

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

**Thema: Epidemiologie, Klinik, Primärtherapie und pathologisch-anatomische Befunde von endometrialen Stromasarkomen sowie von undifferenzierten uterinen Sarkomen**

Inaugural – Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Universitätsmedizin  
der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald  
2015

vorgelegt von: Mathias Kühnast  
geb. am: 03.02.1985  
in: Berlin

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. G. Köhler
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. M. Evert
Ort, Raum:	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsmedizin Greifswald, Seminarraum P01.37
Tag der Disputation:	25. April 2017

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CT	Computertomographie
DKSM	Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren an der Universitätsmedizin Greifswald
ESS	Endometriales Stromasarkom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HG-ESS	High-grade endometriales Stromasarkom
LASH	Laparoskopische suprazervikale Hysterektomie
LG-ESS	Low-grade endometriales Stromasarkom
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OP	Operation
SH	Suprazervikale Hysterektomie
TAH	Totale abdominale Hysterektomie
TLH	Totale laparoskopische Hysterektomie
TVH	Totale vaginale Hysterektomie
UES	Undifferenziertes endometriales Sarkom
UUS	Undifferenziertes uterines Sarkom

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. Thema .....	1
1.2. Stadieneinteilung endometrialer Sarkome .....	3
1.3. Problematik und Zielstellung .....	4
1.4. LG-ESS .....	4
1.5. HG-ESS und UUS .....	7
<b>2. Methoden</b> .....	10
2.1. Auswahl der Patientinnen .....	10
2.2. Statistische Auswertung .....	10
2.3. Methodenkritik .....	11
<b>3. Ergebnisse</b> .....	13
3.1. Kriterien beim LG-ESS .....	13
3.1.1. Epidemiologische, anamnestische und präoperative Kriterien .....	13
3.1.2. Operative Kriterien .....	16
3.1.3. Histopathologische Kriterien .....	21
3.1.4. Postoperative Kriterien .....	24
3.2. Kriterien beim HG-ESS und UUS .....	27
3.2.1. Epidemiologische, anamnestische und präoperative Kriterien .....	27
3.2.2. Operative Kriterien .....	30
3.2.3. Histopathologische Kriterien .....	34
3.2.4. Postoperative Kriterien .....	37
3.3. Vergleich der LG-ESS und HG-ESS/UUS .....	40
3.3.1. Epidemiologische, anamnestische und präoperative Kriterien .....	40
3.3.2. Operative Kriterien .....	42
3.3.3. Histopathologische Kriterien .....	44
3.3.4. Postoperative Kriterien .....	46
3.4. Auffälligkeiten und Sonderfälle .....	47
<b>4. Diskussion</b> .....	50
4.1. Epidemiologische, anamnestische und präoperative Kriterien .....	50
4.2. Operative Kriterien .....	53
4.3. Histopathologische Kriterien .....	57
4.4. Postoperative Kriterien .....	61
4.5. Auffälligkeiten und Sonderfälle .....	62
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	64
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	66

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Thema

In der folgenden Arbeit sollen die Epidemiologie, Klinik, Primärtherapie und pathologisch-anatomischen Befunde des low-grade endometrialen Stromasarkoms (LG-ESS), des high-grade endometrialen Stromasarkoms (HG-ESS) und des undifferenzierten uterinen Sarkoms (UUS) analysiert werden.

Alle Entitäten gehören zu den malignen mesenchymalen Tumoren des Uterus. Uterine Sarkome sind sehr selten und machen weniger als 8% aller uterinen Malignome aus. Ihre Inzidenz ist jedoch steigend.<sup>(50)</sup>

Die Klassifizierung dieser Tumoren wurde im Juni 2014 durch die WHO neu überarbeitet<sup>(65)</sup>. Da sich diese Arbeit jedoch mit Erkrankungsfällen befasst, die vor dieser Überarbeitung aufgetreten und erfasst worden sind, wird im Folgenden auch auf die Veränderungen im Klassifizierungssystem der letzten Jahre eingegangen.

