lassen jedoch vermuten, dass die STUMP generell häufiger und auch öfter als LMS rezidivieren als bisher angenommen und eine Rezidivierung/Metastasierung auch trotz adäquater operativer Versorgung erfolgen kann.

Auch die Varianten des LM (ZLM, MALM, LMBK) rezidierten häufiger als bisher angenommen. Bisher waren dem DKSM nur Einzelfälle bekannt, wonach die genannten Varianten rezidierten/metastasierten [69]. Die Auswertungen dieser Arbeit zeigten Rezidive in sieben der 26 MALM und sechs der 23 ZLM Fälle. Auch die LMBK, von denen man bisher ausging, dass sie weder lokal rezidivieren noch metastasieren [70, 69], zeigten in zwei von 13 Fällen Rezidive. Jedoch traten diese ausschließlich nach inadäquater Operation auf. Lediglich bei einem ZLM trat ein Rezidiv nach adäquater Therapie auf.

Generell sind die Angaben in der Literatur bezüglich des Rezidiv- und Metastasierungsverhalten der LMFD begrenzt. Auch Daten hinsichtlich der Rezidiv- bzw. Metastasenlokalisation wurden bisher noch nicht umfassend untersucht, wodurch ein Vergleich mit Angaben aus der Literatur schwierig ist.

Zu beachten bleibt, dass eine mögliche Überinterpretation des Rezidiv- und Metastasierungsverhaltens nicht ausgeschlossen werden kann. Einige Fälle wurden dem DKSM erst durch die Diagnosestellung eines Rezidivs bekannt. Die generelle Frage, ob und auf welche Art die LMFD rezidivieren, bleibt davon allerdings unberührt.

7 Einzelfallvorstellung

Fall: STUMP

Eine zum Operationszeitpunkt prämenopausale 53-jährige Patientin klagte über bestehende IMB. Die gynäkologische Untersuchung ergab ein größtenprogredientes, solitäres Fundusmyom mit auffälliger Sonografie, welche durch den Wechsel von hypo- und hyperechogenen Zonen, sowie bizarren Grenzen zwischen den unterschiedlichen Echogenitäten imponierte.

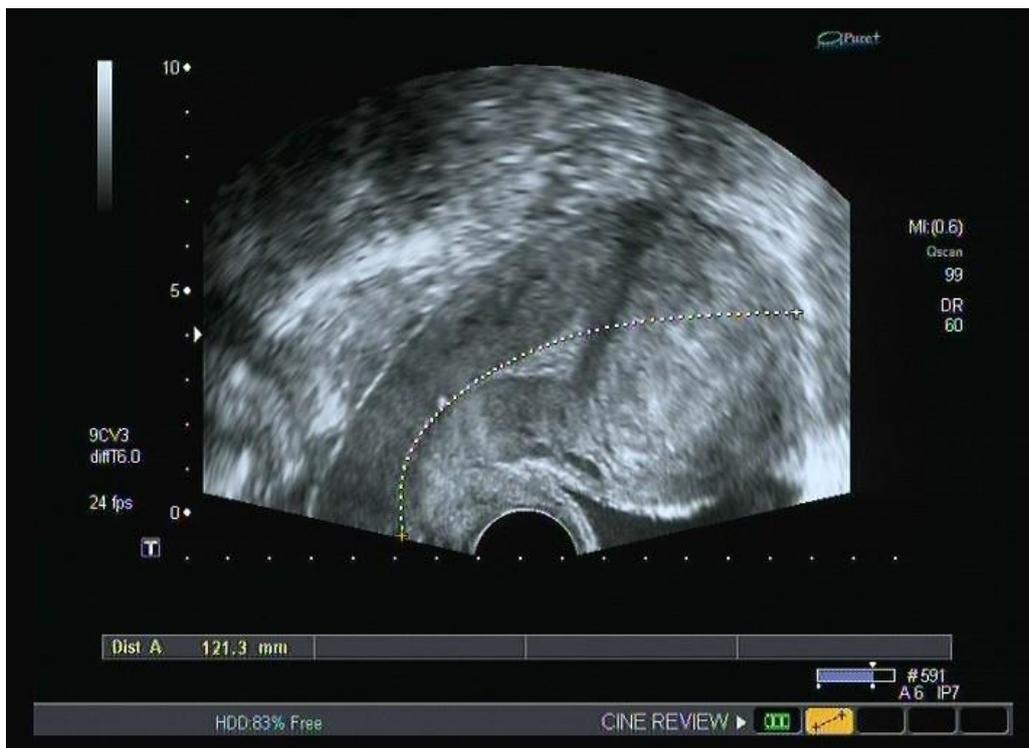


Bild 1: Auffällige Sonografie des Fundusmyoms

In der präoperativen Sonografie wurde ein vergrößerter Uterus mit einem c.a. 6 cm großen transmuralen Myom beschrieben. Das Myometrium stellte sich scharf begrenzt und, wie auch das Cavum, ansonsten unauffällig dar. Die Dopplersonografie ergab keine pathologische Vaskularisierung. Der RI lag bei 0,58.



Bild 2: Unauffällige Farbdopplersonografie des Fundusmyoms

Während der durchgeführten TLH stellte sich der Uterus, durch das Myom bedingt, als deutlich vergrößert mit glatter Oberfläche dar. Die weiteren intraoperativen Befunde waren regelhaft. Die OP verlief komplikationslos und ohne Tumor- oder Uterusverletzungen.



