

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Marek Zygmunt)
der Universitätsmedizin Greifswald der Universität Greifswald

**Indikationen und Resultate von endometrialen Abrasionen/Biopsien und das Verhalten
der Lactatdehydrogenase sowie der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio bei uterinen
Sarkomen**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der Universität Greifswald
2021

vorgelegt von: Paula Spring
geb. am: 12.01.1986
in: Neubrandenburg

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

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

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer

Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald, Seminarraum N0.03

Tag der Disputation: 27.06.2022

Widmung

Diese Arbeit ist meiner Tochter Charlotte gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Fragestellung	8
2. Einleitung	10
2.1. Klassifikation und Epidemiologie uteriner Sarkome.....	10
2.2. Zusammenfassende klinische und pathologisch-anatomische Befunde bei uterinen Sarkomen	11
2.2.1. Low grade endometriales Stromasarkom.....	11
2.2.2. Leiomyosarkome.....	12
2.2.3. High-grade endometriales Stromasarkom und undifferenziertes uterines Sarkom	13
2.3. Diagnostik uteriner Sarkome	13
2.3.1. Abrasio	13
2.3.2. Laborwerte	16
3. Material und Methode	19
3.1. Methodenkritik	21
4. Ergebnisse	22
4.1. Verteilung der Sarkomentitäten und Charakterisierung der Patientinnen – Alter, Menopausestatus, abrasionsrelevante Symptome, Stadium und Leiomyosarkom-Risiko-Score	22
4.2. Häufigkeit einer Abrasio und deren Indikationen	26
4.3. Pathologisch-anatomische Ergebnisse der Abrasio und ihr Zusammenhang mit der Abrasionsindikation, Sensitivität der Methode	28
4.4. Einfluss der Abrasio auf die definitive Operationsindikation und den Anteil von inadäquaten Operationen	31
4.5. Einfluss einer Abrasio auf die Überlebensdaten.....	34
4.6. LDH-Werte und Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio	37
5. Diskussion	41
6. Zusammenfassung	50
7. Schlussfolgerungen	52
8. Tabellenverzeichnis	53
9. Abbildungsverzeichnis	54
10. Literaturverzeichnis	55

11. Eidesstaatliche Erklärung	63
12. Danksagung	64

Abkürzungsverzeichnis

AS	Adenosarkom
AUB	abnorme uterine Blutungen
bzw.	beziehungsweise
Cd	Cohen´s d (Effektstärke)
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DD	Differenzialdiagnose
DKSM	Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren
ESS	endometriales Stromasarkom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HGESS	high-grade endometriales Stromasarkom
ISGE	The International Society of Gynecologic Endoscopy
KS	Karzinom
LDH	Lactat Dehydrogenase
LGESS	low-grade endometriales Stromasarkom
LM	Leiomyom
LMBZ	Leiomyom mit bizarren Kernen
LMS	Leiomyosarkom
MALM	mitotisch aktives Leiomyom
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NLR	Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio
nmbz.	nicht näher bezeichnet
o. g.	oben genannte
OP	Operation
OS	Overall survival, Gesamtüberleben
Pat.	Patientin/ Patientinnen
PFGS	Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome
PMB	Postmenopausale Blutung
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
s.o.	siehe oben

STUMP	smooth muscle tumor of uncertain malignant potential
s. u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
UUS	Undifferenziertes uterines Sarkom
z. B.	zum Beispiel
ZLM	zellreiches Leiomyom

1. Fragestellung

Sarkome gehören als maligne mesenchymale Tumore im Gegensatz zu den LM als benigne mesenchymale Tumoren zu den sehr seltenen uterinen Entitäten. Die Sarkome stellen zudem pathologisch-anatomisch eine heterogene Gruppe mit teilweise unterschiedlichen klinischen Charakteristika dar. Die genannten Eigenschaften erschweren allgemeingültige Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Randomisierte Studien zur Therapie sind eine Ausnahme. Betreffs diagnostischer Maßnahmen sind nur retrospektive Studien, die sich vorrangig auf das LMS beziehen, verfügbar.

Generell stellen bei der Diagnostik uteriner Sarkome die sehr häufigen LM die größte differentialdiagnostische Herausforderung dar. Vor allem bei den beiden Entitäten LGESS und LMS ist die Differenzierung zu den LM besonders schwierig.

Eine Abrasio bzw. eine endometriale Biopsie (im Folgenden zusammengefasst als Abrasio bezeichnet) meist in Kombination mit einer Hysteroskopie ist in der Gynäkologie die wichtigste und häufigste diagnostisch-operative Maßnahme. Zur Abrasio bei uterinen Sarkomen gibt es nur sehr wenig Literatur und wird meist nur nebenbei besprochen.

Ein wesentliches Problem stellt jedoch die hohe falsch-negativ-Rate einer Abrasio im Rahmen der Diagnostik uteriner Sarkome dar. Konsekutiv werden selbst nach durchgeführter Abrasio zahlreiche LMS aber auch andere uterine Sarkome unter der Diagnose LM inadäquat mit negativen Folgen für die Prognose operiert.

Zur Vermeidung inadäquater Operationen muss daher unabhängig von einer Abrasio die präoperative Diagnostik optimiert werden. Vor allem ist eine bessere präoperative Diskriminierung von den benignen Tumoren, insbesondere den LM, essenziell für die Erhöhung der Diagnosesicherheit.

Bei der Diskriminierung können nach Aussagen in der Literatur auch Laborwerte wie die LDH und die NLR eine Rolle spielen. Auch zu dieser Fragestellung sind die Daten hinsichtlich der uterinen Sarkome in der Literatur sehr begrenzt.

Einen diagnostischen Meilenstein bildet in dieser Hinsicht ein kürzlich publizierter und aktuell optimierter und validierter LMS-Risiko-Score (26, 57). In den aktualisierten Score (57) gehen folgende Variable ein: Alter, Tumorgöße, Menopausestatus, intermenstruelle Blutungen, Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe, Blutungen in der Postmenopause, schnelles Tumor-/Uteruswachstum. Ergibt sich aus dem Score ein erhöhtes Risiko innerhalb der Cut-off-Werte, können bei Bedarf weitere diagnostische Maßnahmen wie die Bestimmung von Laborparametern (LDH, NLR) und eine Farbdopplersonografie durchgeführt werden. Mit

deren Hilfe kann das Sarkom-Risiko präoperativ weiter eingeengt werden. In unklar bleibenden Fällen kann noch eine MRT und in Einzelfällen auch eine transzervikale Stanzbiopsie hinzugezogen werden. Im Rahmen der primären und der weiterführenden Diagnostik spielt auch die Abrasio, meist in Kombination mit einer Hysteroskopie, eine wichtige Rolle. Die Abrasio stellt dennoch für die DD LMS-LM keine essenzielle Maßnahme dar und bedarf, wie auch bei anderen Krankheitsbildern, einer klaren Indikation.

Zielstellungen dieser Arbeit:

- Wie häufig und aus welcher Indikation wird eine Abrasio bei Pat. bei uterinen Sarkomen durchgeführt?
- Wie hoch ist die pathologisch-anatomische Sensitivität betreffs der definitiven Sarkomdiagnose?
- Welchen Einfluss hat der histologische Abrasionsbefund auf die endgültige Operationsindikation?
- Lässt sich durch eine Optimierung der Indikationsstellung zur Abrasio deren Sensitivität Erhöhen?
- Sind die LDH und die NLR bei den uterinen Sarkomen erhöht?
- Hat eine durchgeführte Abrasio einen Einfluss auf die Überlebensdaten?

Die Bildgebung mittels Sonographie, CT, MRT, die spezifische definitive OP-Methode, das Tumorstadium, der weitere Verlauf und die Prognose bzw. weitere Überlebensdaten sind nicht Gegenstand dieser Arbeit. Ausgenommen ist der Anteil durchgeführter inadäquater Operationen im Zusammenhang mit der Abrasio.

Die vorliegende Arbeit ist Bestandteil der Forschungsarbeit der PFGS des DKSM zur Charakterisierung uteriner und extrauteriner genitaler Sarkome. Im Ergebnis der Forschungsarbeit des DKSM wurden seit 2015 insgesamt 13 Promotionen abgeschlossen. Im Sinne der Vergleichbarkeit der Daten, aber auch der weiteren Bearbeitung der Fälle wurde in allen Promotionen eine im Wesentlichen identische Methodik und Materialrekrutierung verwendet. Eine in weiten Teilen identische Darstellung von Material und Methoden in den einzelnen Promotionen ist somit ausdrücklich gewollt und verabredet. Zusätzlich wurde bewusst auch auf Ergebnisse anderer Promotionen der PFGS zurückgegriffen.

Die vorliegende Promotion ist somit ein integraler Bestandteil der Forschungsarbeit an genitalen Sarkomen und Mischtumoren der PFGS des DKSM Greifswald.

2. Einleitung

Im Folgenden werden betreffs der Charakterisierung der uterinen Sarkome nur die Faktoren beschrieben, die für die Fragestellung von Bedeutung sind.

2.1. Klassifikation und Epidemiologie uteriner Sarkome

Die uterinen Sarkome bilden eine inhomogene Gruppe von Malignomen des Uterus. Sie sind Bestandteil der Gruppe der spezifischen mesenchymalen Tumoren des Uterus. Zu ihnen gehören unter anderem folgende Entitäten (59):

- Leiomyosarkom
- Low-grade endometriales Stromasarkom
- High-grade endometriales Stromasarkom
- Undifferenziertes uterines Sarkom

Diese Entitäten grenzen sich als reine uterine Sarkome vom Adenosarkom als malignem uterinen Misch tumor ab. Die LMS haben einen Anteil von 40 – 50 % bis maximal 80 % an allen uterinen Sarkomen, betreffen aber dennoch nur 1-2 % aller uterinen Malignome (11, 34). In Nordeuropa wird mit etwa 0,4 Fällen/100 000 Frauen die höchste Inzidenz zwischen dem 45. und 59. Lebensjahr beobachtet (27).

Betreffs des LGEES wird in Nordeuropa mit etwa 0,3 Fällen/100 000 Frauen die höchste Inzidenz zwischen dem 45. und 49. Lebensjahr beobachtet (27). Das Alter der Frauen mit einem LGEES liegt zwischen dem 15. und 96. Lebensjahr (median 42 - 52 Jahre) (9).

Zu den HGEES und UUS gibt es kaum verlässliche Daten. Sie gelten generell als deutlich seltener als die LGEES. Die Frauen sind mit median 59 - 63 Jahren zudem auffällig älter als bei letztgenannten (29, 56).

Insgesamt ist es die Seltenheit der gesamten Tumorgruppe im Allgemeinen und die der verschiedenen Entitäten im Besondern, die bislang valide randomisierte Studien zur Wertigkeit diagnostischer, aber auch therapeutischer Methoden verhindert haben.

2.2. Zusammenfassende klinische und pathologisch-anatomische Befunde bei uterinen Sarkomen

An dieser Stelle soll wegen fehlender Konsequenzen für die Zielstellung der Promotion nicht auf die Pathogenese, die speziellen histologischen Befunde einschließlich der Immunhistochemie und der Molekulargenetik eingegangen werden.

2.2.1. Low grade endometriales Stromasarkom

Die LGEES entstehen regelhaft innerhalb des Myometriums und sind prädominant intramural gelegen (43, 45). Sie sollen einen Anteil von 20 % an allen uterinen Sarkomen haben (11). Das Alter der Frauen liegt zwischen 15 und 96 Jahren (median 42 - 52 Jahre). Zwischen 50 und 88 % der Frauen befinden sich in der Prämenopause (9, 61). Nach einer umfangreichen SEER-Analyse (49) mit 2414 LGEES beträgt das mediane Alter 48 (43 - 56) Jahre. Von den Pathologen wird ein mittleres Alter von 52 Jahren (40 - 55) angegeben (45). LGEES-Pat. sind bedeutend jünger als Frauen mit einem HGEES und UUS (9, 29, 47, 50).

Eine AUB und eine PMB sind ein Hinweis darauf, dass der Tumor in das Cavum durchgebrochen ist oder sich primär innerhalb des Endometriums entwickelt hat (6, 53). Beim LGEES lässt sich in 48 - 72 % eine AUB oder eine PMB nachweisen. Obgleich beide fehlen können, sind sie dennoch das häufigste Symptom (5, 61). Die AUB und PMB sind somit zwar typische Symptome, aber wegen der intramuralen Lage des Tumors häufig nicht vorhanden. Über Völle- und abdominales Druckgefühl wird gelegentlich berichtet (61).

LGEES sollen mit einem medianen Durchmesser von 5,5 – 5,8 cm (18) nicht größer als LM sein. Nach einer umfangreichen SEER-Analyse (49) mit 2414 LGEES beträgt der Tumordurchmesser median 5,3 cm (3 – 8 cm). Von anderer Seite (5) wird über eine mittlere Größe von 6,2 cm (0,3 – 18 cm) gesprochen und 41,2 – 64,5 % der Tumoren sollen > 5 cm sein. Ein "schnelles Wachstum" oder ein schnell wachsender Uterus wird beim LGEES nur in 6,5 % der Fälle beobachtet (5). Im Gegensatz dazu weisen 19,4 % aller LM ein schnelles Wachstum auf (26).

Aufgrund der zahlreichen klinischen Gemeinsamkeiten mit einem LM sind 69 - 75 % der LGEES ein zufälliger Befund bei einer LM-OP (5, 47, 61).

Betreffs einer Abrasio/Biopsie bzw. einiger Laborwerte als prädiktive Marker siehe Abschnitt 2.3.1. und 2.3.2..

2.2.2. Leiomyosarkome

LMS leiten sich von den glattmuskulären Zellen des Myometriums ab und sind daher vorrangig primär intramural lokalisiert (43, 45). Nach unterschiedlichen Angaben liegt das mediane Alter der Frauen zwischen 47 - 57 Jahren und etwa 50 % sind postmenopausal (1, 2, 21, 46, 63). Auch über einen Anteil von nur 20 % postmenopausaler Frauen wird in einer allerdings kleinen Gruppe berichtet (63). In einer multizentrischen Kohortenstudie hat die Arbeitsgruppe um Köhler (26) das Alter und den Menopausestatus von LMS und LM verglichen. Dabei fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Entitäten. Das Alter betrug bei den LMS median 53 und bei den LM 44 Jahre und ein Postmenopausestatus lag in 58,8 bzw. 4,0 % vor.

In der genannten Studie (26) mit 293 LMS und 826 LM, die zur Diskriminierung von LMS und LM dienen sollte, konnte nachgewiesen werden, dass LMS gegenüber den LM signifikant häufiger eine AUB bzw. PMB (AUB 19,5 vs. 10,8 %), PMB (28,2 vs. 0,5 %) und ein schnelles Wachstum (53,4 vs. 19,4 %) aufweisen.

AUB und PMB sind bei 46 – 57 % aller LMS das wichtigste Symptom (28, 31, 46, 63). Eine AUB plus PMB wird in der Arbeitsgruppe von Köhler (26) in 47,2 % beobachtet. In derselben Studie wird über uterine und Unterbauchschmerzen sowie Druck im Unterbauch in 19 - 29 % der Fälle berichtet. Vermehrter Harndrang, Pollakisurie oder klinische Zeichen einer Zystitis werden von anderer Seite in bis zu 8,9 % beschrieben (46, 63). Alle Symptome zusammengenommen treten beim LMS zwischen 41,6 und 45 % auf (26).

Der mediane Tumordurchmesser liegt bei 10,5 (n 221) und unterscheidet sich deutlich von dem des LM (n 618) mit 5,5 cm (26) Nach weiteren Quellen beträgt der Durchmesser median 9 bzw. 10 cm (21, 46).