Bis 2003 wurden zwei verschiedene endometriale Stromasarkome definiert. Man unterschied sie anhand der Mitosezahl je 10 high-power-fields (HPF), also der mikroskopischen Auswertung von 10 Gesichtsfeldern bei 400facher Vergrößerung. Die Tumoren mit weniger als 10 Mitosen/10 HPF wurden als low-grade und die Tumoren mit mehr als 10 Mitosen/10 HPF als high-grade endometriale Stromasarkome bezeichnet. Da die Prognose jedoch nicht mit der Anzahl der Mitosen korreliert und dem high-grade ESS eine spezifische Differenzierung fehlte, galt diese Einteilung als nicht mehr zeitgemäß.<sup>(48, 50, 88)</sup>

Danach erfolgte die Unterteilung -entsprechend der Klassifikation von Tumoren des uterinen Korpus durch die WHO von 2003- auf der Basis von anderen histologischen Eigenschaften wie nukleären Pleomorphismen und Nekrosen in das endometriale Stromasarkom (ESS) und das undifferenzierte endometriale Sarkom (UES). Das ESS und das UES wurden zusammen mit dem gutartigen endometrialen Stromaknoten den endometrialen Stromatumoren und verwandten Tumoren zugeordnet.<sup>(88)</sup>

Mit Einführung der neuen Klassifikation mussten die vor 2003 klassifizierten Tumoren neu bestimmt werden. Dabei wurde der überwiegende Anteil der ehemals low-grade ESS den ESS und der ehemals high-grade ESS den UES zugeteilt. Tumoren mit mehr als 10 Mitosen/10 HPF konnten jedoch auch ESS und Tumoren mit weniger als 10 Mitosen/10 HPF auch UES sein.<sup>(50, 51)</sup>

Zur Abgrenzung konnte auch das unterschiedliche immunologische Profil der beiden Tumoren herangezogen werden<sup>(39, 51)</sup>.

Da sich die Definitionen der malignen Stromatumoren vor und nach 2003 wesentlich unterschieden, konnten die Studien und prognostischen Vorhersagen von vor 2003 nur noch bedingt angewendet werden.<sup>(28)</sup>

In der Tumorklassifikation vom Juni 2014 entfällt die Entität UES komplett. Dafür wird wieder zwischen LG-ESS und HG-ESS unterschieden. Des Weiteren wird die neue Tumorkategorie UUS eingeführt.<sup>(65)</sup>

Es mussten alle in dieser Arbeit erfassten und bereits ausgewerteten Daten an das neue Klassifizierungssystem angepasst werden. Fast alle der ehemals als ESS klassifizierten Tumoren konnten hierbei den LG-ESS zugeordnet werden. Die ehemals als UES klassifizierten Tumoren konnten größtenteils den HG-ESS und den UUS zugerechnet werden.

Bisher gibt es in der Literatur nur wenige Informationen zu den neuen Tumorentitäten, weswegen sich notwendigerweise auf die Daten der alten Tumorentitäten bezogen werden muss.

Tabelle 1 gibt eine schematische Übersicht über die Veränderungen im Klassifizierungssystem seit 2003.

Die malignen Tumoren des endometrialen Stromas gehören den reinen homologen Sarkomen an. Das bedeutet, dass sie als Tumorkomponente ausschließlich Sarkomanteile ausbilden und sich von Geweben ableiten, welche auch normalerweise im Uterus vorkommen.<sup>(50)</sup>

Das LG-ESS und das HG-ESS/UUS stellen eigenständige Krankheitsbilder mit einer unterschiedlichen Prognose dar. Um Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf stellen zu können, ist es deswegen wichtig, zwischen diesen Tumoren zu unterscheiden.<sup>(38, 50, 55, 79)</sup>

Der Anteil der malignen Tumoren des endometrialen Stromas an den uterinen Sarkomen macht etwa 10-15% aus<sup>(50)</sup>.

Es wird vermutet, dass sich stromale Sarkome unter anderem aus einer Endometriose entwickeln können, da sie häufig vergesellschaftet mit dieser extrauterin vorkommen<sup>(3, 25, 50, 54, 59, 74)</sup>. Die Entstehung aus einer Adenomyose gilt ebenfalls als wahrscheinlich, da stromale Sarkome häufig im Myometrium lokalisiert sind<sup>(22, 50, 86)</sup>.