Bild 3: Intraoperativer Befund des Fundusmyoms

Das pathologisch-anatomische Gutachten ergab einen unverletzten Uterus mit einem 5,2 cm großem Knoten. Dieser wies makroskopisch zentrale Nekrosen auf. In der Mikroskopie konnten dezente Infiltrationen in das umliegende Myometrium, sowie ebenfalls nekrotische Areale bestimmt werden. Diese wurden als fragliche TCN beschrieben. Es fanden sich weder nukleäre Atypien, Mitosen noch sichere TCN. Die Kriterien für ein regelhaftes LM oder für ein uterines Sarkom wurden in diesem Falle nicht erfüllt. Der pathologisch-anatomische Befund ergab abschließend einen STUMP basierend auf den vorhanden fraglichen TCN in Abwesenheit von Atypien und Mitosen.

Da es laut aktueller Literatur im Rahmen eines STUMP zu Rezidiven kommen kann [70, 135, 52, 63, 109], wurde eine regelhafte klinisch-symptomorientierte onkologische Nachsorge empfohlen.

Diskussion der Falldarstellung

Der sich aus den oben genannten Angaben errechnete pLMS beträgt 2,68. Bei einem Score von >1 gilt das Vorliegen eines LMS als wahrscheinlich [74]. Aus vorliegender Promotion geht hervor, dass die LMFD im Mittel einen Wert von -1,49 erzielen. Allerdings können sie auch einen deutlich höheren pLMS aufweisen. Aufgrund der Überschneidungen der möglichen LMS-Score-Werte der LMFD und der LMS kann eine eindeutige Aussage über die Entität des Tumors präoperativ nicht getroffen werden. Aus den Berechnungen des DKSM geht hervor, dass regelhafte LM bei einem pLMS von 2,68 in nur 0,33 % der Fälle vorkommen. Dagegen weisen 56,8 % aller LMS einen derartigen auf [69]. Die Wahrscheinlichkeit eines regelhaften LM war somit sehr gering. Ein LMS kann nicht ausgeschlossen werden, stellt aber nicht die einzig mögliche Diagnose dar. Da sich die Therapieempfehlung eines LMFD nicht von dem eines LMS unterscheidet und beide mittels THE ohne Tumor- oder Uterusverletzung versorgt werden sollten, ist eine präoperative Diskriminierung zwischen einem LMFD und einem LMS nicht zwingend notwendig. Allerdings sollte das Sarkom-Risiko insbesondere im Falle eines ausdrücklichen Wunsches zum Erhalt des Uterus durch weiterführende Diagnostik näher bestimmt werden.

Die Patientin wurde mit einem STUMP und einem pLMS von 2,68 mittels TLH ohne Tumor- und Uterusverletzung adäquat therapiert. Hätte von Patientinnen Seite aus der Wunsch nach einer Gebärmuttererhaltenden Operation bestanden, so wäre präoperativ eine weiterführende Diagnostik sinnvoll gewesen.

8 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Promotion wurde im Rahmen eines Forschungsauftrags des Deutschen klinischen Kompetenzzentrums für genitale Sarkome und Mischtumore (DKSM) als Bestandteil der Forschungsarbeiten an genitalen Sarkomen und Mischtumoren der Promotions- und Forschungsgruppe genitaler Sarkome (PFGS) des DKSM an der Universitätsmedizin Greifswald verfasst.

Uterine Myome stellen ein sehr häufiges Krankheitsbild der Frauen in Deutschland dar. Zwischen den sicher gutartigen Leiomyomen (LM) und den malignen Leiomyosarkomen (LMS) stehen die Varianten der LM - zellreiches Leiomyom (ZLM), mitotisch aktives Leiomyom (MALM), Leiomyom mit bizarren Kernen (LMBK) - und die STUMP (Leiomyom mit unsicherem malignem Potenzial). Letztgenannte können zum Teil maligne Eigenschaften aufweisen ohne die Kriterien eines malignen Tumors vollständig zu erfüllen. So können sich insbesondere nach inadäquater operativer Therapie Rezidiven und/oder Metastasen entwickeln. Im Rahmen dieser Promotion wurden die Varianten der LM und die STUMP in einer Gruppe als „Leiomyome mit fraglicher Dignität“ (LMFD) zusammengefasst.

LM und die LMFD sind durch ähnliche Eigenschaften präoperativ nur schwer voneinander zu unterscheiden. Die für LM gegenwärtig vorrangig angewendete laparoskopische operative Therapie mit Morcellement ist regelhaft mit einer Tumorzellverschleppung in das Abdomen verbunden. Diese führt bei den LMFD nicht selten zu einer konsekutiven lokoregionären Rezidivierung oder Metastasierung mit deutlicher Prognoseverschlechterung. Die Anzahl der unter der Diagnose eines regelhaften LM inadäquat operierten LMFD ist sehr hoch. Eine präoperative Diskriminierung der LMFD von den regelhaften LM ist daher klinisch relevant und wurde im Rahmen dieser Promotion überprüft.