Während Köhler et al. (26) ein sogenanntes schnelles Wachstum bei 53,4 % aller LMS fanden, wird in einer anderen Studie über 21,9 % berichtet (42). Wegen unterschiedlicher Definitionen zum schnellen Wachstum sind die Zahlen umstritten (32).

Betreffs einer Abrasio/Biopsie bzw. einiger Laborwerte als prädiktive Marker siehe Abschnitt 2.3.1. und 2.3.2..

2.2.3. High-grade endometriales Stromasarkom und undifferenziertes uterines Sarkom

Frauen mit einem HGEES and UUS haben ein medianes Alter zwischen 58 und 63 Jahren und sind damit deutlich älter als Frauen mit einem LGEES (29, 56). Es wird auch ein medianes Alter von 61 (42 - 82) Jahren beschrieben (37). In einer SEER-Analyse (60) mit 1127 HGEES lag das mediane Alter bei 58 (50 – 68) Jahren. Eine weitere SEER-Analyse (49) mit 1383 Fällen legte sich auf ein medianes Alter mit 59 (51 - 70) Jahren fest. Zhang et al. (62) geben mit median 48,5 (16 - 73) Jahren wesentlich niedrigere Zahlen an, dennoch sollen sich die Frauen in dieser Gruppe zu 52,5 % in der Postmenopause befinden.

Eine PMB bzw. AUB sind die wichtigsten Symptome der HGEES/USS. Sie kommen zusammen in 65 % vor (67 % in der Postmenopause, 63 % in der Prämenopause) (62). Eine nicht näher definierte Blutung wird von anderer Seite mit 56,4 % angegeben (37). Nach derselben Quelle beträgt der mediane Tumordurchmesser 8 cm (2 – 22 cm) (37) und nach Zhang et al. (62) 7,9 cm (2 – 9 cm). Von 1127 HGEES wiesen etwa 60 % einem Tumordurchmesser von > 5 cm auf (60). Nach einer umfangreichen SEER-Analyse (49) mit 1383 Fällen beträgt der Tumordurchmesser median 8,4 cm (5,5 – 12 cm).

Betreffs einer Abrasio/Biopsie bzw. einiger Laborwerte als prädiktive Marker siehe Abschnitt 2.3.1. und 2.3.2..

2.3. Diagnostik uteriner Sarkome

2.3.1. Abrasio

Bezüglich der Diagnostik bzw. einer Diskriminierung von LMS zu den LM haben Köhler et. al. (26) aus einem Datensatz von 293 LMS und 826 LM einen Risiko-Score für das LMS errechnet. Aktuell wurde der Score noch einmal mit zusätzlich 90 LMS und 659 LM validiert und optimiert (57). Aus dem Score kann, bezogen auf den errechneten Wert, der kumulative Anteil der LMS bzw. LM abgelesen werden. Bei einem Cut-off von 1,5 und weniger kommen nur 2,1 % aller LMS (Sensitivität 98 %) und ab einem Cut-off von 5,5 kommen nur 0,4 % aller LM (Spezifität 99 %) vor. Eine Über- bzw. Unterschreitung der Cut-off-Werte erlauben eine klare Entscheidung betreffs der durchzuführenden definitiven Operation (z. B. keine

inadäquate OP bei einem Score ab 5,5). Für die dazwischen liegenden Score-Werte von 1,5 bis 5,5 empfehlen die Autoren zur Einengung der Diagnose die Bestimmung der LDH, der NLR und eine Farbdopplersonographie. In der validierten Studie werden auch die Cut-off-Werte für die LDH und die NLR (s. u.) angegeben. Der Score beinhaltet einfach zu erhebende anamnestische und klinische Befunde einschließlich einer Sonographie. Eine Abrasio ist nicht Bestandteil des Scores. Sie wird als operativ-invasive Maßnahme bei entsprechender Indikation erst nach Berechnung des Scores empfohlen, wenn sie nicht ohnehin schon wegen einer AUB, einer PMB, eines auffälligen intrakavitären sonographischen Befundes oder eines makroskopisch bereits sichtbaren Tumors zuvor erfolgt ist.

Über die Häufigkeit, die Indikationen und die Ergebnisse einer Abrasio bei uterinen Sarkomen gibt es nur sehr wenig Literatur mit meist kleinen Fallzahlen. Die meisten Publikationen beziehen sich auf das LMS. Die einzige Untersuchung, die sich speziell mit der Fragestellung einer endometrialen Biopsie bei LMS befasst, ist die Arbeit von Hinchcliff (20), die sich im Wesentlichen mit der Zielstellung dieser Arbeit deckt und ähnliche Variable untersucht hat. Danach hatten 45 % von 152 LMS eine Biopsie erhalten. Die wichtigsten Indikationen waren eine AUB oder eine PMB. Nur in 35 % der Fälle wurde die spezifische Diagnose LMS gestellt. Die Schlussfolgerung war, dass die Sensitivität einer endometrialen Biopsie unbefriedigend ist und die Schwierigkeiten in der Diagnostik uteriner LMS unterstreicht. Zur Einschätzung des Risikos einer laparoskopischen Morcellation okkulten Sarkome wurde in den ISGE-Recommendations (51) hinsichtlich einer Abrasio empfohlen, diese lediglich im Falle einer AUB oder PMB zusammen mit einer Hysteroskopie durchzuführen. Zu dem Eingriff selbst und deren Ergebnisse wird jedoch keine Stellung bezogen.

In der Studie von Skorstad (52) erhielten 142 von 209 Frauen (67,9 %) mit einem LMS präoperativ eine fraktionierte Abrasio bzw. eine endometriale Biopsie. Dabei wurde in 38,7 % der Fälle ein maligner Befund ohne spezifische Diagnose beschrieben. Nach Bansal (6) konnte mit einer endometrialen Biopsie zu 66 % der histologische Subtyp des Sarkoms vorausgesagt werden. Im Gegensatz dazu wurde bei 86 % invasiver high-grade epithelialer Tumoren ($p < 0,005$) die Diagnose als richtig positiv vorausgesagt. Aus Sicht der Pathologen wird am Abrasionsmaterial nur zu 30 % die richtige Diagnose gestellt (45).

In einer kleineren Studie wurde bei 8 Abrasionen von 10 LMS nur bei 3 (37,5 %) Pat. ein LMS gefunden (30). In der Arbeit von Lentz (33) zur Vorhersage okkulten uteriner Sarkome bei Frauen mit LM wird lediglich beschrieben, wie häufig bei LMS und LM eine Endometriumbiopsie – allerdings nur bei einer AUB oder PMB erfolgt, ohne auf das Ergebnis einzugehen. Danach erfolgt bei 59 % aller LMS eine Biopsie. Lawlor et al. (28) haben bei 159

LM und 31 LMS endometriale Biopsien durchgeführt, ohne dass spezifische Daten vorgelegt wurden. Es heißt dort lediglich: nukleäre Atypien oder eine Neoplasie fanden sich häufiger in der LMS-Gruppe. In einer Arbeit (10), die sich mit einem präoperativen Scoring-System bzw. der DD zwischen LMS und LM befasst, wird die Abrasio nicht berücksichtigt. Im Scoring-System von Zhang et al. (63) wird eine Abrasio gleichfalls nicht erwähnt. Nagai et al. (38, 39) haben für die Erstellung eines Scores bei 5 von insgesamt 15 LMS einen endometrialen zytologischen Abstrich entnommen. Wenn der Abstrich ein PAP III ergab, wurde eine Abrasio durchgeführt. Zu den histologischen Ergebnissen wurde nicht Stellung genommen. In einem umfassenden Review (8) zum Morcellement von LMS wurde im Rahmen des „preoperative workshops“ eine Abrasio nicht berücksichtigt.

Studien und Fallberichte zur Abrasio von stromalen Sarkomen sind noch seltener als bei den LMS. In einer sehr kleinen Studie (3) mit 14 LGEES wurde in 4 Fällen eine Abrasio wegen einer AUB durchgeführt. In allen Fällen konnte die Diagnose LGEES gesichert werden. In einer weiteren Falldarstellung (7) erfolgte von 4 LGEES in 2 Fällen eine Abrasio wegen Blutungsstörungen mit dem Ergebnis LGEES. Jin (23) berichtete über 47 LGEES-Pat. von denen 66 % eine AUB oder PMB hatten. Eine Abrasio erfolgte jedoch nur bei 14 (29,8 %) der Frauen wegen der genannten Blutungsstörungen oder eines auffälligen intrakavitären Befundes. Die Studie enthielt auch 23 undifferenzierte endometriale Sarkome mit einer AUB/PMB in 82,6% der Fälle, bei denen jedoch nur in 65 % eine Abrasio durchgeführt worden war. Der höhere Anteil der Abrasionen gegenüber den LMS wurde mit der höheren Frequenz der Blutungsereignisse begründet. Zusammengenommen wurde mittels Abrasio in 89,6 % die richtige Diagnose gestellt. Cui et al. (13) beschrieben 20 LGEES, von denen 45 % eine AUB und 10 % ein schnelles Wachstum aufwiesen. Eine Abrasio erfolgte bei 7 Frauen (35 %). Während bei 5 Frauen (71,4 %) die korrekte Diagnose LGEES gestellt wurde, ergaben die 2 anderen Fälle einen regelhaften Befund.

Li et al. (34) beschrieben 114 uterine Sarkome (50 LGEES, 13 HGEES, 9 UUS, 34 LMS, 8 AS), bei denen in 48 Fällen ein „endometrial sampling“ mit zwei unterschiedlichen Methoden erfolgt ist. Insgesamt wurde zu 75 % (36 von 48) ein maligner uteriner Tumor diagnostiziert. Der Unterschied zwischen den beiden Methoden war nicht signifikant. Bei den UUS (allerdings nur 3 Fälle) konnte zu 100 % die richtige Diagnose gestellt werden. Bei den LGEES waren es 10 von 14 (71,4 %), bei den HGEES 2 von 5 (40,0 %) und bei den LMS einer von 3 (33,3 %) Fällen.

In einer Studie der French sarcoma group (37) wurden 39 Pat. mit einem HGEES und UUS der Stadien 1 - 3 untersucht. Lediglich 15 Pat. (38,5 %) erhielten eine Abrasio oder Biopsie.

Bei 7 (46,6 %) Pat. wurde tatsächlich ein HGESS bzw. UUS nachgewiesen. Bezogen auf alle Pat. wurde mittels Abrasio nur in 17,9 % die richtige Diagnose gestellt.

Tanner (56) untersuchte 21 UUS (HG-ESS/UUS), von denen 11 (50 %) eine Abrasio erhielten. Bei 7 (64 %) der Tumoren war die pathologisch-anatomische Diagnose korrekt.

Wais et al. (58) identifizierten 302 Pat. (69,3 % postmenopausal) mit unterschiedlichen uterinen Sarkomen, von denen 114 (51 %) einem endometrialen Sampling unterzogen worden waren. Es fanden sich in 65 % der Fälle Hinweise auf ein Sarkom. Hauptindikationen zu diesem Eingriff waren eine AUB oder PMB.

Weil das LGESS vorrangig intramural lokalisiert ist, führt das Ergebnis einer Abrasio in hohem Maße mit 50 - 59 % zu einer falschen Diagnose (6, 53).

Die aktuellen NCCN-guidelines (41) legen sich betreffs der Indikation für eine Abrasio/Biopsie nicht fest und weisen lediglich auf die geringe Sensitivität hin.

2.3.2. Laborwerte

Die für die Sarkomdiagnostik verwendeten Laborwerte führen per se nicht zur Diagnose eines uterinen Sarkoms. Die Laborwertbestimmung ist daher als ergänzende diagnostische Methode anzusehen. Der Grund ist vor allem die niedrige Spezifität. Sie kann aber bei einer Frau, die nach einer Score-Bestimmung (26) unter „Risiko“ steht“ im Kontext mit anderen Maßnahmen zur Einengung der Diagnose beitragen.

Die LDH gilt als nicht-spezifischer Marker für maligne Tumoren. Sie ist auch ein wichtiger diagnostischer Parameter für einen Myokardinfarkt, bei Lebererkrankungen mit Leberzellschäden, hämolytischer Anämie sowie bei verschiedenen Myopathien und ist regelhaft bei entzündlichen Erkrankungen erhöht (16). In der vorgenannten Publikation wird eine umfangreiche Liste von malignen Erkrankungen, die mit einer LDH-Erhöhung einhergehen, dargestellt.

Bei den LMS werden in bis zu 80 % erhöhte LDH-Werte gefunden (19). Pathologische LDH-Werte wurden jedoch nur in 46,7 % der Fälle beim LMS beobachtet (39). In einer Untersuchung mit nur wenigen Fällen war die LDH in 3 von 6 LMS erhöht (36). Li et al. (34) berichteten über 114 uterine Sarkome (50 LGESS, 13 HGESS, 9 UUS, 34 LMS). Die LDH wurde bei 5 von 25 (20,0 %) LGESS, bei 2 von 9 (22,2 %) HGESS, bei einem von 6 (16,7 %) UUS und bei 8 von 22 (36,4 %) LMS als abnorm beschrieben.

Kürzlich haben Zhang et al. (63) in einer retrospektiven Studie die LDH-Werte von 17 LMS mit 102 Fällen von degenerierten LM verglichen. Im Ergebnis wurde ein Cut-off für die

Diskriminierung LMS/LM von 186,5 U/l vorgeschlagen. In einer aktuellen Studie von Suh et al. (54) wird der Cut-off mit 339,5 U/l deutlich höher gelegt. Nagai (38) erreichte mit der Bestimmung der LDH einen positiv prädiktiven Wert von 63% und einen negativ prädiktiven Wert von 93%. Köhler et al. (26) bestimmten die LDH-Werte bei 628 LM and 29 LMS. Pat. mit einem LMS hatten signifikant erhöhte Serumwerte gegenüber den LM (368.4 U/l vs. 198.4 U/l, $p = 0.013$). Nur eine von 9 LM-Pat. mit Werten > 300 U/l hatte auch eine auffällige Sonographie. Im Gegensatz dazu wiesen alle 11 LMS-Pat. mit Werten > 300 U/l auch einen auffälligen sonographischen Befund auf. Im aktuellen Score derselben Arbeitsgruppe (57) wird der Cut-off mit 265,4 U/l festgelegt.

Unabhängig von der LDH als diagnostischer Marker ist sie auch als prognostischer Marker geeignet. Näheres findet sich in einer entsprechenden Übersicht (16).

Skorstad al. (52) untersuchten präoperativ den CA 125-Wert bei 86 LMS. Die gemessenen Werte lagen zwischen 1 und 344 kU/l. Abnorm hohe Werte wurden bei 41,9 % der Fälle gefunden. Li et al. (34) berichteten über 114 uterine Sarkome (50 LGEES, 13 HGEES, 9 UUS, 34 LMS, 8 AS), bei denen der Tumormarker CA 125 bei 11 von 30 (36,7 %) LGEES, bei 8 von 19 (42,1 %) LMS, bei 3 von 10 (30,0 %) HGEES und bei einem von 6 (16,7 %) UUS als abnorm beschrieben wurden. Hohe Werte waren vor allem mit fortgeschrittenen Stadien assoziiert. Hinzu kommt, dass hohe Werte auch bei großen LM bekannt sind (4, 24). Der diagnostische Nutzen einer CA 125-Bestimmung bei den LMS wird daher (63) als begrenzt angesehen.

Schon seit längerer Zeit wird der prädiktive Wert der NLR-Zahl - der Neutrophilen geteilt durch die Zahl der Lymphozyten – als Bestandteil der Diagnostik maligner Tumoren diskutiert. Der Vorteil liegt in den niedrigen Kosten und bei den ohnehin meist routinemäßig bestimmten neutrophilen Leukozyten und Lymphozyten. Der prädiktive Wert ist bereits für viele Karzinome einschließlich Weichteilsarkomen nachgewiesen (40). Die Zahl der Publikationen mit dieser Fragestellung ist mit über 1900 Quellen kaum noch übersehbar.