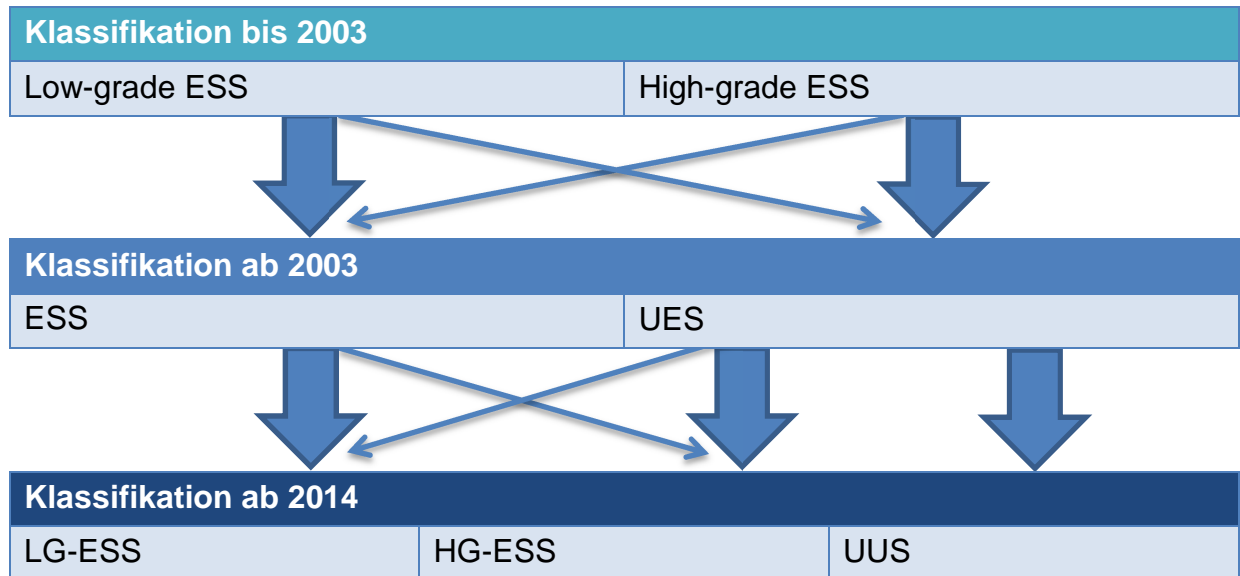
In 10% bis 27% der endometrialen Sarkome findet sich ein mutiertes p53<sup>(50, 63, 67)</sup>.

Ein vermehrtes Auftreten uteriner Sarkome in Zusammenhang mit einer Tamoxifeneinnahme und/oder einer zurückliegenden Bestrahlung des kleinen Beckens wird diskutiert<sup>(9, 23, 36, 45, 50, 94)</sup>.

Die uterinen Sarkome haben insgesamt eine ungünstige Prognose. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs beträgt 14 Monate. Insbesondere bei den Stromasarkomen ergeben sich diesbezüglich jedoch Unterschiede. Bei den LG-ESS zeigt sich in der Regel eine sehr gute Prognose. Im Gegensatz dazu geht das HG-ESS/UUS mit einer schlechten Prognose einher, für die eine meist schon bei der Erstdiagnose vorhandene okkulte oder klinisch manifeste Fernmetastasierung verantwortlich ist.<sup>(50)</sup>

Seit 2009 gilt für die endometrialen Sarkome die Stadieneinteilung der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) für endometriale Sarkome und Adenosarkome (Tab.2)<sup>(31)</sup>. Das FIGO-Stadium gilt für die LG-ESS und HG-ESS/UUS derzeit als der wichtigste Prognosefaktor<sup>(1, 32, 42, 78)</sup>.

**Tab.1:** Veränderungen im Klassifizierungssystem der malignen Tumoren des endometrialen Stromas



## 1.2. Stadieneinteilung endometrialer Sarkome

**Tab.2:** Stadieneinteilung endometrialer Sarkome, nach FIGO 2009<sup>(31)</sup>

Stadium	Definition
<b>I</b>	Tumor auf den Uterus begrenzt
IA	≤5 cm
IB	>5 cm
<b>II</b>	Tumor überschreitet Uterus, aber auf Becken begrenzt
IIA	Befall der Adnexe
IIB	Befall extrauteriner Organe des Beckens
<b>III</b>	Tumor infiltriert abdominales Gewebe
IIIA	ein befallenes Organ
IIIB	mehr als ein befallenes Organ
IIIC	befallene pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten
<b>IV</b>	Tumorbefall Blase und/oder Rektum und/oder Fernmetastasen
IVA	Tumor infiltriert Blase und/oder Rektum
IVB	Fernmetastasen

Simultane endometriale Stromasarkome des uterinen Korpus und der Ovarien bzw. des Beckens in Assoziation mit einer ovariellen bzw. pelvinen Endometriose müssen als unabhängige Primärtumoren klassifiziert werden

### 1.3. Problematik und Zielstellung

Über brauchbare Diagnostik- und Therapieansätze der malignen mesenchymalen Tumoren gibt es nur ungenügende Informationen.