Als Mittel zur präoperativen Diskriminierung wurde der 2019 veröffentlichte Leiomyosarkom-Score (LMS-Score) herangezogen. Er wurde ebenfalls im Rahmen der Forschungsarbeiten des DKSM entwickelt und dient der präoperativen Diskriminierung von regelhaften LM und LMS. Im Rahmen dieser Promotion wurde geprüft, ob der LMS-Score ebenfalls eine statistisch signifikante Diskriminierung zu den LMFD zulässt. Der LMS-Score umfasst 12 Variablen und wird schließlich anhand eines individuellen Punktwertes angegeben. Insgesamt wurden 118 LMFD mit 830 regelhaften LM verglichen. Die nachfolgenden Variablen wurden anhand einer Excel Tabelle erhoben, kodiert und mittels SPSS statistisch analysiert.

- Alter
- Postmenopausestatus
- Tumor Diameter
- Schnelles Wachstum
- Intermenstruelle Blutungen
- Hypermenorrhö
- Dysmenorrhö
- Postmenopausale Blutungen
- Symptome (Unterbauchschmerzen, Druckgefühl, Pollakisurie)
- Solitär tumor
- Auffällige Sonografie
- Versagen vorangegangener Therapien

Die statistischen Untersuchungen erfolgten mittels t-Test für unabhängige Mittelwerte sowie mittels Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Die Unterschiede wurden als signifikant bewertet, wenn $p < 0,05$ war. Neben den 12 Variablen wurden zusätzlich der Mitoseindex, der Ki-67-Wert, der MIB-1, die Hormonrezeptoren und das Rezidiv- und Metastasierungsverhalten zur weiteren Charakterisierung ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Sarkom-Score-Wert der LMFD (-1,49) und der regelhaften LM (-3,68).

Variablen mit signifikanten Unterschieden waren: auffällige Sonografie (LM 9,8 %; LMFD 40,2 %), schnelles Wachstum (LM 19,9 %; LMFD 57,3 %), Tumordurchmesser (LM bei 5,4 cm; LMFD 8,0 cm), IMB (LM 10,9 %; LMFD 21,9 %), Postmenopause (LM 4,1 %; LMFD 10,2 %), HMB (LM 60,2 %; LMFD 41 %), Dysmenorrhö (LM 37,8 %; LMFD 19,2 %) und andere Symptome ohne Blutungsbeschwerden (LM 49,3 %; LMFD 34,9 %).

Variablen ohne signifikante Unterschiede waren: mittleres Alter (LM 43,4 Jahre; LMFD 43,7 Jahre), PMB (LM 17,1 %; LMFD 8,3 %), Versagen vorangegangener Therapien (LM 4,1 %; LMFD 3,4 %) und Solitär tumor (LM 40,4 %; LMFD 48,3 %).

Insgesamt wurde deutlich, dass LMFD häufiger als identischer Tumor aber auch öfter als LMS rezidivieren, als bislang in der Literatur beschrieben. Insgesamt kam es bei 33 der 118 LMFD Patientinnen zu Rezidiven. Davon erhielten 28 primär eine inadäquate Operation. In 5 Fällen kam es auch nach adäquater Therapie zu Rezidiven.

Die Ergebnisse legen weiterhin nahe, dass es sich bei den LMFD, wie schon länger vermutet, um Vorläufer eines LMS handelt. Die Daten zum Mitoseindex, Ki-67, MIB-1 und zum Hormonrezeptorstatus unterstreichen diese Annahme.

Tatsächlich stehen LMFD auch klinisch und prognostisch zwischen den typischen LM und den LMS. Da die Übergänge zwischen den Entitäten jedoch fließend sind und sich dies auch in Überschneidungen der LMS-Score-Werte widerspiegelt, ist eine alleinige präoperative Diskriminierung anhand von Einzelsymptomen und des LMS-Scores nicht eindeutig möglich. Dennoch kann der LMS-Score den Verdacht auf ein LMFD lenken und sollte bei Bedarf durch entsprechende weiterführende Diagnostik ergänzt werden. Die Therapie der Wahl, bei Verdacht auf eine Variante des LM oder eines STUMP, ist daher analog zum LMS die totale Hysterektomie ohne Tumor- bzw. Uterusverletzung.

9 Literaturverzeichnis

1. Albrecht A, Egarter C, Giuliani A, Hartmann B, Huber J, Kautzky-Willer A, u. a. Uterus myomatosus und frauengesundheit - Konsensuspapier und drug statement. J für Gynäkologische Endokrinol. 2012;22:36–42.
2. Amant F, Huys E, Geurts-Moespot A, Lindeque BG, Vergote I, Sweep F, u. a. Ethnic variations in uterine leiomyoma biology are not caused by differences in myometrial estrogen receptor alpha levels. J Soc Gynecol Investig. 2003;10:105–9.
3. Amant F, Moerman P & Vergote I. Report of an unusual problematic uterine smooth muscle neoplasm, emphasizing the prognostic importance of coagulative tumor cell necrosis. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 1210–1212.
4. American College of Obstetricians Gynecologists, ACOG practice bulletin. Obstet Gynecol, 2008. 112: p. 387-400.
5. Amy Ly, MD, Anne M. Mills, MD, Jesse K. McKenney, MD, et al. Atypical Leiomyoma of the Uterus: A clinicopathologic study of 51 cases. Am J Surg Pathol 2013; 37:643-649.
6. Atkins KA, Arronte N, Darus CJ, Rice LW. The Use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. Am J Surg Pathol 2008; 32: 98-102.
7. AWMF. Awmf. Indication and technics of hysterectomy for benigne diseases. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AWMF Registry No. 015/077, March 2015). [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-070.html>.
8. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? Epidemiology. 2003;14:247–50.
9. Baird, DD, Dunson, D. B., Hill, M. C., Cousins, D., und Schectman, J. M., High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol, 2003. 188(1): p. 100-7.
10. Basaran, D, MD, et al. The clinicopathological study of 21 cases with uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: Centralized review can purify the diagnosis. Int J Gynecol Cancer 2018; 28:233-240.
11. Beckmann M, Juhasz- Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P, u. a. Exstirpierende Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen – Uterussarkomrisiko und Problematik der Morcellation: Positionspapier der DGGG Surgical Methods for