In einer Studie (25) mit uterinen Sarkomen (34 LMS und LGEES) wurde ein Mittelwert von 4,59 gemessen, der Cut-off wurde aber bei $\geq 2,12$ festgelegt. Werte $\geq 2,12$ hatten eine Sensitivität von 74,5 % und eine Spezifität von 70,3 %. Vollmer et. al. (57) haben die Anwendbarkeit der NLR für die Diskriminierung der LMS (n 27) von den LM (n 552) untersucht. Sie fanden einen optimalen Cut-off von 2,81 bei einer Sensitivität von 74,1 % und einer Spezifität von 75,3 %. In der bereits genannten Studie von Zhang (63) lag der Cut-off

bei 2,8. Nach Cho et al. (10) liegt der Cut-off bei der Differenzierung von 31 uterinen Sarkomen (31 LMS, LGEES, HGEES und UUS) von 93 LM bei $> 2,1$.

Unabhängig vom prädiktiven Wert der NLR hat sich deren Höhe auch als prognostischer Faktor erwiesen. Neuere Untersuchungen belegen zudem, dass die weitere Dynamik der NLR auch das Ansprechen einer systemischen Therapie vorhersagen kann (55). Bei 99 uterinen Sarkomen (LMS, stromale Sarkome, UUS) war ein Wert $> 2,6$ mit einer verschlechterten Prognose (rezidivfreies Intervall, OS) verbunden (22). Dies konnte auch bei Weichteilsarkomen nachgewiesen werden. Der Cut-off wurde bei letztgenannten Entitäten jedoch mit $> 3,53$ festgelegt (48). Der Zusammenhang zwischen NLR-Wert und Prognose gilt auch für andere Tumoren z. B. dem Mammakarzinom (14).

Unabhängig von den verschiedenen Cut-off-Werten, muss bei der Beurteilung eines Einzelfalls jedoch berücksichtigt werden, dass der Normwert - bestimmt an 413 Gesunden - zwischen 0,78 und 3,5 liegt (14).

Zusammenfassend muss konstatiert werden, dass die NLR als prädiktiver Marker wegen der begrenzten Spezifität nur im Zusammenhang mit anderen Faktoren, z. B. einem Sarkomrisiko-Score verwendet werden kann. Entzündliche und degenerative Erkrankungen sowie andere Tumoren müssen vorher ausgeschlossen werden.

3. Material und Methode

Die Untersuchung bezieht sich auf die uterinen Sarkome LMS, LGEES, HGEES und UUS. Heterologe Sarkome wie z. B. die Rhabdomyosarkome, Chondrosarkome, Osteo- und Liposarkome sowie die malignen Mischtumoren wie das Adenosarkom und das Karzinosarkom waren nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Für die Generierung der zu untersuchenden Sarkomentitäten wurde die Sarkom-Beratungsdatei des DKSM der Frauenklinik der Universitätsmedizin Greifswald verwendet. Grundlage der Analyse waren „Sarkomberatungsfälle“ des DKSM aus dem Zeitraum von 01/2011 bis 09/2021. Bei den genannten Fällen handelt es sich um Anfragen von direkt betroffenen Frauen, deren Angehörigen bzw. behandelnden Hausärzten, Gynäkologen und Onkologen. Der größte Anteil der Beratungsanfragen stammt jedoch aus unterschiedlich großen Frauenkliniken oder gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilungen aus ganz Deutschland. Eine geringere Anzahl kam aus Österreich, der Schweiz, Polen, England, Kroatien und Übersee. Alle ausgewerteten Pat. hatten zusammen mit ihrer eigenen Beratungsanfrage oder über ihre nachfragenden Ärzte eine schriftliche Zustimmung für die anonymisierte wissenschaftliche Aufarbeitung ihrer Unterlagen gegeben. Ein Ethikvotum der Universitätsmedizin Greifswald für die Publikation dieser Ergebnisse liegt vor.

Aus der Beratungsdatei des DKSM wurden zunächst alle o. g. Entitäten extrahiert und für eine mögliche Weiterbearbeitung im Sinne der Fragestellung überprüft. In die Untersuchungen wurden ausschließlich Unterlagen einbezogen, die die für die Fragestellung notwendigen Angaben enthielten:

- vollständige Anamnese bzw. Epikrise
- komplette Angaben zur Diagnostik bzw. den diagnostischen Methoden
- komplette Angaben zur Indikation für die definitive Operation
- alle Operationsberichte
- alle histopathologischen Befunde einer stattgehabten Abrasio und der definitiven Operation

Insgesamt konnten 640 LGEES, LMS, HGEES und UUS rekrutiert werden (Tab. 1).

Wegen der weitgehend identischen anamnestischen, klinischen, bildgebenden, wie auch der hier nicht berücksichtigten prognostischen Eigenschaften wurden nachfolgend die HGEES und UUS zu einer Gruppe (HGEES/UUS) zusammengefasst.

Erfasste Variable:

- Sarkomentität
- Alter der Patientinnen
- AUB und PMB nach FIGO (17) bei den uterinen Sarkomen
- durchgeführte Abrasionen bzw. Biopsien bei uterinen Sarkomen
- Indikationen zur Abrasio
- pathologisch-anatomisches Ergebnis der Abrasio
- Indikation zur definitiven OP
- durchgeführtes Morcellement
- adäquate und inadäquate OP
- LDH-Werte
- Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
- Überlebensraten in Abhängigkeit von einer durchgeführten Abrasio

Als inadäquate OP wurden alle Eingriffe mit einem Morcellement oder mit einer spontanen bzw. iatrogenen Tumorperforation, aber auch solche mit einer Uterusverletzung ohne Morcellement, ohne Tumorperforation und ohne direkte Tumorverletzung (z. B. Tumorexstirpation, suprazervikale Hysterektomie, getrenntes Absetzen Zervix-Uterus in gleicher Sitzung, Anwendung einer scharfen Kralle, oder scharfe Einschnitte in den Uterus) bezeichnet.

Alle Variablen bzw. ihre einzelnen Faktoren wurden nach einheitlichen Vorgaben, wie sie auch in den anderen Promotionen der PFGS verwendet wurden, kodiert und in einer Microsoft Excel™-Datei erfasst. Die Daten wurden anschließend zur statistischen Berechnung in eine SPSS-Datei überführt (SPSS-27™).

Bei den kategorialen Variablen erfolgte die statistische Berechnung mittels explorativer Datenanalyse und dem Chi²-Test. Zum Vergleich der Mittelwerte wurde der t-Test unter Einbeziehung der Effektstärke (Cohen's d) verwendet. Für die Berechnung der Überlebensdaten wurde die Kaplan-Meier-Methode herangezogen. Generell wurden errechnete Unterschiede als statistisch signifikant bezeichnet, wenn der p-Wert < 0,05 war.

3.1. Methodenkritik

Die dieser Promotion zugrunde liegenden Daten wurden zu etwa 90 % retrospektiv erhoben. Mit den bekannten klassischen Bias retrospektiver Studien muss daher gerechnet werden. Zudem kann bei einer retrospektiven Erfassung die Korrektheit der Daten nur eingeschränkt kontrolliert werden. Zum Teil ist bei fehlenden Informationen aus den Beratungsakten nicht ersichtlich, ob ein Befund unauffällig war, bzw. nicht erfragt, nicht erhoben oder nur nicht dokumentieren worden ist. In solchen Fällen erfolgte von Seiten des DKSM jedoch eine Rückfrage an den Absender der Beratung. Seit 2016 wurden Beratungsanfragen an das DKSM nur beantwortet, wenn ein an den Anfragenden gesendeter Fragebogen komplett ausgefüllt wurde. Wenn dennoch essenzielle, für die Berechnung der einzelnen Variablen notwendige Daten fehlten, wurde der Gesamtfall eliminiert.

Unabhängig davon ist es möglich, dass einige Befunde oder Symptome unzutreffend bzw. unpräzise oder nicht nach allgemeingültigen Definitionen benannt worden sind. Gerade im Hinblick auf Blutungsanomalien wurden häufig die Definitionen der FIGO nicht verwendet oder Bezeichnungen gewählt, die sich nicht mit dem Menopausestatus vereinbaren ließen. Eindeutig falsche Bezeichnungen wurden im Nachhinein korrigiert.

4. Ergebnisse

4.1. Verteilung der Sarkomentitäten und Charakterisierung der Patientinnen – Alter, Menopausestatus, abrasionsrelevante Symptome, Stadium und Leiomyosarkom-Risiko-Score

Insgesamt erfüllten 640 uterine Sarkome die Kriterien für den Einschluss in diese Studie.

Tab. 1: Rekrutierte uterine Sarkome

Tumorentität	Anzahl
LGESS	179
LMS	336
HGESS/UUS	125
Gesamt	640

Die LMS machen mit 52,5 % den größten Anteil der Gruppe aus, gefolgt von 28,0 % LGESS und 19,5 % der zusammengefassten Gruppe HGESS und UUS.

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen betrug mit einer Spanne zwischen 18 und 90 Jahren 52,8 Jahre. Gliedert man das Alter nach den einzelnen Entitäten auf, ergeben sich deutliche Unterschiede. (Tab. 2 und Abb. 1.)

Tab. 2: Alter der Patientinnen bei den unterschiedlichen Sarkomentitäten

Tumorentität	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
LGESS	47,42	47,00	18	82
LMS	53,89	52,00	25	90
HGESS/UUS	57,78	57,00	24	86

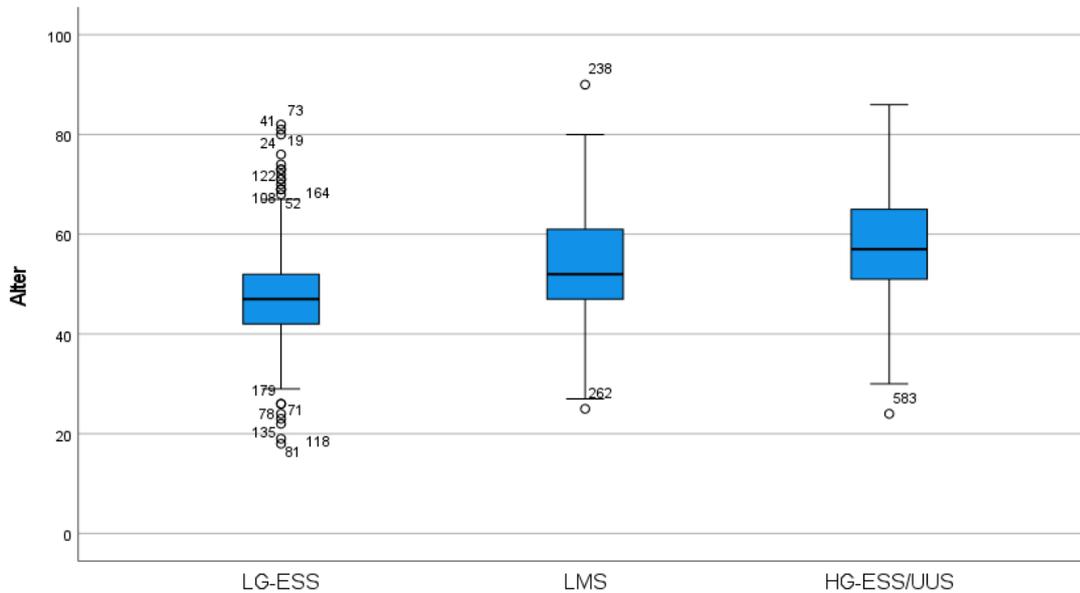


Abb. 1: Patientinnenalter bei den verschiedenen Sarkomentitäten

Betreffs des Alters der Frauen unterscheiden sich alle Entitäten signifikant voneinander ($p < 0,001$), allerdings ist die Effektstärke zwischen den LGESS und LMS (Cd 0,587) größer als die zwischen den LMS und HGESS/UUS (Cd 0,354).

Tab. 3: Menopausestatus uterine Sarkome

Menopausestatus		LGESS	LMS	HGESS/ UUS	Gesamt
Prämenopause	Anzahl	142	144	37	323
	% von Entität	79,3	42,9	29,6	50,5
Postmenopause	Anzahl	37	192	88	317
	% von Entität	20,7	57,1	70,4	49,5
Gesamt	Anzahl	179	336	125	640

Auch im Menopausestatus sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Entitäten signifikant ($p < 0,001$). Der hohe Anteil prämenopausaler LGESS korreliert gut mit dem medianen Alter von 47,4 Jahren.

Gliedert man den Anteil der durchgeführten bzw. nicht durchgeführten Abrasionen bei den einzelnen Entitäten nach dem Alter auf, kommt man zu den in den Tab. 4 bis 6 dargestellten Ergebnissen. Auffällig ist, dass das Alter der Frauen bei durchgeführten Abrasionen bei allen Entitäten signifikant höher war ($p < 0,001$).

Die Effektstärke war mit einer Cd 0,458 bei den LGSS am höchsten und betrug bei den LMS und HGESS/UUS 0,363 bzw. 0,331.

Tab. 4: Alter LMS - ohne/mit Abrasio

Präoperative Abrasio/Biopsie	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Keine Abrasio	212	52,44	10,817
Abrasio/Biopsie durchgeführt	123	56,35	10,685

Tab. 5: Alter LGESS - ohne/mit Abrasio

Präoperative Abrasio/Biopsie	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Keine Abrasio	93	45,01	8,976
Abrasio/Biopsie durchgeführt	86	50,03	12,800

Tab. 6: Alter HGESS/UUS ohne/mit Abrasio

Präoperative Abrasio/Biopsie	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
Keine Abrasio	43	55,26	10,702
Abrasio/Biopsie durchgeführt	81	58,91	11,207

Eine AUB bzw. PMB sind bei den uterinen Malignomen im Allgemeinen und bei den uterinen Sarkomen im Besonderen die wichtigsten abrasionsrelevanten Symptome.

Während die genannten Blutungsstörungen bei den LGESS und LMS in etwas weniger als der Hälfte der Fälle vorkommen, treten sie bei den HGESS/UUS in 63,2 % der Fälle deutlich häufiger auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Tab. 7: Abnorme uterine Blutungen oder Postmenopauseblutung - uterine Sarkome

		LGESS	LMS	HGESS/UUS	Gesamt
Keine AUB oder PMB	Anzahl	86	169	46	301
	% von Entität	51,2	50,4	36,8	47,9
AUB oder PMB	Anzahl	82	166	79	327
	% von Entität	48,8	49,6	63,2	52,1
Gesamt	Anzahl	168	335	125	628

Pat. mit einem Stadium pT1 erhielten nur in 44 % eine Abrasio.

Tab. 8: Präoperative Abrasio/Biopsie - Stadium pT1

		Stadium pT1
keine präoperative Abrasio	Anzahl	255
	% von Stadium pT	56,0
präoperative Abrasio/Biopsie	Anzahl	200
	% von Stadium pT	44,0
Gesamt	Anzahl	455

Der LMS-Risiko-Score enthält als Variable u. a. das Alter, den Menopausestatus, den Tumordurchmesser und die Blutungsstörungen AUB und PMB (s. Abschnitt 2.3.1.).

Höheres Alter, eine Postmenopause und größere Tumordurchmesser gelten auch als unabhängige Prognosefaktoren für alle Sarkome.