Das Problem ist, dass fundierte randomisierte Studien mit großen Fallzahlen fehlen<sup>(4, 48, 50, 69, 72, 81)</sup>. Einerseits liegt das an der Seltenheit der uterinen Sarkome und andererseits an ihrer Vielfalt<sup>(12, 48, 50, 84)</sup>. Ferner sind Studien, die sich auf nur eine bestimmte Sarkomentität beziehen, selten.<sup>(48, 50, 72, 81)</sup>

Erschwerend kommt hinzu, dass der Wechsel im Klassifizierungssystem die Auswertung älterer Studien schwierig bis unmöglich macht<sup>(48, 50, 81)</sup>. Aktuell müssen mit dem Weglassen der Tumorkategorie UES und der Rückkehr zu den LG-ESS und HG-ESS, sowie der Einführung der UUS wieder neue Anpassungen vorgenommen werden. Die Datenlage ist -insbesondere das HG-ESS/UUS betreffend- schlecht und wird bei getrennter Betrachtung der HG-ESS und UUS noch unzureichender<sup>(4, 48, 50, 64)</sup>.

Mit dieser Arbeit wird der Versuch unternommen, erstmals auf dem Gebiet der BRD statistische Daten mit einer vergleichsweise großen Fallzahl zu diesen seltenen Tumorentitäten zu gewinnen. Außerdem soll die Erkenntnis, dass eine Abgrenzung zwischen den LG-ESS und den HG-ESS/UUS sinnvoll ist, unterstützt werden. Nicht zuletzt sollen belastbare Daten gesammelt und ausgewertet werden, die es ermöglichen, die diagnostischen Methoden zu verbessern.

Der Mangel an geeigneten diagnostischen Verfahren und die ungenügenden Kenntnisse um diese seltenen Tumoren führen präoperativ häufig zu Verwechslungen mit anderen Raumforderungen<sup>(66, 81)</sup>.

Das hat zur Folge, dass z.B. im Falle einer Verwechslung mit dem gutartigen Leiomyom, häufig falsche operative Therapiemaßnahmen durchgeführt werden<sup>(66, 84, 93)</sup>. Eine unzutreffende Operationsindikation, zusammen mit der generell ansteigenden Popularität von laparoskopischen Techniken, sowie der zunehmende Einsatz eines Morcellements, führen letztendlich zu einer Beeinträchtigung der Überlebensrate<sup>(66, 84, 92)</sup>. Das Risiko für abdominopelvine Rezidive ist bei Patientinnen nach Durchführung eines Morcellements ebenfalls signifikant erhöht<sup>(66, 90, 92)</sup>. Da es auch dafür in der BRD bisher keine belastbaren Daten gibt, werden in dieser Arbeit die Zusammenhänge von Operationsindikation, durchgeführtem Operationsverfahren und dem Auftreten von Frührezidiven untersucht.

### 1.4. LG-ESS

Das LG-ESS ist das häufigste vom endometrialen Stroma ausgehende Sarkom, wobei der Anteil an den Genitaltumoren insgesamt nur 0,2% ausmacht. Es setzt sich aus Zellen zusammen, die endometrialem Stroma in der Proliferationsphase entsprechen. Das LG-ESS muss differentialdiagnostisch vor allem vom gutartigen Stromaknoten abgegrenzt werden. Von diesem unterscheidet es sich durch seine Myometriuminfiltration und/oder Gefäßinvasion.<sup>(50, 60, 88)</sup>



Histopathologisch zeigt das LG-ESS keine bis minimale zelluläre Atypien und eine geringe mitotische Aktivität, von für gewöhnlich weniger als 5 Mitosen/10 HPF. Eine hohe mitotische Aktivität schließt die Diagnose jedoch nicht aus.<sup>(65)</sup>

Vom LG-ESS sind vorrangig prämenopausale Patientinnen -mit einem medianen Alter von 42-52 Jahren- betroffen<sup>(29, 51, 57, 67, 82, 95)</sup>.