- the Treatment of Uterine Fibroids – Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation. Bd. 75, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York. 2015. S. 1-17.
12. Beckmann MW, Juhasz-Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P, u. a. Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids - Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75:148–64.
 13. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1994;18:535–58. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8179071>.
 14. Berretta R, Rolla M, Merisio C, Goirdano G, Nardelli GB. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a three-case report. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 18: 1108 – 1131.
 15. BfArM. Ulipristalacetat: Vorläufiges Ruhen der Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung von Gebärmuttertumoren. BfArM, Stand März 2020.
 16. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Höfler, G., Kreipe, H. H., und Moch, H., *Pathologie*. 5. ed. 2012, München: Elsevier GmbH. 1092.
 17. Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Mayerhofer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors. *Fertil Steril* 2004; 81: 1062-1066.
 18. Boosz, A. S., Reimer, P., Matzko, M., Romer, T., und Muller, A., The conservative and interventional treatment of fibroids. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111(51-52): p. 877-83.
 19. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: A national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:319.e1-319e20.
 20. Bralo H., Prospektive klinische, paraklinische und sonographische Charakterisierung von 109 uterinen Leiomyomen zur Validierung eines präoperativen Leiomyosarkom-Scores im Rahmen eines Forschungsprojekts zur Diskriminierung von Leiomyomen und Leiomyosarkomen. *Med. Diss. Univ. Greifswald 2020 (in Arbeit)*
 21. Brölmann H, Tanos V, Grimbizis G, Ind T, Philips K, van den Bosch T et al (2015) Options on fibroid morcellation: a literature review. *Gynecol Surg* 12:3-15.
 22. Bulun, S. E., Uterine fibroids. *N Engl J Med*, 2013. 369(14): p. 1344-55.
 23. Burch DM, Tavassoli FA. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. *Histopathology* 2011; 59:1144-1155.

24. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981;36:433–45.
25. Catherino, W. H., Parrott, E., und Segars, J., Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop. *Fertil Steril*, 2011. 95(1): p. 9-12.
26. Chen L, Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 326-332.
27. Chen X, Zhang X, Zhang S, Lü B. Angioleiomyomas in the bilateral broad ligaments. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29: 39-43.
28. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol*. 1999;94:395–8.
29. Cho H yon, Kim K, Kim YB, No JH. Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;42:313–8.
30. Cho KR, Woodruff JD, Epstein JI. Leiomyoma of the uterus with multiple extrauterine smooth muscle tumors: a case report suggesting multifocal origin. *Hum Pathol* 1989; 20: 80-83.
31. Christacos NC, Quade BJ, Dal Cin P, Morton CC. Uterine leiomyomata with deletions of 1p represent a distinct cytogenetic subgroup associated with unusual histologic features. *Genes Chromosom Cancer*. 2006;45:304–12.
32. Clement PB, Young RH. Atlas of gynaecologic surgical pathology. 3rd ed, Elsevier Saunders 2014.
33. Cobellis L, Pecori E, Rigatti F, Scaffa C, Rotondi M, Messalli EM. A rare case of female pelvic mass: angioleiomyoma of the broad ligament. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28: 418-420.
34. Cornfeld D, Israel G, Martel M, Weinreb J, Schwartz P, McCarthy S. MRI appearance of mesenchymal tumors of the uterus. *Eur J Radiol*. 2010;74:241–9.
35. Croce S, Young RH, Oliva E. Uterine leiomyomas with bizarre nuclei: a clinicopathologic study of 59 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:1330-1309.
36. Crum, Christopher P., Nucci, Marisa R., und Lee, Kenneth R., Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. 2nd ed. 2011, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. xiv, 1202.
37. D'Ángelo E, Quade BJ, Prat J. Uterine smooth muscle tumors. In: Mutter GL, Prat J. (eds). *Pathology of the female reproductive tract*. 3rd ed. Elsevier 2014; 402-424.