Tab. 9: LGESS - Abrasio und Leiomyosarkom-Risiko-Score

		n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Scorewert	Keine Abrasio	67	3,7015	2,32910	,28454
	Abrasio/Biopsie durchgeführt	65	4,3231	2,20870	,27396

Tab. 10: LMS - Abrasio und Leiomyosarkom-Risiko-Score

		n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Scorewert	Keine Abrasio	212	6,0189	1,97127	,13539
	Abrasio/Biopsie durchgeführt	123	6,2602	2,16089	,19484

Tab. 11: HGESS/UUS - Abrasio und Leiomyosarkom-Risiko-Score

		n	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Scorewert	Keine Abrasio	43	6,7442	1,48152	,22593
	Abrasio/Biopsie durchgeführt	81	6,6667	1,73205	,19245

Die LGESS und LMS wiesen in der abradierten Gruppe auch höhere Score-Werte auf. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. In der Gruppe der HGESS/UUS hatten die nicht abradierten Frauen einen höheren Score-Wert.

4.2. Häufigkeit einer Abrasio und deren Indikationen

Bei insgesamt 54,4 % aller Sarkome wurde keine Abrasio durchgeführt (Tab. 12).

Tab. 12: Häufigkeit einer präoperativen Abrasio/Biopsie - uterine Sarkome

		LGESS	LMS	HGESS/UUS	Gesamt
Keine Abrasio	Anzahl	93	212	43	348
	% von Entität	52,0	63,0	34,7	54,4
Abrasio/Biopsie durchgeführt	Anzahl	86	123	81	290
	% von Entität	48,0	37,0	65,3	45,6
Gesamt	Anzahl	179	335	124	638

Die hohe Zahl von nicht durchgeführten Abrasionen ist u. a. darin begründet, dass 73,6 %, 62,9 % und 30 % der LGESS, LMS bzw. HGESS/UUS primär als LM oder als anderer benigner Tumor verkannt und unter der entsprechenden Indikation operiert worden sind (s. u. und Tab. 17).

Eine Abrasio kam bei den einzelnen Entitäten signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$) häufig zur Anwendung. Auch hier ist der Unterschied im Wesentlichen darin begründet, dass die LGESS und LMS primär weitaus häufiger als LM verkannt wurden, als die HGESS/UUS.

Eine AUB oder PMB bildeten bei allen Entitäten zu 39,5 % die alleinige Indikation für eine Abrasio. In 69,7 % bestand die Indikation aus einer Kombination einer AUB oder PMB mit

einem weiteren Symptom oder einem klinischen bzw. bildgebenden Befund (auffälliger intrakavitärer sonographischer Befund, makroskopisch sichtbarer suspekter Tumor wie Polyp, Myoma in statu nascendi, auffälliges LM, Verdacht auf anderen uterinen nbnz. Tumor oder ein Endometriumkarzinom).

Weitere Indikationen waren: Hypermenorrhoe mit/ohne klinischen/bildgebenden Befund oder ein klinischer/bildgebender Befund ohne jegliche Blutungsstörung (auffälliger uteriner sonographischer Befund, Polyp, Myoma in statu nascendi, DD LMS/LM, unklarer Unterbauch-Tumor, Primärtumorsuche bei Metastasen/CUP-Syndrom, DD Ovarialtumor-uteriner Tumor, andere Indikation nbnz.).

Tab. 13: Indikation zur Abrasio/Biopsie - uterine Sarkome

Indikation zur Abrasio/Biopsie		LGESS	LMS	HGESS/ UUS	Gesamt
AUB oder PMB mit/ohne weitere Befunde	Anzahl	35	44	36	115
	% von Entität	40,7	35,5	44,4	39,5
AUB oder PMB in Kombination mit einem klinischen/bildgebenden Befund	Anzahl	13	47	28	88
	% von Entität	15,1	37,9	34,6	30,2
Hypermenorrhoe mit/ohne klinischem/bildgebendem Befund	Anzahl	21	9	3	33
	% von Entität	24,4	7,3	3,7	11,3
Klinischer/bildgebender Befund ohne Blutungsstörungen	Anzahl	17	24	14	55
	% von Entität	19,8	19,4	17,3	18,9
Gesamt	Anzahl	86	124	81	291

Mit den AUB oder PMB als alleiniges Symptom oder in Kombination mit anderen Symptomen und Befunden wurde die Indikation zur Abrasio signifikant ($p < 0,01$) häufiger gestellt als bei den Indikationsgruppen klinischer/bildgebender Befund mit und ohne eine Hypermenorrhoe. Die HGESS/UUS stehen in dieser Hinsicht an erster Stelle. Tatsächlich treten eine AUB oder PMB beim HGESS/UUS am häufigsten auf und unterscheiden sich in dieser Hinsicht signifikant ($p < 0,01$) von LGESS und LMS.

4.3. Pathologisch-anatomische Ergebnisse der Abrasio und ihr Zusammenhang mit der Abrasionsindikation, Sensitivität der Methode

Die histologischen Befunde der Abrasio (Tab. 14) sind außergewöhnlich vielfältig. Sie werden an dieser Stelle wegen der zahlreichen und sehr unterschiedlichen Diagnosen als Ausdruck der schwierigen DD der uterinen Sarkome in ihrem gesamten Umfang dargestellt.

Tab. 14: Spezifischer Abrasions-/Biopsiefund - reine uterine Sarkome

Abrasions-/Biopsiefund		LGEES	LMS	HGESS/ UUS	Gesamt
LM	Anzahl	3	16	2	21
	% von Entität	3,5	13,0	2,4	7,2
Varianten LM, ZLM, MALM, LMBZ, STUMP	Anzahl	5	4	1	10
	% von Entität	5,8	3,3	1,2	3,4
LGEES	Anzahl	25	1	1	27
	% von Entität	29,1	0,8	1,2	9,3
LMS	Anzahl	1	42	4	47
	% von Entität	1,2	34,1	4,9	16,2
nbnz. high-grade-Sarkom	Anzahl	0	1	7	8
	% von Entität	0,0	0,8	8,5	2,7
HGESS	Anzahl	0	2	20	22
	% von Entität	0,0	1,6	24,4	7,6
UUS	Anzahl	0	0	8	8
	% von Entität	0,0	0,0	9,8	2,7
AS	Anzahl	0	0	2	2
	% von Entität	0,0	0,0	2,4	0,7
KS	Anzahl	0	0	1	1
	% von Entität	0,0	0,0	1,2	0,3
Rhabdomyosarkom	Anzahl	0	1	0	1
	% von Entität	0,0	0,8	0,0	0,3
nbnz. Sarkom	Anzahl	1	10	7	18
	% von Entität	1,2	8,1	8,5	6,2

Abrasions-/Biopsiebefund		LGEES	LMS	HGESS/ UUS	Gesamt
nbnz. Stromasarkom	Anzahl	2	0	6	8
	% von Entität	2,3	0,0	7,3	2,7
endometrialer Stromaknoten/Stromatumor	Anzahl	6	0	0	6
	% von Entität	7,0	0,0	0,0	2,1
unklarer maligner Tumor	Anzahl	2	3	5	10
	% von Entität	2,3	2,4	6,1	3,4
unklarer Befund oder nur Nekrosen	Anzahl	1	0	1	2
	% von Entität	1,2	0,0	1,2	0,7
undifferenziertes Karzinom	Anzahl	0	0	1	1
	% von Entität	0,0	0,0	1,2	0,3
Endometriumkarzinom	Anzahl	1	0	2	3
	% von Entität	1,2	0,0	2,4	1,0
benigner Befund, nbnz.	Anzahl	7	9	6	22
	% von Entität	8,1	7,3	7,3	7,6
regelhafter Befund	Anzahl	27	26	6	59
	% von Entität	31,4	21,1	7,3	20,3
Endometriumpolyp	Anzahl	4	7	0	11
	% von Entität	4,7	5,7	0,0	3,8
Adenomyose/Adenomyom	Anzahl	0	1	0	1
	% von Entität	0,0	0,8	0,0	0,3
Glanduläre Hyperplasie	Anzahl	0	0	2	2
	% von Entität	0,0	0,0	2,4	0,7
nbnz. mesenchymaler oder stromaler oder spindelzelliger Tumor	Anzahl	1	0	0	1
	% von Entität	1,2	0,0	0,0	0,3
Gesamt	Anzahl	86	123	82	291

Die definitive postoperative Enddiagnose der präoperativen Abrasio wurde bei den LGEES in 29,1 %, bei den LMS in 34,1 % und bei den HGESS/UUS in 34,2 % (HGESS 24,4 %, UUS 9,8 %) korrekt gestellt. Bei den LGEES als Enddiagnose wurde mittels Abrasio in 7,0 % ein endometrialer Stromaknoten diagnostiziert. Die Differenz von 81 durchgeführten

Abrasionen bei den HGESS/UUS zu 82 histologischen Befunden, ist auf eine Biopsie an einer Metastase zurückzuführen.

In der Tab. 15 sind die histologischen Abrasionsbefunde zu klinisch relevanten Gruppen zusammengefasst. Danach wurde die Diagnose eines uterinen Sarkoms bzw. eines malignen mesenchymalen Tumors in 52,9 % richtig positiv gestellt. Unter Hinzunahme diagnostizierter Karzinosarkome oder nbnz. Karzinome beträgt der Anteil der OP-Indikationsrelevanten richtig positiven malignen Befunde 54,6 %.

Unter Ausschluss diagnostizierter Varianten des LM bzw. des STUMP wurde in 14,4 % ein gutartiger Tumor z. B ein Polyp oder eine Adenomyose, eine glanduläre Hyperplasie sowie ein endometrialer Stromaknoten diagnostiziert. Mit 27,8 % wurde in mehr als einem Viertel sogar ein regelhafter Befund beschrieben. Ein regelhafter Befund war bei den HGESS/UUS signifikant ($p < 0,01$) seltener. Somit waren insgesamt 45,4 % der Diagnosen falsch negativ.

Tab. 15: Zusammengefasste Abrasions-/Biopsiefunde - reine uterine Sarkome

Abrasions-/Biopsiefund		LGESS	LMS	HGESS /UUS	Gesamt
Uterines Sarkom oder nbnz.	Anzahl	32	60	62	154
maligner mesenchymaler Tumor	% von Entität	37,2	48,8	75,6	52,9
Karzinosarkom oder nbnz.	Anzahl	1	0	4	5
Karzinom	% von Entität	1,2	0,0	4,9	1,7
Varianten Leiomyom, STUMP	Anzahl	5	4	0	9
	% von Entität	5,8	3,3	0,0	3,1
Gutartiger Tumor/Befund	Anzahl	14	24	4	42
	% von Entität	16,3	19,5	4,9	14,4
Regelhafter Befund	Anzahl	34	35	12	81
	% von Entität	39,5	28,5	14,6	27,8
Gesamt	Anzahl	86	123	82	291

Eine AUB oder PMB ohne und mit anderen klinischen/bildgebenden Befunden als Abrasionsindikation führte gegenüber den Indikationen klinische/bildgebende Befunde mit/ohne Hypermenorrhoe jedoch ohne AUB oder PMB zu einer signifikant ($p < 0,05$) höheren richtig positiven Diagnose (81,5 vs. 18,5 %).

Tab. 16: Richtig positive Abrasionsdiagnose uterines Sarkom in Abhängigkeit von der Abrasionsindikation

Abrasionsindikation	LGESS		LMS		HGESS/UUS		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AUB/PMB mit/ohne weiteren Befund	18	54,5	46	76,7	53	81,5	117	74,1
Klinischer/bildgebender Befund mit/ohne Hypermenorrhoe	15	45,5	14	23,3	12	18,5	41	25,9
Gesamt	33	100,0	60	100,0	65	100,0	158	100,0

4.4. Einfluss der Abrasio auf die definitive Operationsindikation und den Anteil von inadäquaten Operationen

In den beiden nachfolgenden Tab. 17 und 18 ist die definitive OP-Indikation in Abhängigkeit von einer durchgeführten Abrasio dargestellt.

Die definitive OP-Indikation Sarkom/Malignom liegt bei nicht durchgeführter Abrasio nur bei 15,6 % (Tab. 17). Die dominierende OP-Indikation stellt in diesem Fall das LM dar. Das betrifft in absteigender Häufigkeit die LGESS mit 84,9 %, die LMS mit 72,4 % und die HGESS/UUS mit 62,8 %.

Tab. 17: Definitive Operationsindikation reine uterine Sarkome ohne Abrasio

OP-Indikation		LGESS	LMS	HGESS /UUS	Gesamt
Histologisch gesichertes Malignom	Anzahl	0	2	0	2
	% von Entität	0,0	1,0	0,0	0,6
Histologischer/klinischer/ bildgebender Verdacht auf Sarkom/Malignom	Anzahl	0	45	7	52
	% von Entität	0,0	21,4	16,3	15,0
Genitaler Tumor nnbz. oder Primärtumorsuche	Anzahl	9	8	9	26
	% von Entität	9,7	3,8	20,9	7,5
Benigner Befund mit/ohne oder alleinige Blutungsstörung	Anzahl	5	2	0	7
	% von Entität	5,4	1,0	0,0	2,0
Leiomyom	Anzahl	79	152	27	258
	% von Entität	84,9	72,4	62,8	74,6
Andere Indikation nnbz.	Anzahl	0	1	0	1
	% von Entität	0,0	0,5	0,0	0,3
Gesamt	Anzahl	93	210	43	346

Die bei 2 Fällen histologisch gesicherte Diagnose LMS in der nicht abradierten Gruppe ist an Metastasen des Tumors gestellt worden.

Nach einer Abrasio steigt der Anteil der Indikation Sarkom/Malignom dramatisch von 15,6 % auf 61 % gegenüber den nicht abradierten Frauen an (Tab. 17 u. 18). Infolgedessen sinkt der Anteil der OP-Indikation LM bei allen Entitäten insbesondere aber den HGESS/UUS um über 50 % ab. Dennoch stellt das LM mit 32,3 % der Fälle eine sehr häufige OP-Indikation dar.

Eine indizierte Abrasio hat somit einen wesentlichen Einfluss auf die Optimierung der Indikationsstellung, kann aber falsche Indikationsstellungen nicht verhindern.

Tab. 18: Definitive Operationsindikation reine Sarkome mit Abrasio

OP-Indikation		LGESS	LMS	HGESS /UUS	Gesamt
Histologisch gesichertes Malignom	Anzahl	32	54	56	142
	% von Entität	37,6	45,8	70,9	50,4
Histologischer/klinischer/ bildgebender Verdacht auf Sarkom/Malignom	Anzahl	6	16	8	30
	% von Entität	7,1	13,6	10,1	10,6
Genitaler Tumor nmbz. oder Primärtumorsuche	Anzahl	5	1	4	10
	% von Entität	5,9	0,8	5,1	3,5
Benigner Befund mit/ohne oder alleinige Blutungsstörung	Anzahl	4	3	2	9
	% von Entität	4,7	2,5	2,5	3,2
Leiomyom	Anzahl	38	44	9	91
	% von Entität	44,7	37,3	11,4	32,3
Gesamt	Anzahl	85	118	79	282

Nach einer durchgeführten Abrasio werden bei den LGESS und LMS signifikant weniger inadäquate OP durchgeführt als bei Frauen ohne eine Abrasio (Tab. 19). Bei den HGESS steigt dagegen der Anteil der inadäquaten OP.

Tab. 19: Inadäquate Operation reine uterine Sarkome ohne und mit einer Abrasio

		LGESS	LMS	HGESS/ UUS	Gesamt
Keine Abrasio	Anzahl	72	153	28	253
	% von Entität	61,0	75,0	46,7	66,2
Abrasio/Biopsie durchgeführt	Anzahl	46	51	32	129
	% von Entität	39,0	25,0	53,3	33,8
Gesamt	Anzahl	118	204	60	382

Der Unterschied ist statistisch signifikant.