Neben der bereits erwähnten mutmaßlichen Entstehung aus einer Endometriose wird auch die Entwicklung aus einem Stromaknoten angenommen. Eine pelvine Bestrahlung soll das Risiko, an einem LG-ESS zu erkranken, erhöhen<sup>(96)</sup>. Als Genese wird außerdem ein hyperöstrogenes Umfeld vermutet, da familiär gehäuft Mamma-, Prostata-, und Endometriumkarzinome vorkommen sollen.<sup>(50)</sup>

Typisch für das LG-ESS ist der hohe Gehalt an Östrogen- und Progesteronrezeptoren<sup>(50, 67, 71, 78)</sup>. Zudem findet eine intratumorale Expression von Aromatasen statt, die eine selbstständige Produktion von Östrogenen ermöglicht<sup>(50, 70, 78)</sup>. Androgenrezeptoren lassen sich in 45% nachweisen<sup>(51, 61)</sup>. Auch die Expression von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Rezeptoren konnte nachgewiesen werden. Diese Eigenschaften bilden die Grundlage antihormoneller Therapieansätze.<sup>(50)</sup>

Ferner reagiert das LG-ESS in der Regel mit dem immunhistochemischen Marker CD 10<sup>(40, 50, 65, 78)</sup>.

Die primäre Lokalisation ist nicht nur auf den Uterus beschränkt, sondern kann den gesamten Genitalbereich betreffen. Auch eine Ansiedlung primär retroperitoneal, sowie in der Bauchhöhle, in Darmabschnitten und der Leber ist beschrieben. Beim extrauterinen Auffinden ist fast immer ein Zusammenhang mit einer Endometriose gegeben.<sup>(15, 37, 50, 53, 54)</sup>

Häufig wird die Diagnose LG-ESS erst als Zufallsbefund am Hysterektomiepräparat gestellt<sup>(26, 50, 56)</sup>.

Eine Symptomatik kann sich in Form von Zusatzblutungen in der Prämenopause bzw. wegen Blutungen in der Postmenopause äußern. Auch Unterbauchschmerzen können auftreten. Bei der Palpation kann ein in der Regel vergrößerter Uterus mit fleischiger Konsistenz auffallen.<sup>(42, 47, 50, 65, 69, 85)</sup>

Der klinische Verlauf wird jedoch in bis zu 25% der Fälle als asymptomatisch angegeben<sup>(23, 69, 94)</sup>. „Prinzipiell ist ein in der Postmenopause wachsender Uterus als Hinweis auf ein Sarkom anzusehen“<sup>(50)</sup>. Eine klinische Unterscheidung der uterinen Sarkome ist jedoch selten möglich<sup>(50)</sup>. Die präoperative Verwechslung mit anderen Tumoren, insbesondere einem Leiomyom, ist häufig<sup>(21, 40, 46, 50, 69, 75, 91)</sup>.

Eine Hysteroskopie und/oder fraktionierte Abrasio sollte bei Zusatzblutungen bzw. Blutungen in der Postmenopause durchgeführt werden. Allerdings liefert der histologische Befund in bis zu 30 % der Fälle eine falsche Diagnose.<sup>(11, 12, 42, 50)</sup>

Insbesondere die Unterscheidung zwischen einem LG-ESS und einem gutartigen Stromaknoten kann schwierig bis unmöglich sein<sup>(84)</sup>.

Unter Zuhilfenahme bildgebender Verfahren können präoperativ einige wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, die den Verdacht auf ein uterines Sarkom lenken. Allerdings gibt es keine pathognomonischen bildgebenden Charakteristika.<sup>(4)</sup>

Da bei Primärdiagnose bereits eine Metastasierung vorliegen kann, sollte vor Therapiebeginn ein bildgebendes Staging erfolgen.<sup>(50)</sup>

In der sonographischen Untersuchung stellt sich das LG-ESS vielgestaltig dar. Meist finden sich intramurale oder in das Kavum vorgewachsene Tumormassen mit unscharfen Grenzen zum Myometrium, einer heterogenen -jedoch vorwiegend hypoechogenen- Echogenität und gelegentlichen zystischen Anteilen.<sup>(4, 41, 46, 50, 51, 89)</sup>

Die Computertomographie (CT) ist zur Diagnose mesenchymaler Tumoren wenig geeignet, findet jedoch beim Staging Anwendung<sup>(51)</sup>. Auch in der Magnetresonanztomographie (MRT) gestaltet sich die Unterscheidung der mesenchymalen Tumoren als schwierig, allerdings können Blutungen und zystische Nekrosen hinweisend auf ein Sarkom sein<sup>(51, 73, 76, 77)</sup>.