38. Day Baird D, Garrett TA, Laughlin SK, Davis B, Semelka RC, Peddada SD. Short-term change in growth of uterine leiomyoma: Tumor growth spurts. *Fertil Steril*. 2011;95:242–6.
39. Dennis K, Lehr A: Charakterisierung von Leiomyomen und deren Varianten sowie atypischen glattmuskulären Tumoren und uterinen Sarkomen anhand von 4040 Leiomyom Operationen im Rahmen des Forschungsprojekts „Charakterisierung von Leiomyomen und uterinen Sarkomen“ zur Erstellung eines Sarkom-Risiko Scores für den klinischen Alltag. Unv. Diss., Universität Greifswald, 2016.
40. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. Uterine Sarkome. Leitlinienprogramm, AWMF-Registrierungsnummer 015-074, Leitlinienklasse S2k [Internet]. 2015;1–71. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-074l_S2k_Uterine_Sarkome2015-08.pdf.
41. Downes KA, Hart WR. Uterine bizarre ('symplastic') leiomyomas: Morphology and behavior. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1261-1270.
42. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, Arduini D. Can Gray-Scale and Color Doppler Sonography Differentiate between Uterine Leiomyosarcoma and Leiomyoma? *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 449-457.
43. Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J RA. III. Gutartige und bösartige Erkrankungen, Kapitel 35: Uterus: Uterus myomatosus. In: *Frauenheilkunde Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik*, 3 Auflage, Urban und Fischer. 2006. S. 770–82.
44. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: A review. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1037–54.
45. Fraser IS, Critchley HOD, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*. 2011;29:383–90.
46. Fukunishi H, Funaki K, Ikuma K, Kaji Y, Sugimura K, Kitazawa R, u. a. Unsuspected uterine leiomyosarcoma: magnetic resonance imaging findings before and after focused ultrasound surgery. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2007;17:724–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300682>.
47. Geynisman J, Pagan C, Pirog E, Holcomb K. Cotyledonoid dissecting leiomyoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125: 284.

48. Goldberg J, Burd I, Price F V., Worthington-Kirsch R. Leiomyosarcoma in a premenopausal patient after uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1733–5.
49. Griffin, Y., Sudigali, V., und Jacques, A., Radiology of benign disorders of menstruation. *Semin Ultrasound CT MR*, 2010. 31(5): p. 414-32.
50. Guan R, Zheng W, Xu M. A retrospective analysis of the clinicopathologic characteristics of uterine cellular leiomyomas in China. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 118: 52-55.
51. Guntupalli SR, Anderson ML, Milam MR, Bodurka D, Ramirez PT. Clinical outcomes of smooth muscle tumors of uncertain malignant potential. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 94-95.
52. Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, Milam MR, Bodurka DC, Malpica A. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 11: 324-326.
53. Gupta, S., Jose, J., und Manyonda, I., Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008. 22(4): p. 615-26.
54. Hachisuga, T, Hashimoto H, Enjoji M. Angioleiomyoma. A clinicopathologic reappraisal of 562 cases. *Cancer* 1984; 54: 126-130.
55. Hakverdi S, Dolapçioğlu K, Güngören A, Yaldiz M, Hakverdi AU. Multiple uterine angioleiomyomas mimicking an ovarian neoplasm: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30: 592-594.
56. Halaska MJ, Haidopoulos D, Guyon F, Morice P, Zapardiel I, Kesic V (2017) European society of gynecological oncology statement on fibroid and uterine morcellation, *Int J Gynecol Cancer* 27:189-192.
57. Handler M, Rezai F, Fless KG, Litinski M, Yodice PC. Uterine angioleiomyoma complicated by consumptive coagulopathy. *Gynecol Oncol Case Rep* 2012; 2: 89-91.
58. Hendrickson MR, Tavassoli FA, Kempson RL. Mesenchymal tumours and related lesions. In Tavassoli FA & Devilee P (eds.). *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.* Lyon: IARC Press 2003; 236- 243.
59. Hodge JC, Morton CC. Genetic heterogeneity among uterine leiomyomata: Insights into malignant progression. *Hum Mol Genet.* 2007;16:7–13.

60. Hodge JC, Pearce KE, Clayton AC, Taran FA, Stewart EA. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:572.e1-7.
61. Ichimura T, Kawamura N, Ito F, Shibata S, Minakuchi K, Tsujimura A, u. a. Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens. *Fertil Steril.* 1998;70:967–71.
62. Ip PP, Cheung AN, Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 992-1005.
63. Ip PP, Cheung AN. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 691-704.
64. Jin C, Hu Y, Chen XC, et al. Laparoscopic versus open myomectomy—a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:14–21.
65. Jones, Howard W. und Rock, John A., Te Linde's operative gynecology. 11th edition /ed. 2015, Philadelphia: Wolters Kluwer. xx, p.1388.
66. Kamra HT, Dantkale SS, Birla K, Sakinlawar PW, Narkhede RR. Myxoid leiomyoma of cervix. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2956- 2957.
67. Katenkamp D, Kosmehl H, Langbein L. Angiomyoma. Eine pathologo-anatomische Analyse von 229 Fällen. *Zentralbl Allg Pathol* 1988; 134: 423- 433.
68. Kim NR, Park CY, Cho HY. Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus with intravascular luminal growth: a case study. *Korean J Pathol* 2013; 47: 477- 480.
69. Köhler G, Dennis K, Evert K, Evert M, Hesse J, Hegenscheid K, u. a. Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren an der Universitätsmedizin Greifswald (DKSM) und Kooperationspartner VAAO Deutschland und FK Frankfurt/Sachsenhausen. In: Datenbank und Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome 2019 <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/gyn/forschung/dksm/>.
70. Köhler G, Evert K, Zygmunt M, Evert M. Glattmuskuläre Tumoren – Varianten des Leiomyoms (Angio- u. Lipoleiomyom, kotyledonoides u. zellreiches Leiomyom, Leiomyom mit bizarren Kernen, mitotisch aktives, epitheloides u. myxoides Leiomyom), glattmuskuläre Tumoren mit unsicherem malignem Potential. In: Köhler G, Evert M, Evert K, Zygmunt M Sarkome des weiblichen Genitale, Bd 1