Ein Morcellement (Tab. 20) erfolgt nach einer Abrasio deutlicher seltener als bei einer OP ohne Abrasio. Ein statistisch gesicherter Unterschied wird jedoch nicht erreicht.

Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Frauen bei der Indikationsstellung zur Abrasio und dem Alter bei einer inadäquaten OP bzw. bei einem Morcellement.

Tab. 20: Morcellement, reine uterine Sarkome ohne bzw. mit einer Abrasio

		LGESS	LMS	HGESS/UUS	Gesamt
Keine Abrasio	Anzahl	59	82	17	158
	% von Entität	66,3	72,6	68,0	69,6
Abrasio/Biopsie erfolgt	Anzahl	30	31	8	69
	% von Entität	33,7	27,4	32,0	30,4
Gesamt	Anzahl	89	113	25	227

4.5. Einfluss einer Abrasio auf die Überlebensdaten

Beim OS der LGESS gibt es keinen Unterschied, ob eine Abrasio erfolgt ist oder nicht (Log rank 0,5). Der Median wird in beiden Gruppen nicht erreicht.

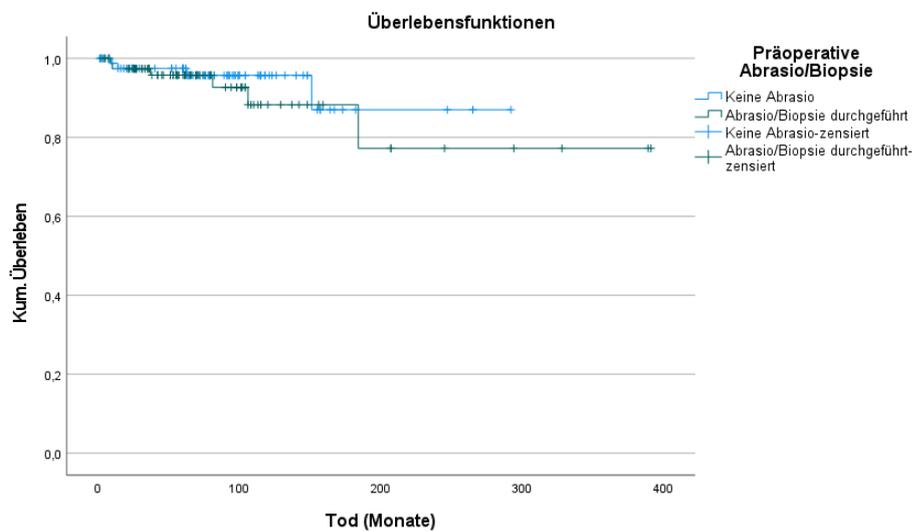


Abb. 2: Einfluss einer Abrasio auf das Gesamtüberleben beim LGESS

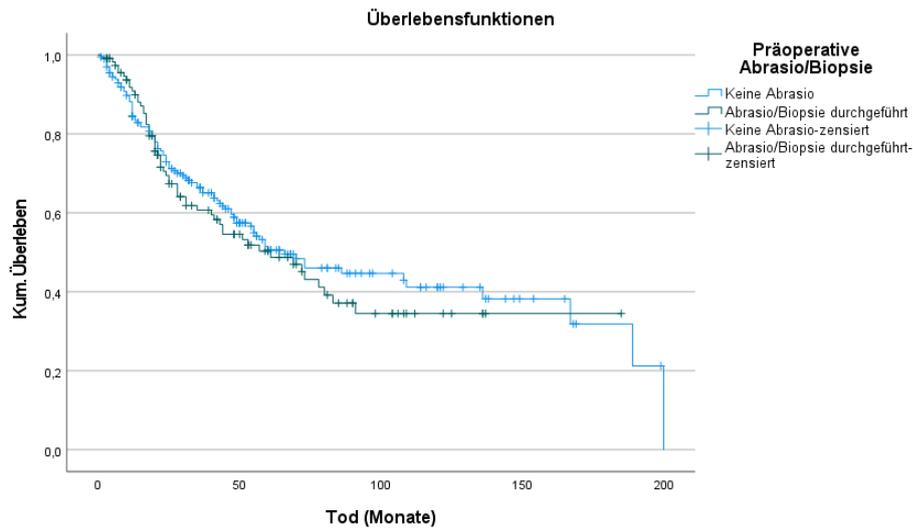


Abb. 3: Einfluss einer Abrasio auf das Gesamtüberleben beim LMS

Tab. 21: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei LMS in Abhängigkeit von einer Abrasio

			Keine Abrasio	Abrasio/Biopsie durchgeführt	Gesamt
Mittelwert		Schätzer	98,609	88,143	95,476
		Standardfehler	7,042	8,341	5,668
	95%-Konfidenzintervall	Untergrenze	84,807	71,794	84,366
		Obergrenze	112,411	104,491	106,586
Median		Schätzer	66,000	61,000	61,000
		Standardfehler	11,001	11,516	6,165
	95%-Konfidenzintervall	Untergrenze	44,439	38,428	48,917
		Obergrenze	87,561	83,572	73,083

Ogleich das mediane Überleben ohne Abrasio 66 Monate und mit Abrasio nur 61 Monate beträgt, ist der Unterschied dennoch nicht signifikant (Log rank 0,5).

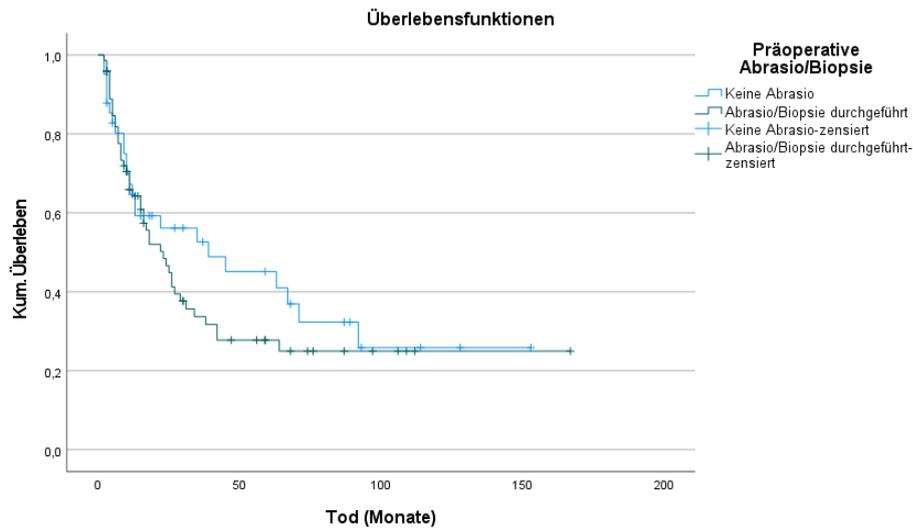


Abb. 4: Einfluss einer Abrasio auf das Gesamtüberleben bei den HGESS/UUS

Tab. 22: HGESS/UUS - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

			Keine Abrasio	Abrasio/Biopsie durchgeführt	Gesamt
Mittel-wert		Schätzer	62,159	55,227	58,627
		Standardfehler	10,689	8,780	7,126
	95%-Konfidenz-intervall	Untergrenze	41,207	38,019	44,661
		Obergrenze	83,110	72,436	72,593
Median		Schätzer	39,000	23,000	25,000
		Standardfehler	23,033	4,694	4,804
	95%-Konfidenz-intervall	Untergrenze	,000	13,799	15,584
		Obergrenze	84,145	32,201	34,416

Obgleich das mediane Überleben ohne Abrasio 39 Monate und mit Abrasio 23 Monate beträgt, ist der Unterschied dennoch nicht signifikant (Log rank 0,4).

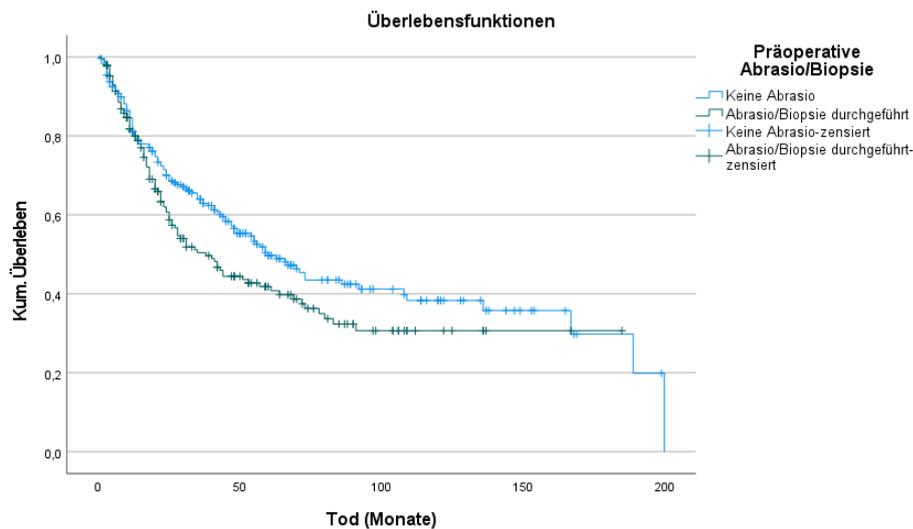


Abb. 5: Einfluss einer Abrasio auf das Gesamtüberleben bei allen high-risk uterinen Sarkomen (LMS/HGESS/UUS)

Tab. 23: LMS/HGESS/UUS - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

			Keine Abrasio	Abrasio/Biopsie durchgeführt	Gesamt
Mittelwert		Schätzer	93,743	77,107	87,643
		Standardfehler	6,413	6,495	4,848
	95%-Konfidenzintervall	Untergrenze	81,174	64,377	78,140
		Obergrenze	106,313	89,838	97,146
Median		Schätzer	60,000	38,000	53,000
		Standardfehler	7,430	5,502	5,987
	95%-Konfidenzintervall	Untergrenze	45,437	27,216	41,265
		Obergrenze	74,563	48,784	64,735

Fasst man alle high-grade uterinen Sarkome (LMS, HGESS und UUS) zusammen, weist die Gruppe der abradierten gegenüber den nicht abradierten Tumoren ein signifikant (Log rank 0,05) schlechteres medianes Überleben (38 vs. 60 Monate) auf.

4.6. LDH-Werte und Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio

Bei insgesamt 12,8 % aller Sarkome wurde präoperativ LDH bestimmt (Tab. 24).

Tab. 24: Anteil der LDH-Bestimmungen bei uterinen Sarkomen

	Anzahl	Anteil (%)
LGESS	16	8,9
LMS	44	13,1
HGESS/UUS	22	17,6

Tab. 25: LDH-Werte bei reinen uterinen Sarkomen

			LDH (U/l)
LGESS	Mittelwert		180,10
	95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	166,88
		Obergrenze	193,32
	Median		191,00
	Standardabweichung		24,803
	Minimum		133
	Maximum		206
LMS	Mittelwert		392,07
	95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	302,78
		Obergrenze	481,36
	Median		297,00
	Standardabweichung		293,691
	Minimum		129
	Maximum		1414
HGESS/UUS	Mittelwert		259,86
	95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	222,24
		Obergrenze	297,48
	Median		260,00
	Standardabweichung		84,852
	Minimum		146
	Maximum		460

Die LDH liegt bei den LGESS noch im Normbereich, erreicht aber bei den LMS und HGESS/UUS pathologische Werte.

Tab. 26: LDH – reine uterine Sarkome

	Anzahl	Mittelwert (U/l)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
LMS/HGESS/UUS	66	348,00	251,655	30,977
LGESS	16	180,10	24,803	6,201

Der Unterschied im Mittelwert zwischen den LGESS und den high-grade Sarkomen wie dem LMS und HGESS/UUS war mit $p < 0,001$ statistisch hochsignifikant (Cd 0,739).

Bei insgesamt 8 % aller Sarkome konnte der präoperative NLR-Wert bestimmt werden (Tab. 27).

Tab. 27: Anteil der NLR-Werte bei uterinen Sarkomen

	Anzahl	Anteil (%)
LGESS	7	3,9
LMS	25	7,4
HGESS/UUS	19	15,2

Tab. 28: NLR - reine uterine Sarkome

			NLR
LGESS	Mittelwert		4,6564
	95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	1,9624
		Obergrenze	7,3504
	Median		3,5100
	Standardabweichung		2,91290
	Minimum		2,84
	Maximum		10,80
LMS	Mittelwert		5,2142
	95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	3,5116
		Obergrenze	6,9168
	Median		3,5544
	Standardabweichung		4,12471
	Minimum		2,14
	Maximum		21,39
HGESS/UUS	Mittelwert		4,4569
	95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	3,1811
		Obergrenze	5,7327
	Median		3,8000
	Minimum		1,88
	Maximum		11,45

Die NLR liegt bei allen Entitäten außerhalb des Normbereichs.

5. Diskussion

Der Anteil der LMS an den uterinen Sarkomen entspricht mit 52 % im eigenen Material im Wesentlichen den Angaben aus der Literatur (35) mit 40 – 50 %. Die LGEES sind nach den eigenen Daten mit 28 % etwas stärker vertreten, als die von anderer Seite (11) berichteten LGEES mit etwa 20 %. In die letztgenannte Statistik waren aber wohl auch Adenosarkome einbezogen, die den geringeren relativen Anteil der LGEES erklären kann. Bezüglich der HGEES und der UUS sind die Daten in der Literatur uneinheitlich, zumal statistische Angaben durch den Nomenklaturwechsel in der WHO-Klassifikation im Jahr 2014 (12, 44) nur bedingt verwertbar sind. Tatsächlich erschienen nach diesem Zeitpunkt noch zahlreiche Publikationen, die die alte Klassifikation verwendet hatten. LGEES und HGEES/UUS sollen in ihrer Häufigkeit ein Verhältnis von 1 zu 2 haben. Das lässt sich am eigenen Material nicht bestätigen. Selektionsbias sind jedoch nicht auszuschließen. Insgesamt liegt jedoch mit der vorliegenden Analyse eine repräsentative Zahl an uterinen Sarkomen vor, die einen soliden Vergleich untereinander und statistische Berechnungen ermöglichen.

Nach unterschiedlichen Angaben liegt das mediane Alter bei den LMS zwischen 47 - 57 Jahren und etwa 50 % der Frauen sind postmenopausal (1, 2, 21, 46, 63). Mit einem Median von 52 Jahren entsprechen die eigenen Berechnungen den vorgenannten Daten. Mit 57,1 % postmenopausaler Frauen liegt der eigene Wert jedoch deutlich höher als in den zusammengefassten Literaturberichten.

Das Alter der betroffenen Frauen mit einem LGEES liegt nach Literaturangaben (9) mit median 42 - 52 Jahren zwischen dem 15. und 96. Lebensjahr. Die eigenen Daten mit einem medianen Alter von 47 Jahren mit einer Spanne von 18 – 82 entsprechen im Wesentlichen der vorgenannten Analyse. Der Anteil von 79,3 % prämenopausaler Frauen beim LGEES liegt signifikant niedriger als bei den anderen Sarkomen und steht den LM mit 96 % deutlich näher. Das gilt auch für das mediane Alter von 47 Jahren bei den LGEES und von 44 Jahren bei den LM (26).

Frauen mit einem HGEES und UUS weisen ein medianes Alter zwischen 58 und 63 Jahren auf und sind damit deutlich älter als Frauen mit einem LGEES (29, 56). Es wird auch ein medianes Alter von 61 (42 - 82) Jahren beschrieben (37). Zwei umfangreiche SEER-Analysen (49, 60) mit 1127 bzw. 1383 HGEES fanden ein medianes Alter von 58 (50 – 68) bzw. 59 (51 - 70) Jahren. Dem entsprechen die eigenen Daten mit median 57,8 (24 – 86) Jahren am

ehesten. Zhang et al. (62) geben mit median 48,5 (16-73) Jahren wesentlich niedrigere Zahlen an, dennoch sollen sich nach deren Berechnungen 52,5 % der Frauen in der Postmenopause befinden. Der Anteil von 70,4 % postmenopausaler Frauen in unserem Material ist deutlich höher.