Das LG-ESS wächst im Vergleich zu anderen Sarkomen, wie beispielsweise den HG-ESS/UUS, langsam und geht mit einer günstigeren Prognose einher. Bei 68-86% ist der Tumor bei Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkt.<sup>(51, 55, 95)</sup>

Das FIGO-Tumorstadium gilt derzeit als wichtigster Prognosefaktor<sup>(32, 42, 78)</sup>.

In allen Stadien zusammengenommen findet man in 2,6-17% tumorinfiltrierte Lymphknoten<sup>(51, 55, 82, 95)</sup>. Ein positiver Lymphknotenbefall sowie eine Adnexbeteiligung treten dabei meist im Zuge einer extrauterinen Ausbreitung auf und sind in diesem Zusammenhang mit einer Prognoseverschlechterung verbunden. Allerdings steht das Auftreten von Fernmetastasen und Rezidiven nicht im Zusammenhang mit einem Lymphknotenbefall. Rezidive treten mit 60% im Wesentlichen außerhalb des kleinen Beckens auf. In den Stadien 1 und 2 beträgt die mediane Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven 3 Jahre. In den Stadien 3 und 4 nur noch 9 Monate.<sup>(7, 19, 42, 47, 51)</sup>

Die Entwicklung von Spätrezidiven nach über 10 bis 30 Jahren ist keine Seltenheit<sup>(12, 50, 84)</sup>.

Derzeit existieren keine histopathologischen und biochemischen Marker, die eine Rezidivierung bzw. Metastasierung voraussagen könnten. Das Fünfjahresüberleben wird mit 92 % angegeben. Da hierbei die Spätrezidive keine Berücksichtigung finden, wird diese Art der Beurteilung jedoch für das LG-ESS als nicht ausreichend angesehen. Ein höheres Alter ist mit einer ungünstigeren Prognose verbunden.<sup>(20, 50, 82)</sup>

Die totale abdominale Hysterektomie (TAH) stellt bei operablen Tumoren die Therapie der Wahl dar<sup>(6, 50, 90)</sup>. Zusätzliche operative Eingriffe sollten individualisiert werden, entsprechend dem klinischen Erscheinungsbild und den intraoperativen Gegebenheiten<sup>(90)</sup>.

Grundsätzlich sollten Uterus und Tumor während der Operation nicht verletzt werden, da sonst mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung zu rechnen ist. Deswegen sollte auf ein vaginales Vorgehen, sowie auf ein Morcellement verzichtet werden.<sup>(6, 50, 66, 90, 93)</sup>

Sowohl ein Erhalt der Ovarien als auch die Notwendigkeit zur Durchführung einer Lymphonodektomie werden bei den uterinen Sarkomen generell kontrovers diskutiert<sup>(16, 26)</sup>. Eine beidseitige Ovarektomie gilt immer noch als Standard<sup>(13, 42, 51, 72)</sup>.

Das Belassen der Adnexe in der Prämenopause ist jedoch möglich, kann aber das Rezidivrisiko erhöhen. Für den Nutzen einer standardmäßig durchgeführten selektiven oder systematischen Lymphonodektomie konnten bisher keine Beweise gefunden werden.<sup>(6, 16, 50, 82, 90)</sup>

Die aktuellen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Guidelines empfehlen im Stadium 1 eine postoperative Überwachung oder als Kategorie-2B-Empfehlung eine Hormontherapie. Für die Stadien 2,3 und 4A wird als Kategorie-2A-Empfehlung eine postoperative Hormontherapie empfohlen. Zusätzlich kann als Kategorie-2B-Empfehlung eine Bestrahlung durchgeführt werden. Patientinnen im Stadium 4B wird eine Hormontherapie als Kategorie-2A-Empfehlung und fakultativ als Kategorie-2B-Empfehlung eine Strahlentherapie angeraten.