- Glattmuskuläre und stromale Tumoren, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston. 2015. S. 1–114.
71. Köhler G, Evert M, Evert K, Zygmunt M. Glattmuskuläre Tumoren – Leiomyosarkome. In: Sarkome des weiblichen Genitale, Bd 1 Glattmuskuläre und stromale Tumoren, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston. 2015. S. 115–225.
 72. Köhler G, Evert M, Zygmunt M. Diagnostik und Differenzialdiagnose der uterinen Sarkome und Mischtumoren Teil 1. *Frauenarzt*. 2010;51:412–4.
 73. Köhler G, Kaderali L, Evert M, Zygmunt M. Preventing of inadequate sarcoma operations. In: Köhler G, Evert M, Evert K, Zygmunt M *Sarcoma of the female genitalia Vol 1: Smooth muscle and stromal tumors and prevention of inadequate sarcoma surgery*, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston. 2017. S. 373–421.
 74. Köhler G, Vollmer M, Nath N, Hessler P, Dennis K, Lehr A, Köller M, Riechmann C, et al. Benign uterine mass – discrimination from leiomyosarcoma by a preoperative risk score: a multicenter cohort study. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2019.
 75. Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008;111:74–81. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657852>.
 76. Köller M, Riechmann C: Prospektive klinische, paraklinische und sonographische Charakterisierung von 521 vermuteten Leiomyomen aus einem stationären Bereich im Rahmen des Forschungsprojekts „Charakterisierung von Leiomyomen und uterinen Sarkomen“ zur Erstellung eines Sarkom-Risiko Scores. Unv. Diss., Universität Greifswald, 2017.
 77. König K, Römer T, Thauer HM, Tinneberg H-R. Medikamentöse Behandlung des Uterus myomatosus mit Ulipristalacetat. *Frauenarzt*. 2013;54:974–6.
 78. Koshy AK, Chaturvedula L, Habeebullah S, Basu D. Angiomyoma of the uterus: case report and review of literature. *Gynecol Surg* 2008, 5: 169-171.
 79. Krichbaum J: Charakterisierung von 303 Leiomyomen aus ambulant operativen gynäkologischen Einrichtungen im Rahmen des Forschungsprojekts „Charakterisierung von Leiomyomen und uterinen Sarkomen“ zur Erstellung eines Sarkom-Risiko-Scores und Errechnung der Prävalenz uteriner Sarkome anhand von 16132 Myomoperationen des VAAO. Unv. Diss., Universität Greifswald, 2019.

80. Kühnast M. Epidemiologie, Klinik, Primärtherapie und pathologisch-anatomische Befunde von endometrialen Stromasarkomen sowie von undifferenzierten uterinen Sarkomen. Med. Diss, Greifswald 2017.
81. Kurjak A, Zalud I. The characterization of uterine tumors by transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obs Gynecol I.* 1991;1:50–2.
82. Lee HJ, Norwitz ER, Shaw J. Contemporary Management of Fibroid in Pregnancy. *Rev Obs Gynecol.* 2010;3:20–7.
83. Lin KC, Sheu BC, Huang SC. Lipoleiomyoma of the uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67: 47-49.
84. Lissoni A, Cormio G, Bonazzi C, Perego P, Lomonocio S, Gabriele A, Bratina G. Fertility sparing surgery in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 348-350.
85. Lousse JC, Jourct M, Marbaix E, Fellah L, Squifflet J, Donne J. Suspicious myometrial mass on ultrasonography and MRI does not necessarily mean a sarcoma on histology. *Gynecol Surg* 2010; 7: 263-265.
86. Lumsden M a, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12:177–95. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071875>.
87. Ly A, McKenney JK, Longacre TA et al. Atypical leiomyoma of the uterus: a clinicopathologic study of 46 cases [abstract]. *Mod Pathol* 2009; 22: 225A.
88. Marshall, L. M., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Goldman, M. B., Manson, J. E., Colditz, G. A., Willett, W. C., und Hunter, D. J., Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*, 1997. 90(6): p. 967-73.
89. Mathew M, Gowri V, Al Hamdani A, Machado L, Rao K, Shabnam S. Cotyledonoid leiomyoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 509-551.
90. Mills AM, Ly A, Balzer BL, Hendrickson MR, Kempson RL, McKenney JK, Longacre TA. Cell cycle regulatory markers in uterine atypical leiomyoma and leiomyosarcoma: immunohistochemical study of 68 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 634-642.
91. Milman D, Zalel Y, Biran H, Open M, Caspi B, Hagay Z, u. a. Unsuspected uterine leiomyosarcoma discovered during treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue: A case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76:237–40.

92. Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol* 2001; 32: 984-987.
93. Möller CH. Die potenzielle Rolle von LDH, Thrombozyten, Neutrophilen/Lymphozyten-, Lymphozyten/Monozyten- und Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio für die Diskriminierung von uterinen Leiomyosarkomen und Leiomyomen und für die Prognosevorhersage.
94. Munro, M. G., Critchley, H. O., Broder, M. S., Fraser, I. S., und Disorders, Figo Working Group on Menstrual, FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011. 113(1): p. 3-13.
95. Norris HJ, Hilliard GD, Irey NS Hemorrhagic cellular leiomyomas ("apoplectic leiomyoma") of the uterus associated with pregnancy and oral contraceptives. *Int J Gynecol Pathol* 1988; 7: 212-224.
96. Nucci MR, Quade BJ. Uterine mesenchymal tumors. In: Crum, PC, Nucci MR, Lee KR (eds). *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*. Sec. ed. Elsevier-Saunders 2011; 582-639.
97. Oliva E, Caracangi M, Carinelli S, Ip P, Loening T, Longacre T, u. a. Chapter 5: Tumours of the uterine corpus, Mesenchymal tumors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH: *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs* (4th ed), IARC, Lyon (2014). S. 135–152.
98. Oliva E, Young RH, Clement PB, Bhan AK, Scully RE. Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 757-768.
99. Oliva E. Intravenous Leiomyomatosis. In: Nucci MR, Oliva E.(eds). *Diagnostic pathology gynaecological*. Amirsys 2014; 3- 192-195.
100. Oliva E. Leiomyoma and variants. In: Nucci MR, Oliva E.(eds). *Diagnostic pathology gynaecological*. Amirsys 2014; 3 - 180 -191.
101. Papadia A, Salom EM, Fulcheri E, Ragni N. Uterine sarcoma occurring in a premenopausal patient after uterine artery embolization: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2007;104:260–3.
102. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 1996;7:440–2.

103. Park BK. Uterine myoma. In: Kim SH. (ed) Radiology illustrated gynecologic imaging. Sec. ed. Springer 2012; 87-139.
104. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3453–61.
105. 105. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol*. 1994;83:414–8.
106. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007;87:725–36.
107. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon J-P, Haneke K, Vahdat HL, u. a. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105:19887–92.
108. Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma: Does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:257–60.
109. Peters 3rd WA, Howard DR, Andersen WA, Figge DC. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 1015-1020.
110. Pothuri B, Kehoe M, Wright T, Herzog T. Clinical outcome of atypical uterine smooth muscle tumors. *ASCO Annual Meeting 2006; Abstr. 15028*.
111. Prütz F, Knopf H, Von Der Lippe E, Scheidt-Nave C, Starker A, Fuchs J. Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2013;56:716–22.
112. Quade BJ & Robboy SJ. Uterine smooth muscle tumors. In Robboy SJ, Mutter GL & Prat J (eds.). *Pathology of the female reproductive tract*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009, p. 463.
113. Rammeh-Rommani S, Mokni M, Stita W, Trabelsi A, Hamissa S, Sriha B, Tahar-Yacoubi M, Korbi S. Uterine smooth muscle tumors: retrospective epidemiological and pathological study of 70 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34: 568-571.

114. Rice, K. E., Secrist, J. R., Woodrow, E. L., Hallock, L. M., und Neal, J. L., Etiology, diagnosis, and management of uterine leiomyomas. *J Midwifery Womens Health*, 2012. 57(3): p. 241-7.
115. Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 3183-3188.
116. Römer et al. Symptomatischer Uterus myomatosus – Zielgerichtete medikamentöse Therapie. In: *Frauenarzt*, Bd 6, 2017, S. 497-503.
117. Römer T, Ahrendt H-J, Rabe T. Medikamentöse Therapie von Myomen. *Frauenarzt*. 2013;54:374–80.
118. Römer, T., Schleußner, E., und Straube, W., *Psyhyrembel Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3., überarb. Aufl. ed. 2012, Berlin/Boston: De Gruyter. 476.
119. Roth LM, Kirker JA, Insull M, Whittaker J. Recurrent cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32: 215-220.
120. Rothmund R, Kurth RR, Lukasinski NM, Huebner M, Hartkopf A, Wallwiener M, Staebler A, Brucker SY, Taran FA. Clinical and pathological characteristics, pathological reevaluation and recurrence patterns of cellular leiomyomas: a retrospective study in 76 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 171: 358-361.
121. Saeki H, Suzuki C, Yamasaki S, Hashizume A, Izumi H, Suzuki F, Ishi K, Nojima M, Hino O. Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus: report of two cases. *Arch Gynecol Obstet Arch Gynecol Obstet* 2015; 29: 357-361.
122. Schindler AE. Ätiologie, Epidemiologie und Klinik der Myome des Uterus. *Frauenarzt*. 2004;45:40–3.
123. Shapiro A, Ferenczy A, Turcotte R et al. Uterine smooth-muscle tumor of uncertain malignant potential metastasizing to the humerus as a high-grade leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 818–820.
124. Sharma C, Sharma M, Chander B, Soni A, Soni PK. Angioleiomyoma Uterus in an Adolescent Girl: A Highly Unusual Presentation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; pii: S1083-3188(13)00230-1. 10.1016/j.jpag.2013.07.002.
125. Sizzi O, Manganarro L, Rosetti A, Saldari M, Florio G, Loddo A et al (2018) Assessing risk of laparoscopic morcellation of occult uterine sarcomas during hysterectomy and myomectomy: literature review and the ISGE recommendations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 220:30-38.