Zusammengefasst unterscheiden sich die LGESS betreffs des Alters und der Postmenopause signifikant von den LMS und HGESS/UUS. Sie stehen in dieser Hinsicht den LM deutlich näher, was die klinische Differenzierung der LGESS von den LM erschwert.

Eine AUB bzw. PMB gelten als führendes Symptom bei den uterinen Sarkomen. Eine AUB bzw. PMB sind ein Hinweis darauf, dass der Tumor in das Cavum durchgebrochen ist oder sich primär innerhalb des Endometriums entwickelt hat (6, 53). Beim LGESS lässt sich in 48 - 72 % eine AUB oder eine PMB nachweisen (5, 61). Das entspricht im Wesentlichen den eigenen Daten mit 48,8 %.

Die AUB/PMB sind auch bei 46 – 57 % aller LMS das wichtigste Symptom (28, 31, 46,63). Eine AUB bei den LMS wird nach Köhler et al. (26) in 19 % und eine PMB in 28,2 % (zusammen 47,2 %) beobachtet. Die genannten Daten entsprechen der eigenen Analyse mit 49,6 %, die allerdings zu einem großen Teil auf die Fälle der vorgenannten Studie zurückgegriffen hat.

Bei den HGESS/USS treten eine AUB und PMB in 56,4 – 65 % der Fälle deutlich häufiger als beim LGESS und LMS auf (37, 62).

Die Ursache für diese Differenz ist darin begründet, dass die HGESS und die UUS regelhaft im Endometrium entstehen und sich sehr schnell im Cavum mit konsekutiven Blutungsstörungen ausbreiten. Die LGESS und LMS sind dagegen mehrheitlich primär im Myometrium lokalisiert und führen erst dann zu einer AUB/PMB, wenn sie in das Cavum durchbrechen. Die AUB/ PMB sind somit zwar typische Symptome der LGESS und LMS. Wegen der vorrangig intramuralen Lage des Tumors sind sie jedoch häufig nicht vorhanden. Die genannten Blutungsstörungen treten bei den LM nur in 11,4 % auf (26). Die LGESS stehen daher in der Symptomatik den LM näher als die HGESS/UUS und sind auch ein Grund dafür, dass letztere deutlich seltener als LM verkannt werden. Diese Tatsache hat auch einen Einfluss auf die Abrasionsdiagnose (s. u).

Nur 44 % der Sarkome im Stadium pT1 hatten eine Abrasio erhalten. Dies ist offensichtlich darin begründet, dass die LGESS und die LMS erst in höheren Stadien in das Cavum

einbrechen und erst dann zur indikationsrelevanten AUB/PMB führen. Literatur zu dieser Fragestellung ist nicht bekannt.

Der LMS-Risiko-Score enthält als Variable u. a. das Alter, den Menopausestatus, den Tumordurchmesser und die Blutungsstörungen AUB bzw. PMB. Höheres Alter, eine Postmenopause und größere Tumordurchmesser gelten unabhängig davon auch als unabhängige Prognosefaktoren für alle Sarkome.

Bei den LGEES und LMS stellte sich heraus, dass diese Entitäten in der abradierten Gruppe auch höhere Score-Werte aufwiesen. Dies lässt sich gleichfalls damit begründen, dass die Abrasionen erst in einem höheren Stadium erfolgen (s. o). Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. In der Gruppe der HGEES/UUS hatten die nicht abradierten Frauen einen höheren Score-Wert. Dies lässt sich wiederum damit begründen, dass bei dieser Tumorgruppe schon die anamnestischen und klinischen Befunde zu einem frühen Verdacht auf ein Sarkom lenken und somit auch ohne weitere Diagnostik zur entsprechenden OP-Indikation führen.

Es existiert nur wenig Literatur zur Häufigkeit einer Abrasio bzw. endometrialen Biopsie bei uterinen Sarkomen. Das umfangreichste Material mit 152 LMS kommt aus der Gruppe von Hinchcliff (20) und entspricht mit ähnlichen Variablen im Wesentlichen der Zielstellung dieser Arbeit. Danach hatten 45 % der Frauen eine Biopsie erhalten. Die wichtigsten Indikationen waren eine AUB oder eine PMB. In der Studie von Skorstad (52) erhielten 142 von 209 Frauen (67,9 %) mit einem LMS eine fraktionierte Abrasio bzw. endometriale Biopsie. In einer kleineren Studie wurde bei 8 von 10 LMS eine Abrasio durchgeführt (30). In der Untersuchung von Lentz (33) zur Vorhersage okkulten uteriner Sarkome bei Frauen mit LM war bei 69 % uteriner Sarkome, die sich nach der „LM-OP“ als Sarkom erwiesen hatten, eine Biopsie durchgeführt worden. Bezogen auf die Enddiagnose war bei 59 % der LMS eine Abrasio erfolgt. Die Indikation war ausnahmslos eine AUB/PMB. Lawlor et al. (28) hatten bei 159 LM und 31 LMS endometriale Biopsien durchgeführt, ohne dass spezifische Daten vorgelegt wurden.

Studien und Fallberichte zur Häufigkeit einer Abrasio von stromalen Sarkomen sind noch seltener als bei den LMS. In einer sehr kleinen Studie (3) mit 14 LGEES wurde bei 4 Pat. (28 %) eine Abrasio wegen einer AUB durchgeführt. In einer weiteren Falldarstellung (7) erfolgte bei 4 LGEES 2-mal eine Abrasio wegen Blutungsstörungen. Jin (23) berichtete über 47 LGEES-Pat., von denen 66 % eine AUB/PMB hatten. Eine Abrasio erfolgte jedoch nur bei

29,8 % der Frauen wegen der Blutungsstörungen oder eines auffälligen intrakavitären Befundes. Die Studie enthielt weiterhin 23 undifferenzierte endometriale Sarkome, bei denen in 82,6 % eine AUB/PMB vorgelegen hatte und in 65 % eine Abrasio durchgeführt wurde. Der höhere Anteil der Abrasionen gegenüber den LMS wurde mit der höheren Frequenz der Blutungsereignisse bei undifferenzierten endometrialen Sarkomen begründet. In einer weiteren Studie (13) mit 20 LGEES, die in 45 % eine AUB und in 10 % ein schnelles Wachstum aufwiesen, erfolgte jedoch nur bei 7 Frauen (35 %) eine Abrasio.

Li et al. (34) beschrieben 114 uterine Sarkome (50 LGEES, 13 HGEES, 9 UUS, 34 LMS, 8 AS) bei denen in 48 Fällen (42,1 %) ein „endometrial sampling“ mit zwei unterschiedlichen Methoden erfolgt ist. Wais et al. (58) identifizierten 302 Patientinnen (69,3 % postmenopausal) mit unterschiedlichen uterinen Sarkomen, von denen 114 (51 %) einem endometrialen Sampling unterzogen wurden. Hauptindikationen zu diesem Eingriff waren eine AUB oder PMB.

In einer Studie der French sarcoma group (37) wurden 39 Pat. mit einem HGEES und UUS der Stadien 1-3 untersucht. Lediglich 15 Pat (38,5 %) wurden einer Abrasio/Biopsie zugeführt. Tanner (56) untersuchte 21 UUS (HGEES/UUS) von denen 11 (50 %) eine Abrasio erhielten.

Zusammengefasst erfolgt nach den o.g. Literaturquellen eine Abrasio bzw. Biopsie bei den LMS in 45 – 80%, bei den LGEES in 29 - 50 % und bei den HGEES/UUS in 38 – 65 %. Die hohen Werte insbesondere bei den LGEES und den LMS beruhen zum Teil auf Analysen mit nur wenigen Fällen, sodass hier von Selektionsbias ausgegangen werden muss.

Publikationen (s. o) über die Abrasionshäufigkeit in der Gesamtgruppe ohne Unterteilung in die einzelnen Entitäten berichten über 42,1 – 51 % Abrasionen. Im eigenen Material mit 291 Fällen erhielten 45,6 % aller Sarkome eine Abrasio (LGEES 48 %, LMS 37 %, HGEES/UUS 65,3 %). Es existiert derzeit keine Publikation mit einer so hohen Fallzahl. Lediglich die Arbeit von Skorstad (52) erhielt mehr LMS, hat aber die anderen Sarkome nicht berücksichtigt.

Im eigenen Material wurden die meisten Abrasionen bei den HGEES/UUS durchgeführt. Der Unterschied zu den LGEES und den LMS ist signifikant. Dies ist darin begründet, dass die LGEES und LMS vorrangig intramural und ohne Anschluss an das Cavum lokalisiert sind. Dagegen nehmen die HGEES/UUS ihren Ausgang meist im Endometrium und breiten sich zunächst praktisch immer im Cavum aus. Infolgedessen treten eine AUB/PMB bei den

HGESS/UUS in 63,2 %, bei den LGESS und LMS jedoch nur in 48,8 % bzw. 49,6 % der Fälle auf.

In der Literatur ist der genaue Anteil einer AUB/PMB bei den einzelnen Sarkomen nur selten beschrieben: LGESS 45 % (13), LMS 59 % (3), UUS 82,6 % (23), alle Sarkome 42,1 % (34).

Dazu muss bemerkt werden, dass alle Angaben auf nur sehr kleinen Fallzahlen beruhen.

Insgesamt ist eine AUB/PMB nach allen verfügbaren Literaturquellen die Hauptindikation für eine Abrasio. Andere Indikationen wurden nur ausnahmsweise beschrieben. Auch im eigenen Material stellt eine AUB/PMB für sich allein mit 39,5 % oder in Kombination mit einem anderen klinischen Befund mit 30,2 % mithin zusammen in 69,7 % die Indikation für eine Abrasio dar. Als Indikationen ohne eine AUB/PMB galten in der vorliegenden Untersuchung: Hypermenorrhoe mit/ohne klinischen/bildgebenden Befund oder ein klinischer/bildgebender Befund ohne jegliche Blutungsstörung (auffälliger sonographischer Befund, Polyp, Myoma in statu nascendi, DD LMS/LM, unklarer Unterbauch-Tumor, Primärtumorsuche bei Metastasen/CUP-Syndrom, DD Ovarialtumor-uteriner Tumor, andere Indikation nbnz.).

Aufgrund fehlender Daten ist ein Vergleich mit der Literatur nicht möglich.

Die pathologisch-anatomischen Ergebnisse der Abrasionen bilden in der vorliegenden Untersuchung praktisch das gesamte Spektrum gynäkologischer Erkrankungen ab (Tab. 14). Die definitive postoperative Enddiagnose wurde bei den LGESS in 29,1 %, bei den LMS in 34,1 % und bei den HGESS/UUS in 34,2 % (HGESS 24,4%, UUS 9,8 %) korrekt gestellt. Damit liegt die spezifische, auf die einzelne Entität bezogene Sensitivität mit maximal 34 % relativ niedrig. Auch aus Sicht der Pathologen wird am Abrasionsmaterial nur zu 30 % die richtige Diagnose gestellt (45).

Die häufigste Fehldiagnose ist mit 21 % ein regelhafter Befund, der aus den bereits genannten Gründen bei der Gruppe der HGESS/UUS mit 7,3 % am niedrigsten ist. Erwartungsgemäß ist er beim LGESS mit 31,4 % am höchsten, gefolgt von den LMS mit 21,1 %. Die Diagnose endometrialer Stromaknoten in 7 % der LGESS-Fälle ist gut nachvollziehbar, da eine korrekte Diagnose eines LGESS nur an einem vollständig entfernten Gesamtpräparat gestellt werden kann. Bei den 5,8 % diagnostizierten Varianten des LM bei der Enddiagnose LGESS handelte es sich um das zellreiche LM. Das zellreiche LM stellt auch am definitiven Operationspräparat eine sehr häufige Fehldiagnose dar (64). Am vorliegenden Datenmaterial wurde zusätzlich die primäre Fehldiagnose zellreiches LM bei allen LGESS auch am definitiven OP-Präparat untersucht. Insgesamt wurde die Fehldiagnose zellreiches LM in 6,6 % der Fälle gestellt.

Bezieht man die Sensitivität allerdings auf ein durch Abrasio erkanntes uterines Sarkom plus ein nbnz. uterines Sarkom bzw. einen nbnz. malignen mesenchymalen Tumor liegt die Sensitivität mit insgesamt 52,9 % deutlich höher. Erwartungsgemäß war sie wiederum bei den HGESS/UUS mit 75,6 % gegenüber den LGESS (37 %) und LMS (48,8 %) am höchsten. Somit konnte im eigenen Datenmaterial mittels Abrasio in gut der Hälfte die Operationsindikation Sarkom gestellt und inadäquate Operationen vermieden werden.

In der Literatur existieren nur wenig Aussagen zur Sensitivität einer Abrasio. In der Studie von Skorstad (52) wurde bei 142 Frauen in 38,7 % der Fälle die Diagnose maligner Befund gestellt. In wie vielen Fällen es sich um ein LMS gehandelt hat, ist nicht dokumentiert. Nach Bansal (6) konnte mit einer endometrialen Biopsie zu 66 % der richtige histologische Subtyp des Sarkoms vorausgesagt werden. In einer kleineren Studie wurde bei 8 von 10 LMS eine Abrasio durchgeführt, aber nur bei 3 (37,5 %) Pat. ein LMS gefunden (30).

In einer sehr kleinen Studie (3) mit 14 LGESS wurde in 4 Fällen eine Abrasio wegen einer AUB durchgeführt. In allen Fällen konnte die Diagnose LGESS gesichert werden. In einer weiteren Falldarstellung (7) erfolgte bei 4 LGESS in 2 Fällen eine Abrasio wegen Blutungsstörungen mit dem Ergebnis LGESS. Jin (23) berichtete über 29 (14 LGESS, 15 UUS) Sarkome, bei denen eine Abrasion in 89,6 % die richtige Diagnose ergab. Cui (13) beschrieb eine Abrasio bei 7 LGESS, von denen in 5 (71,4 %) Fällen die korrekte Diagnose gestellt und an den 2 anderen Tumoren ein normaler Befund erhoben wurde.

Li et al. (34) beschrieben 114 uterine Sarkome (50 LGESS, 13 HGESS, 9 UUS, 34 LMS, 8 AS), bei denen bei 48 Frauen eine Abrasio erfolgt ist. Nur bei den UUS (allerdings nur 3 Fälle) konnte zu 100 % die richtige Diagnose gestellt werden. Bei den anderen Entitäten gelang dies bei den LGESS in 10 von 14 (71,4%), den HGESS bei 2 von 5 (40,0%) und den LMS bei einem von 3 (33,3) Fällen.

In einer Studie der French sarcoma group (37) erhielten 15 Pat. mit einem HGESS und UUS eine Abrasio oder Biopsie. Bei 7 (46,6 %) Pat. wurde tatsächlich ein HGESS bzw. UUS nachgewiesen. Von 11 abradierten HGESS/UUS aus einer weiteren Studie (56) war bei 7 Frauen (64 %) die pathologisch-anatomische Diagnose korrekt.

Ein endometriales Sampling bei 114 unterschiedlichen uterinen Sarkomen ergab in 65 % Hinweise auf ein Sarkom (58).

Zusammengenommen kann man davon ausgehen, dass die unspezifische Diagnose eines Sarkoms oder eines malignen mesenchymalen Tumors bei einer Abrasio etwa in 50 % der Fälle gestellt wird. In der Gruppe der HGESS/UUS liegt die Entdeckungsrate bei etwa

70-80 %. Höhere Raten sind praktisch nur bei kleinen Fallzahlen beschrieben, bei denen es sich am ehesten um Selektionsbias handelt.