Auch für ein LG-ESS-Rezidiv und inoperable LG-ESS wird eine Hormontherapie empfohlen (Tab.3).<sup>(62)</sup>

**Tab.3:** NCCN-Kategorien zur Empfehlung von Therapiemaßnahmen<sup>(62)</sup>

Kategorie	Beschreibung
1	Der Nutzen der Maßnahme basiert auf einer hohen Evidenz und es besteht einheitlicher NCCN-Konsens, sie als geeignet einzustufen.
2A	Der Nutzen der Maßnahme basiert auf einer niedrigen Evidenz und es besteht einheitlicher NCCN-Konsens, sie als geeignet einzustufen.
2B	Der Nutzen der Maßnahme basiert auf einer niedrigen Evidenz und es besteht (kein einheitlicher) NCCN-Konsens, sie als geeignet einzustufen.
3	Der Nutzen der Maßnahme basiert auf keiner Evidenz und es besteht Übereinstimmung, sie als nicht geeignet einzustufen.

### 1.5. HG-ESS und UUS

Das HG-ESS/UUS ist ein schnell wachsender, hochmaligner Tumor, der mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht<sup>(50, 58)</sup>. Obwohl das HG-ESS/UUS in Einzelfällen neben bzw. aus einem LG-ESS hervorgehen kann, muss es aus pathogenetischer, klinischer, prognostischer und therapeutischer Sicht vom LG-ESS abgegrenzt werden<sup>(8, 27, 44, 51, 52, 65)</sup>.

Von diesem Tumor sind insbesondere postmenopausale Frauen in einem medianen Alter von 59-63 Jahren betroffen<sup>(51, 55, 82, 87)</sup>. In der neuen WHO-Klassifikation ist für die HG-ESS ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 50 Jahren mit einer Altersspanne von 28 bis 67 Jahren und für die UUS ein mittleres Alter von 60 Jahren angegeben<sup>(65)</sup>.

Das HG-ESS leitet sich wie das LG-ESS vom endometrialen Stroma ab, was ein entscheidendes Kriterium zur Abgrenzung gegenüber dem UUS darstellt<sup>(22, 55, 65, 80)</sup>.

Im Wesentlichen stellt das HG-ESS die bislang als UES mit nukleärer Uniformität bekannte Tumorentität dar. Es findet sich ein Nebeneinander von low-grade

Strukturen -einem LG-ESS ähnlich- und high-grade Elementen, die in der Regel überwiegen. Die low-grade Abschnitte bestehen aus uniformen spindelförmigen Zellen mit erkennbarer Verbindung zum endometrialen Stroma. Die high-grade Komponente zeichnet sich dagegen durch einen höheren Grad nukleärer Atypien, reichlich Tumorzellnekrosen und einer erhöhten Mitoserate von typischerweise mehr als 10 Mitosen/10 HPF aus. Die low-grade Komponente zeichnet sich durch eine starke Expression von CD10, Östrogen- und Progesteronrezeptoren aus, wohingegen dieser Rezeptorstatus in den high-grade Abschnitten meist negativ ausfällt.<sup>(51, 52, 65, 80)</sup>

Das UUS entspricht überwiegend der bisher als UES mit nukleären Pleomorphismen bekannten Tumorentität. Seine genaue Herkunft ist unklar. Es entsteht im Endometrium oder Myometrium, weist jedoch keine Ähnlichkeit zum endometrialen Stroma auf. Selten zeigen einige Tumoren einen scharfen Übergang zu Abschnitten mit LG-ESS, was auf eine Herkunft aus dem endometrialen Stroma hindeuten könnte. Die Zellen zeichnen sich durch eine deutliche Aneuploidie und Pleomorphie aus. Es treten ausgedehnte Bezirke von Tumorzellnekrosen auf. Die Mitoserate liegt meist deutlich über 10 Mitosen/10 HPF. Spezifische Differenzierungsmerkmale fehlen. Hormonrezeptoren und CD 10 sind negativ oder schwach ausgeprägt.<sup>(39, 51, 52, 65, 87)</sup>

Eine primäre extrauterine Manifestation der HG-ESS/UUS ist selten<sup>(18, 51)</sup>.

Symptomatisch stehen beim HG-ESS/UUS Blutungsbeschwerden in der Postmenopause bzw. Zusatzblutungen in der Prämenopause im Vordergrund. Des Weiteren können Unterbauchschmerzen durch das rasche Tumorwachstum auftreten. Der Tumor füllt die Uterushöhle in der Regel komplett aus, was zu einer frühzeitigen Uterusvergrößerung und zu aus der Cervix prolabierenden Tumormassen führen kann. Zum Teil wird das HG-ESS/UUS auch bei vorangeschrittenem Tumorstadium primär über seine Metastasen entdeckt. Die klinischen Symptome können mit denen anderer gynäkologischer Tumoren identisch sein, was eine klinische Unterscheidung schwierig macht.<sup>(42, 50, 51)</sup>

Das diagnostische Vorgehen entspricht weitgehend dem beim LG-ESS. Auch die sonographischen-, hysteroskopischen- und MRT-Befunde ähneln sich. Häufiger ist hierbei allerdings das gesamte Uteruskavum mit Tumormassen ausgefüllt<sup>(50, 51)</sup>.