126. Skorstad M, Kent A, Lieng M (2016) Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95:1228-1234.
127. Smith CC, Gold MA, Wile G, Fadare O. Cotyledonoid dissecting leiomyoma of the uterus: a review of clinical, pathological, and radiological features. *Int J Surg Pathol* 2012; 20: 330-341.
128. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung [Internet]. 2016. 19 S. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401157014.pdf?__blob=publicationFile.
129. Stewart EA, Friedman AJ, Peck K, Nowak RA. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:900–6.
130. Stewart, E. A., Cookson, C., Gandolfo, R. A., und Schulze-Rath, R., Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*, 2017.
131. Stewart, E. A., Uterine fibroids. *Lancet*, 2001. 357(9252): p. 293-8.
132. Stute P, Wolff MVON. Prämenopausale Blutungsstörungen. *Gynäkologie (Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe der Praxis)*. 2013;3:6–13.
133. Styer, A. K. und Rueda, B. R., The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016. 34: p. 3-12.
134. Sun X, Mittal K. MIB-1 (Ki-67), estrogen receptor, progesterone receptor, and p53 expression in atypical cells in uterine symplastic leiomyomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29: 51-54.
135. Sung CO, Ahn G, Song SY, Choi YL, Bae DS. Atypical leiomyomas of the uterus with long-term follow-up after myomectomy with immunohistochemical analysis for p16, INK4A, p53, Ki-67, estrogen receptors, and progesterone receptors. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 280: 529-534.
136. Tanaka H, Toriyabe K, Senda T, Sakakura Y, Yoshida K, Asakura T, Taniguchi H, Nagao K. Cotyledonoid dissecting leiomyoma treated by laparoscopic surgery: a case report. *Asian J Endosc Surg* 2013; 6: 122-125.

137. Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Okamoto Y, Yoshikawa H. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR findings. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 998-1007.
138. Taran FA, Weaver AL, Gostout BS, Stewart EA. Understanding cellular leiomyomas: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:109. e1-6.
139. Tavassoli FA, Norris HJ. Smooth muscle tumors of the vulva. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 213-7.
140. Toledo G, Oliva E. Smooth muscle tumors of the uterus: A practical approach. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:595–605.
141. Vilos GA, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B, Allen HH, Inculet R, Kirk ME. Leiomyosarcoma Diagnosed Six Years After Laparoscopic Electromyolysis. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2008;30:500–4.
142. Wada-Hiraike O, Yamamoto N, Osuga Y, Yano T, Kozuma S, Taketani Y. Aberrant implantation and growth of uterine leiomyoma in the abdominal wall after laparoscopically assisted myomectomy. *Fertil Steril* 2009; 92: 1747. e13-5.
143. Wahal SP, Mardi K. Lipoleiomyoma of uterus and lipoma of broad ligament-a rare entity. *J Can Res Ther* 2014; 10: 434-436.
144. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine Myomas: An Overview of Development, Clinical Features, and Management. *Obstet Gynecol [Internet].* 2004;104:393–406. Verfügbar unter:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-200408000-00031>.
145. Wallis L. FDA Warns Against Power Morcellation for Hysterectomy and Fibroids. *Am J Nurs.* 2014;114:16.
146. Weiss SW, Goldblum JR, Benign tumors of smooth muscle. In: Enzinger & Weiss's Soft tissue tumors. 5th ed. Mosby Elsevier, Philadelphia 2008; 517-543.
147. Wilde, S. und Scott-Barrett, S., Radiological appearances of uterine fibroids. *Indian J Radiol Imaging,* 2009. 19(3): p. 222-31.
148. Wright JD, Tergas AI, Cui R, Burke WM, Hou JY, Ananth CV, Chen L, Richards C, Neugut AI, Hershman DL. Use of electric power morcellation and prevalence of underlying cancer in women who undergo myomectomy *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2014.206, Published online February 19, 2015.
149. Yoo EH, Lee PI, Huh CY, et al. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14:690–697.

150. Zaloudek C, Hendrickson MR, Soslow RA: Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female tract. 6th Ed. Springer 2011; 452-527.
151. Zhai YL, Kobayashi Y, Mori A, Orii A, Nikaido T, Konishi I, Fujii S. Expression of steroid receptors, K-67, and p53 in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 20-28.
152. Zhu XQ, Shi YF, Cheng XD, Zhao CL, Wu YZ. Immunohistochemical markers in differential diagnosis of endometrial stromal sarcoma and cellular leiomyoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 71-79.
153. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* [Internet]. 2012;12:6. Verfügbar unter: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/12/6>.

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den

Unterschrift:.....

11 Danksagung

Ein großes Dankeschön geht in erster Linie an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Köhler für die umfangreiche Betreuung, bei der er mir stets mit Geduld und Zuversicht begegnete und durch seine Hingabe zur Thematik auch mich motivierte und begeisterte.

Ich danke meiner Mutter Sabine und Ralf, die mir jeder Zeit mit Rat zur Seite standen.

Ein Dank geht an meine guten Freunde Paula, Hannah, Fabian und Gerrit, die es immer wussten mich zu motivieren und stets ein offenes Ohr hatten.

Besonders danke ich meinem Bruder Mirko und seiner Frau Katharina, deren Tür immer offen stand und die mir einen Ort zum Arbeiten und Erholen gaben.