Die eigenen Untersuchungen zeigen, dass die Sensitivität der Methode mit 71,4 % aller Sarkome signifikant ($p < 0,05$) am höchsten ist, wenn die Indikation für eine Abrasio eine AUB/PMB mit und ohne andere Befunde war. Das trifft für alle uterinen Sarkome zu, ist jedoch bei den HGESS/UUS am deutlichsten. Zu dieser Fragestellung gibt es keine Literatur.

Eine durchgeführte Abrasio beeinflusst in erheblichem Maße die definitive OP-Indikation. Erwartungsgemäß erhöht sich nach einer Abrasio die Indikationsstellung „Sarkom“ von 15,6 auf 61 %. Die Rate der als LM operierten Tumoren sinkt konsekutiv von 74,6 auf 32,3 % dramatisch ab. Dies ist ein wesentlicher Grund dafür, dass nach einer Abrasio auch der Anteil inadäquater OP von 66,2 auf 33,8 % abfällt. Die Abnahme inadäquater OP betrifft nicht die Gruppe der HGESS/UUS. Eine der Ursachen kann sein, dass intraoperative Tumorperforationen – die letztlich als inadäquate OP gelten – bei der definitiven OP nicht durch eine vorangegangene Abrasio beeinflusst werden können und in höheren Stadien häufiger vorkommen (s. Abrasio und Tumorstadium).

Obleich ein statistisch gesicherter Unterschied nicht erreicht wird, erfolgt ein Morcellement nach einer Abrasio deutlicher seltener als bei einer OP ohne Abrasio. Insgesamt gibt es zum Einfluss einer Abrasio auf die OP-Indikation und die Durchführung inadäquater OP keine Literatur.

Beim LGESS hat eine Abrasio keinen Einfluss auf das OS. Das liegt vor allem an der günstigen Prognose von LGESS, die selbst durch inadäquate Operationen bzw. ein Morcellement nicht beeinflusst wird (nicht publizierte Daten der DKSM). Die LMS und HGESS weisen nach einer Abrasio ein schlechteres medianes OS (66 vs. 61 Monate bzw. 39 vs. 23 Monate) auf. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Er wird mit einem Log rank von 0,05 erst bei der zusammengefassten Gruppe der high-risk Sarkome LMS, HGESS und UUS signifikant. Der Unterschied im OS erklärt sich bei diesen auch als high-risk Sarkomen bezeichneten Entitäten aus der primär schlechteren Prognose der abradierten Frauen infolge höheren Alters, eines höheren Anteils in der Postmenopause, eines größeren Tumordurchmessers und eines höheren Stadiums. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass dementsprechend auch der LMS-Risiko-Score in der Abrasiogruppe höher ist. Zu dieser Fragestellung existiert keine Literatur.

In der vorliegenden Untersuchung befand sich der LDH-Wert bei 44 untersuchten LMS mit 392,07 U/l (innerhalb des 95 % Konfidenzintervalls) deutlich über dem Normwert von 240 U/l. Das Minimum betrug 129 und das Maximum 1414 U/l. Köhler et al. (26) bestimmten die LDH-Werte bei 628 LM and 29 LMS. Pat. mit einem LMS hatten signifikant höhere Serumwerte gegenüber den LM (368.4 U/l vs. 198.4 U/l, p 0.013). Die Daten stehen in Übereinstimmung mit der Literatur, nach der bei den LMS zwischen 46,7 und 80 % erhöhte LDH-Werte gefunden wurden (19, 36, 38). Zhang et al. (63) schlagen zur Diskriminierung der LMS von den LM einen Cut-off von 186,5 U/l vor. Berichtet wird auch über ein Cut-off von 339,5 U/l (54). Im aktuellen LMS-Risiko-Score der Arbeitsgruppe (57) wird der Cut-off bei 265,4 U/l festgelegt. Nagai (38) erreichte mit der Bestimmung der LDH für ein LMS einen positiv prädiktiven Wert von 63% und einen negativ prädiktiven Wert von 93%.

Mit der Kombination des sonographischen Befundes mit dem LDH-Wert kann die Aussagekraft des Letzteren deutlich erhöht werden. Nur eine von 9 LM-Pat. mit Werten > 300 U/l hatte auch eine auffällige Sonographie. Im Gegensatz dazu wiesen alle 11 LMS-Pat. mit Werten > 300 U/l auch einen auffälligen sonographischen Befund auf (26).

Bei 114 uterinen Sarkomen (50 LGEES, 13 HGEES, 9 UUS, 34 LMS) der Arbeitsgruppe Li et al. (34) wurde die LDH bei 5 von 25 (20,0 %) LGEES, bei 2 von 9 (22,2 %) HGEES, bei einem von 6 (16,7 %) UUS und bei 8 von 22 (36,4 %) LMS als abnorm beschrieben. Insgesamt ist betreffs der LDH bei den LGEES, den HGEES und den UUS kaum Literatur vorhanden.

Bei den von uns untersuchten HGEES/UUS lag bei 19 Fällen der mittlere Wert mit 259 U/l (Maximum von 460 U/l) wie beim LMS im pathologischen Bereich. Jedoch waren die LDH-Werte beim LMS mit 392 U/l deutlich höher.

Im Gegensatz zu den high-risk Sarkomen LMS/HGEES/UUS lag bei LGEES mit einer allerdings kleinen Fallzahl der mittlere LDH-Wert mit 180 U/l deutlich innerhalb des Normbereichs. Selbst der Maximalwert mit 206 U/l überschritt nicht den Referenzbereich.

Die LDH gilt als Marker für Nekrosen. Während bei den LMS und den HGEES/UUS Nekrosen außerordentlich häufig sind, kommen sie bei den LGEES kaum vor (43, 45). Damit lassen sich die niedrigen Werte bei Letzteren erklären.

Insgesamt kann bei unklarer DD zwischen LM und LMS bzw. HGEES/UUS die Bestimmung der LDH zur weiteren Diskriminierung hilfreich sein. Das gilt besonders für Frauen, die nach dem LMS-Risiko-Score mit Werten zwischen den beiden Cut-off-Werten unter Risiko stehen, aber eine organerhaltende OP wünschen.

In der eigenen Analyse wurde der CA 125 nicht untersucht und soll hier nicht weiter besprochen werden.

Der prädiktive Wert der NLR ist für viele Karzinome einschließlich der Weichteilsarkome nachgewiesen (40). Nach den eigenen Untersuchungen lag der Mittelwert der NLR bei allen Entitäten über dem postulierten (15) Normwert von 3,5. Bezogen auf die einzelnen Entitäten lagen der Mittelwert und der Median bei den LGESS, LMS und HGESS/UUS bei 4,65/3,5, 5,21/3,55 bzw. bei 4,45/3,8. In einer Studie (25) mit uterinen Sarkomen (34 LMS und ESS) wurde ein Mittelwert von 4,59 gemessen, der Cut-off wurde aber bei $\geq 2,12$ festgelegt. Werte $\geq 2,12$ hatten eine Sensitivität von 74,5 % und eine Spezifität von 70,3 %. Vollmer et al. (57) haben die Anwendbarkeit der NLR für die Diskriminierung von LMS (n 27) zu den LM (n 552) untersucht. Sie fanden einen optimalen Cut-off von 2,81 bei einer Sensitivität von 74,1 % und einer Spezifität von 75,3 %. Dieser Cut-off bestätigte sich in der Studie von Zhang (63) mit einem Wert von 2,8. Nach Cho et al. (10) liegt der Cut-off bei der Differenzierung von 31 uterinen Sarkomen (31 LMS, LGESS, HGESS und UUS) von 93 LM bei $> 2,1$. Dieser Wert scheint bei einem postulierten Normwert (15) bis 3,5 und im Vergleich mit den eigenen Daten als zu niedrig angesetzt. Bei diesem Wert kann bei einer höheren Sensitivität von sehr niedriger Spezifität ausgegangen werden.

Zusammenfassend sollte die NLR als prädiktiver Marker wegen der begrenzten Spezifität nur im Zusammenhang mit anderen Faktoren, am besten in Kombination mit einer LDH-Bestimmung und dem Sarkomrisiko-Score, verwendet werden. Entzündliche und degenerative Erkrankungen sowie andere Tumoren müssen vor der Verwendung beider Laborparameter ausgeschlossen werden.

6. Zusammenfassung

Zur Indikation, Häufigkeit, den Ergebnissen und der Sensitivität einer Abrasio/endometrialen Biopsie bei uterinen Sarkomen gibt es nur wenig und über die Auswirkung auf die definitive Operationsindikation, den Einfluss auf inadäquate Operationsmethoden und das Überleben gar keine Literatur. Ähnlich ist die Situation betreffs der Anwendung von prädiktiven Laborwerten, wie z. B. der LDH und der NLR.

Für die Analyse Abrasio bei uterinen Sarkomen wurden aus dem Datenmaterial des DKSM insgesamt 640 uterine Sarkome (179 LGEES, 336 LMS und 125 HGEES/UUS) extrahiert. Neben einer Patientinnen-Charakterisierung wurde die Abrasio hinsichtlich der Indikation, der Häufigkeit ihrer Anwendung, des pathologisch-anatomischen Ergebnisses, der prädiktiven Sensitivität, der Auswirkungen auf die definitive Operationsindikation bzw. den Anteil inadäquater Operationen und des Gesamtüberleben untersucht. Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels Chi²-Test, t-Test und Kaplan-Meyer-Überlebenskurven unter Verwendung von SPSS 27TM.

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen betrug 52,8 (18 - 90) Jahre. Das mediane Alter lag mit 47,2 Jahren bei den LGEES am niedrigsten (LMS 52, HGEES/UUS 52,8). Dem entsprechend ist der Anteil der postmenopausalen Frauen bei den HGEES/UUS mit 70,4 % auch am höchsten (LGEES 20,7 %, LMS 51,1 %). Wie beim Alter sind die Unterschiede statistisch signifikant. Auch die indikationsbestimmenden AUB und PMB kommen bei den HGEES/UUS am häufigsten vor und unterscheiden sich signifikant von den LMS/LGEES.

Konsekutiv ist die Hauptindikation für eine Abrasio zu 69,7 % eine alleinige AUB/PMB oder letztere in Kombination mit einem anderen Befund. (LGEES 55,8 %, LMS 73,4 %, HGEES/UUS 79 %). Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des LMS-Risiko-Scores und der Durchführung einer Abrasio.

In der Gesamtgruppe erfolgte eine Abrasio in 45,6 % aller Fälle (LGEES 48,0 %, LMS 37 %, HGEES/UUS 63,3 %).

Die spezifische postoperative Enddiagnose wurde bei den LGEES in 29,1 %, bei den LMS in 34,1 % und bei den HGEES/UUS in 34,2 % korrekt gestellt. In 52,9 % der Fälle (LGEES 37,2 %, LMS 48,8 %, HGEES/UUS 75,6 %) ergab der histologische Befund die spezifische Diagnose der Entität oder ein nbnz. uterines Sarkom bzw. einen malignen mesenchymalen Tumor. In den meisten Fällen führt die Indikation AUB oder PMB mit und ohne zusätzliche klinische Befunde zu einer richtig positiven Diagnose. Es besteht somit ein Zusammenhang zwischen der Indikation zur Abrasio und der Sensitivität der richtigen positiven Enddiagnose.

Die definitive OP-Indikation Sarkom/Malignom liegt bei nicht durchgeführter Abrasio nur bei 15,6 %. Die dominierende Indikation ist in diesem Fall das LM (LGESS 84,9 %, LMS 72,4 %, HGESS/UUS 62,8 %). Nach einer Abrasio steigt der Anteil der Indikation Sarkom/Malignom dramatisch auf 61 % an. Infolgedessen sinkt der Anteil der OP-Indikation LM bei allen Entitäten insbesondere aber den HGESS/UUS um über 50 % ab. Dennoch bleibt das LM mit 32,3 % der Fälle eine sehr häufige OP-Indikation.

Nach einer durchgeführten Abrasio werden bei den LGESS und LMS signifikant weniger inadäquate OP durchgeführt als bei Frauen ohne eine Abrasio. Bei den HGESS steigt dagegen der Anteil der inadäquaten OP. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Ein Morcellement erfolgt nach einer Abrasio deutlicher seltener als bei einer OP ohne Abrasio. Ein statistisch gesicherter Unterschied wird jedoch nicht erreicht.

Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Frauen bei der Indikationsstellung zur Abrasio und dem Alter bei einer inadäquaten OP bzw. bei einem Morcellement.

Eine Abrasio hat in der Gesamtgruppe der LGESS, LMS und HGESS/UUS in der univariaten Analyse keinen Einfluss auf das OS.

Frauen mit einem uterinen Sarkom weisen bis auf das LGESS eine pathologisch erhöhte LDH (LMS 392,1 U/l, HGESS/UUS 259,9 U/l) auf. Bei der NLR konnte bei allen Sarkomen ein Wert oberhalb der Norm (LGESS 3,52, LMS 4,67, HGESS/UUS 4,45) gemessen werden.

7. Schlussfolgerungen

Die Sensitivität einer Abrasio hinsichtlich der Erkennung eines uterinen Sarkoms beträgt nur 52,9 %. Sie steht in engem Zusammenhang mit den Indikationen zur Abrasio. Diese sind im Wesentlichen: eine AUB bzw. PMB oder ein im Zervikalkanal sichtbarer Tumor oder ein auffälliger intrakavitärer sonographischer Befund mit und ohne eine AUB/PMB. Ein richtig positiver histologischer Befund der Abrasio hat einen wesentlichen Einfluss auf die Indikationsstellung für die definitive Operation. Obgleich durch eine Abrasio inadäquate Operationen drastisch reduziert werden, kann sie eine falsche Indikationsstellungen nicht verhindern. Aufgrund der primären Ausbreitung der HGESS/UUS innerhalb des Endometriums und des Cavums ist die Indikationsstellung eindeutiger und konsekutiv das Resultat der Abrasio sensitiver als bei den primär vorrangig im Myometrium lokalisierten LGESS und LMS.

Insgesamt stellt eine Abrasio einen wesentlichen Baustein bei der Diskriminierung der uterinen Sarkome von den LM dar. Sie kann als indizierte Maßnahme vor oder nach Bestimmung des Sarkomrisiko-Scores die Diagnose deutlich einengen.

Für Frauen, die im Score „unter Risiko“ stehen, können zur weiteren Einengung der Diagnose die LDH und die NLR als prädiktive Marker bestimmt werden. Wegen der begrenzten Spezifität sollten entzündliche und degenerative Erkrankungen sowie andere Tumoren vor ihrer Verwendung ausgeschlossen werden.

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Rekrutierte uterine Sarkome	22
Tab. 2: Alter der Patientinnen bei den unterschiedlichen Sarkomentitäten	22
Tab. 3: Menopausestatus uterine Sarkome.....	23
Tab. 4: Alter LMS - ohne/mit Abrasio	24
Tab. 5: Alter LGESS - ohne/mit Abrasio	24
Tab. 6: Alter HGESS/UUS ohne/mit Abrasio.....	24
Tab. 7: Abnorme uterine Blutungen oder Postmenopauseblutung - uterine Sarkome ...	24
Tab. 8: Präoperative Abrasio/Biopsie - Stadium pT1.....	25
Tab. 9: LGESS - Abrasio und Leiomyosarkom-Risiko-Score	25
Tab. 10: LMS - Abrasio und Leiomyosarkom-Risiko-Score.....	25
Tab. 11: HGESS/UUS - Abrasio und Leiomyosarkom-Risiko-Score.....	26
Tab. 12: Häufigkeit einer präoperativen Abrasio/Biopsie - uterine Sarkome.....	26
Tab. 13: Indikation zur Abrasio/Biopsie - uterine Sarkome	27
Tab. 14: Spezifischer Abrasions-/Biopsiefund - reine uterine Sarkome	28
Tab. 15: Zusammengefasste Abrasions-/Biopsiefunde - reine uterine Sarkome.....	30
Tab. 16: Richtig positive Abrasionsdiagnose uterines Sarkom in Abhängigkeit von der Abrasionsindikation	31
Tab. 17: Definitive Operationsindikation reine uterine Sarkome ohne Abrasio	32
Tab. 18: Definitive Operationsindikation reine Sarkome mit Abrasio	33
Tab. 19: Inadäquate Operation reine uterine Sarkome ohne und mit einer Abrasio	33
Tab. 20: Morcellement, reine uterine Sarkome ohne bzw. mit einer Abrasio.....	34
Tab. 21: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bei LMS in Abhängigkeit von einer Abrasio.....	35
Tab. 22: HGESS/UUS - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.....	36
Tab. 23: LMS/HGESS/UUS - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit	37
Tab. 24: Anteil der LDH-Bestimmungen bei uterinen Sarkomen.....	38
Tab. 25: LDH-Werte bei reinen uterinen Sarkomen	38
Tab. 26: LDH – reine uterine Sarkome	39
Tab. 27: Anteil der NLR-Werte bei uterinen Sarkomen.....	39
Tab. 28: NLR - reine uterine Sarkome.....	40

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Patientinnenalter bei den verschiedenen Sarkomentitäten.....	23
Abb. 2: Einfluss einer Abrasio auf das Gesamtüberleben beim LGEES.....	34
Abb. 3: Einfluss einer Abrasio auf das Gesamtüberleben beim LMS.....	35
Abb. 4: Einfluss einer Abrasio auf das Gesamtüberleben bei den HGEES/UUS.....	36
Abb. 5: Einfluss einer Abrasio auf das Gesamtüberleben bei allen high-risk uterinen Sarkomen (LMS/HGEES/UUS).....	37

10. Literaturverzeichnis

- 1 Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB (2009) Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 54: 355-364
- 2 Albrektsen G, Heuch I, Wik E, Salvesen HB (2009) Prognostic impact of parity in 493 uterine sarcoma patients. *Int J Gynecol Cancer* 19: 1062-1067
- 3 Ashraf-Ganjoei T, Behtash N, Shariat M, Mosavi A. (2006) Low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases. *World J Surg Oncol* doi:10.1186/1477-7819-4-50
- 4 Babacan A, Kizilaslan C, Gun I, Muhcu M, Mungen E, Atay V (2014) CA125 and other tumor markers in uterine leiomyomas and their association with lesion characteristics. *Int J Clin Exp Med* 7:1078–83
- 5 Bai H, Yang J, Cao D, Huang H, Xiang Y, Wu M, Cui Q, Chen J, Lang J, Shen K (2014) Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: A retrospective study of 153 cases. *Gynecol Oncol* 132: 654-660
- 6 Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD (2008) The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 110: 43-48
- 7 Berceanu S, Pătrașcu A, Berceanu C, Tica AA, Bădulescu A (2008) Endometrial stromal sarcoma: clinico-pathological report of four cases and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol* 49:251- 255
- 8 Bogani G, Cliby WA, Aletti GD (2015) Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 137: 167-172
- 9 Chan JK, Kawar NM, Shin JY, Osann K, Chen L, Powell C, Kapp DS (2008) Endometrial stromal sarcoma: a population based analysis. *Br J Cancer* 99: 1210-1215

- 10 Cho HY, Kim K, Kim YB, No JH (2016) Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. *J Obstet Gynaecol Res* 42: 313-318
- 11 Clement PB, Stall JN, Young R (2020) *Atlas of gynecologic surgical pathology*. Elsevier 2020
- 12 Conklin CM, Longacre TA (2014). Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Adv Anat Pathol* 21:383-93
- 13 Cui R, Yuan F, Wang Y, Li X, Zhang Z, Bai H (2017) Clinicopathological characteristics and treatment strategies for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Medicine (Baltimore)* 96: e6584. doi: 10.1097/MD.0000000000006584
- 14 Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E (2017) Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res* 19: 2. doi: 10.1186/s13058-016-0794-1
- 15 Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M (2017) What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 10:12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5
- 16 Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K (2020) The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cell Mol Biol Lett* doi: 10.1186/s11658-020-00228-7
- 17 Fraser IS, Hilary O, Critchley D, Broder M, Munro MG (2011) The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 29:383–390
- 18 Garg G, Shah JP, Toy EP, Bryant CS, Kumar S, Morris RT (2010) Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: does the new staging system predict survival? *Gynecol Oncol* 118: 8-13

- 19 Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T (2002) Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 12: 354-361
- 20 Hinchcliff EM, Esselen KM, Watkins JC, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG (2016). The role of endometrial biopsy in the preoperative detection of uterine leiomyosarcoma. *J Minim Invasive Gynecol* 2: 567–72
- 21 Iasonos A, Keung EZ, Zivanovic O, Mancari R, Peiretti M, Nucci M, George S, Colombo N, Carinelli S, Hensley ML, Raut CP (2013) External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 119: 1816-1822
- 22 Jeong MJ, Park JH, Hur SY, Kim CJ, Nam HS, Lee YS (2020) Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Uterine Sarcoma. *Clin Med* 9:2898. doi: 10.3390/jcm9092898
- 23 Jin Y, Pan L, Wang X, Dai Z, Huang H, Guo L, Shen K, Lian L 2010 Clinical Characteristics of Endometrial Stromal Sarcoma From an Academic Medical Hospital in China *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Dec;20(9):1535-1539
- 24 Juang CM, Yen MS, Horng HC, Twu NF, Yu HC, Hsu WL. (2006) Potential role of preoperative serum CA125 for the differential diagnosis between uterine leiomyoma and uterine leiomyosarcoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 27:370–374
- 25 Kim HS, Han KH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB (2010) Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: a case-matched comparison. *Eur J Surg Oncol* 36: 691-698
- 26 Köhler G, Vollmer M, Nath N, Hessler P-A, Dennis K, Lehr A, Köller M, Riechmann C, Bralo H, Trojnarska D, Lehnhoff H, Krichbaum J, Krichbaum M, Evert K, Evert M, Zygmunt M, Kaderali L (2019) Benign uterine mass – discrimination from leiomyosarcoma by a preoperative risk score: a multicenter cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 300: 1719–1727

- 27 Koivisto-Korander R, Martinsen JI, Weiderpass E, Leminen A, Pukkala E (2012) Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: results from NORDCAN and NOCCA databases. *Maturitas* 72: 56-60
- 28 Lawlor H, Ward A, Maclean A, Lane S, Adishesh M, Taylor S, DeCruze SB, Hapangama DK (2020) Developing a Preoperative Algorithm for the Diagnosis of Uterine Leiomyosarcoma. *Diagnostics (Basel)*. 10:735. doi: 10.3390/diagnostics10100735
- 29 Leath III CA, Huh WK, Hyde Jr J, Cohn DE, Resnick KE, Taylor N P, Powell M A, Mutch D G, Bradley WH, Geller MA, Argenta PA, Gold MA (2007) A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 105: 630-634
- 30 Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr, Schlaerth JB (1990) Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 162: 968-974
- 31 Leitao MM, Tornos C, Wolfson A, O´Cearbhaill R. Corpus: mesenchymal tumors. In Barakat RR, Berchuk A, Markman M, Randall ME. (eds.) 2013 Principles and practice of gynecologic oncology. Sixth ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia online ed. pos. 47172-74393
- 32 Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG, SGGG Uterine Sarkome. AWMF-Registernummer 015-074, Leitlinienklasse S2k, Stand April 2021, Version 1,0
- 33 Lentz SE, Zaritsky E, Tucker LY, Lee C, Lazo IM, Niihara A, Yamamoto M, Raine-Bennett T (2020) Prediction of Occult Uterine Sarcoma before Hysterectomy for Women with Leiomyoma or Abnormal Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*. 27: -937.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2019.07.017
- 34 Li D, Yin N, Du G, Wang S, Xiao Z, Chen J6, Chen W (2020) A real-world study on diagnosis and treatment of uterine sarcoma in western China. *Int J Biol Sci* 16:388-395
- 35 Lin JF, Slomovitz BM (2008) Uterine sarcoma. *Curr Oncol Rep* 10:512-518

36 Matsuda M, Ichimura T, Kasai M, Murakami M, Kawamura N, Hayashi T, Sumi T (2014) Preoperative diagnosis of usual leiomyoma, atypical leiomyoma, and leiomyosarcoma. *Sarcoma* doi: 10.1155/2014/498682

37 Meurer M, Floquet A, Ray-Coquard I, Bertucci F, Auriche M, Cordoba A, Piperno-Neumann S, Salas S, Delannes M, Chevalier T, Italiano A, Blay JY, Mancini J, Pautier P, Duffaud F (2019) Localized high grade endometrial stromal sarcoma and localized undifferentiated uterine sarcoma: a retrospective series of the French Sarcoma Group. *Int J Gynecol Cancer* 29: 691-698

38 Nagai T, Takai Y, Akahori T, Ishida H, Hanaoka T, Uotani T, Sato S, Matsunaga S, Baba K, Seki H (2015) Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. *Springerplus*. 2015; 4: 520. doi: 10.1186/s40064-015-1318-7. eCollection 2015

39 Nagai T, Takai Y, Akahori T, Ishida H, Hanaoka T, Uotani T, Sato S, Matsunaga S, Baba K, Seki H (2014) Novel uterine sarcoma preoperative diagnosis score predicts the need for surgery in patients presenting with a uterine mass. *Springerplus*. 3:678. doi: 10.1186/2193-1801-3-678

40 Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A (2013) The combined use of the neutrophil-lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic predictors in adult patients with soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 108: 481-485

41 National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology – Uterine neoplasms - Version 4.2021 www.nccn.org

42 Nemeč W, Inwald EC, Buchholz S, Klinkhammer Schalke M, Gerken M, Ortmann O (2016) Effects of morcellation on long-term outcomes in patients with uterine leiomyosarcoma. *Arch Gynecol Obstet*. DOI 10.1007/s00404-016-4086-x

43 Oliva E, Zaloudec CJ, SOSLOW R (2019) Mesenchymal tumors of the uterus: In Kurman RJ, Ellenson RH, Ronnet BM (eds) *Blaustein's pathology Of the female genital tract.* Springer 535-647

- 44 Oliva E, Caracangiu ML, Carinelli SG, Ip P, Loening T, Longacre TA, Nucci MR, Prat J, Zaloudek CJ (2014) Tumours of the uterine corpus. Mesenchymal tumors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (eds): WHO classification of tumors of female reproductive organs. 4th ed. IARC: Lyon: 135-152
- 45 Parra-Herran C. Mesenchymal and miscellaneous lesions of the uterus. In: Nucci MR, Parra-Herran C, Goldblum JR. Gynecologic pathology 2. Aufl, Elsevier 2021,407-496
- 46 Rauh-Hain JA, Oduyebo T, Diver EJ, Guseh SH, George S, Muto MG, del Carmen MG (2013) Uterine leiomyosarcoma: an updated series. *Int J Gynecol Cancer* 23: 1036-1043
- 47 Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, Yamashiro K, Kanemoto T, Kudo R (2004) Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido. *Japan Oncol* 67: 33-39
- 48 Sato Y, Nakano K, Fukuda N, Wang X, Ursaki T, Ohmoto A, Yunokawa M, Ono M, Tomomatsu J, Hayakawa K, Funauchi Y, Tnizawa T, Ae K, Matsumoto S, Takahashi S (2021) Pre-treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Efficacy of Eribulin for Soft-tissue Sarcoma. *Anticancer Res* 41:527-532
- 49 Seagle BL, Shilpi A, Buchanan S, Goodman C, Shahabi S (2017) Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol.* 146: 254-262
- 50 Shah JP, Bryant CS, Kumar S., Ali-Fehmi R., Malone JM., Morris RT (2008) Lymphadenectomy and ovarian preservation in low grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 112: 1102-1108
- 51 Sizzi O, Manganaro L, Rossetti A, Saldari M, Florio G, Loddo A, Zurawin R, van Herendael B, Djokovic D (2018) Assessing the 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

52 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

53 Stemme S, Ghaderi M, Carlson JW (2014) Diagnosis of endometrial stromal tumors: a clinicopathologic study of 25 biopsy specimens with identification of problematic areas. *Am J Clin Pathol* 141: 133-139

54 Suh DS, Song YJ, Roh HJ, Lee SH, Jeong DH, Lee TH, Choi KU, Kim KH (2021) Preoperative blood inflammatory markers for the differentiation of uterine leiomyosarcoma from leiomyoma. *Cancer Manag Res* 13: 5001-5011

55 Tang Y, Cui Y, Li L, Guan Y, Feng D, Yin B, Liang X, Yin J, Jiang R, Liang J, Sun Y, Wang J. (2021) Dynamics of early serum tumour markers and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict response to PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. https://www.dovepress.com/article_70237.t147457076

56 Tanner EJ, Garg K, Leitao MM Jr, Soslow RA, Hensley ML (2012) High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 127: 27-31

57 Vollmer M, Köhler G, Radosa JC, Alwafai Z, Nath N, Zimmermann L, Köller M, Riechmann Ch, Bralo H, Krichbaum J, Solomayer E-F, Kaderali L, Zygmunt M (2022) Validation of Biomarkers and Clinical Scores for the Detection of Uterine Leiomyosarcoma: A Case-Control Study with an Update of pLMS In press

58 Wais M, Tepperman E, Bernardini MQ, Gien LT, Jimenez W, Murji A (2017) A Multicentre Retrospective Review of Clinical Characteristics of Uterine Sarcoma. *J Obstet Gynaecol Can* 39: 652-658

59 WHO Classification of tumours Editorial board – Female genital tumours (2020) WHO classification of tumours of the uterine corpus, 5th ed. Lyon International Agency for research of cancer 2020

- 60 Wu J, Zhang H, Li L, Hu M, Chen L, Wu S, Xu B, Song Q (2020) Prognostic nomogram for predicting survival in patients with high grade endometrial stromal sarcoma: a Surveillance Epidemiology, and End Results database analysis *Int J Gynecol Cancer* 30:1520-1527
- 61 Yoon A, Park JY, Park JY, Lee YY, Kim TJ, Choi CH, Bae DS, Kim BG, Lee JW, Nam JH (2014) Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: A multicenter review of 114 cases. *Gynecol Oncol* 132: 70-75
- 62 Zhang YY, Li Y, Qin M, Cai Y, Jin Y, Pan LY (2019) High-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of factors influencing prognosis *Cancer Manag Res* 11:831-837
- 63 Zhang, G., Yu, X., Zhu, L., Fan, Q., Shi, H., Lang, J.: Preoperative clinical characteristics scoring system for differentiating uterine leiomyosarcoma from fibroid. *BMC cancer* 20:514 (2020)
- 64 Zhu XQ, Shi YF, Cheng XD, Zhao CL, Wu YZ (2004). Immunohistochemical markers in differential diagnosis of endometrial stromal sarcoma and cellular leiomyoma. *Gynecol Oncol* 92: 71-79

11. Eidesstaatliche 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.

Datum

Unterschrift

12. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. G. Köhler für die Überlassung des spannenden Themas und die hervorragende Betreuung, die vielen konstruktiven Gespräche und nicht zuletzt Ihre aufgebrauchte Geduld bedanken. Ohne Sie wäre diese Promotion nie möglich gewesen.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. M. Zygmunt für das große Vertrauen und die stetige Motivation.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und Freunde, die mir immer zur Seite standen und mich in allem unterstützt haben.