In der Sonographie stellt sich das HG-ESS/UUS äußerst vielgestaltig dar. Es weist in der Regel eine heterogene Echogenität mit dominierenden hypoechoenen Anteilen auf. Zysten, Nekrosen und erweiterte Gefäße stellen sich als echofreie Abschnitte dar. Die CT-Diagnostik ist wie beim LG-ESS vorwiegend zum Staging und zur Rezidiv- und Metastasendiagnostik geeignet. Zur MRT-Bildgebung existieren nur wenige Daten, wobei eine spezifische Diagnostik selten möglich ist. Insbesondere beim UUS kann es vorkommen, dass wegen der ausgedehnten Nekrosen auch bei wiederholten Abrasionen kein Tumorgewebe gewonnen werden kann.<sup>(51)</sup>

Da bei der Primärdiagnose oft schon eine Metastasierung in die Bauchhöhle und Lunge vorhanden ist, ist nach Erhalt der histologischen Diagnose ein Staging von Becken, Abdomen und Thorax mit CT und MRT erforderlich<sup>(51, 87)</sup>.

Bei mehr als der Hälfte der Betroffenen wird bei Erstdiagnose bereits ein Tumorstadium 3 bis 4 festgestellt<sup>(50, 58, 68, 87)</sup>. Grundsätzlich verschlechtert sich die Prognose mit zunehmendem Alter<sup>(2, 50)</sup>. Das FIGO-Stadium ist wie beim LG-ESS der aussagekräftigste Prognosefaktor<sup>(32, 42, 51, 78)</sup>. Man geht davon aus, dass das UUS eine schlechtere Prognose als das HG-ESS aufweist<sup>(35, 51, 52)</sup>.

In allen Stadien zusammengenommen sind in rund 18% infiltrierte Lymphknoten nachweisbar<sup>(17, 50, 82)</sup>. Allerdings finden sich auch Angaben von bis zu 44% Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose<sup>(58)</sup>. Ein Lymphknotenbefall geht mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung einher. Die mittlere Überlebenszeit fällt bei Lymphknoteninfiltration von 24 auf 8 Monate. Eine Lymph- und Blutgefäßinvasion erfolgt frühzeitig und ist für das rasche Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen verantwortlich.<sup>(51)</sup>

Beim HG-ESS/UUS treten früh Rezidive und Metastasen auf<sup>(51)</sup>. Das Auftreten von Rezidiven wird mit über 60% angegeben.<sup>(50)</sup> Dabei beträgt die mediane Zeit bis zum Nachweis von Rezidiven nur 5 Monate<sup>(55)</sup>. Für das Vorhandensein von okkulten Metastasen bei Primärdiagnose spricht, dass in einigen Fällen bereits wenige Wochen nach Erstdiagnose Rezidive klinisch manifest werden<sup>(50, 87)</sup>.

Wie auch beim LG-ESS treten Rezidive bzw. Metastasen vorrangig außerhalb des kleinen Beckens auf. Ausschließlich auf das Becken beschränkte Rezidive treten in weniger als 30% der Fälle auf. Die Fünfjahresüberlebensrate wird mit 25-30% angegeben.<sup>(33, 50)</sup>

Auch beim HG-ESS/UUS stellt die abdominale Hysterektomie mit beidseitiger Ovarektomie bei operablen Tumoren die Therapie der Wahl dar<sup>(51, 62)</sup>. Eine Adnexentfernung ist aufgrund der meist negativen Steroidrezeptoren jedoch nicht zwingend erforderlich<sup>(50)</sup>. Das Belassen oder Entfernen der Ovarien hat keinen Einfluss auf das Überleben<sup>(34, 51, 82)</sup>. Es gibt derzeit keine medizinische Grundlage eine selektive oder systematische Lymphonodektomie standardmäßig durchzuführen<sup>(50, 87)</sup>.

Die aktuellen NCCN-Guidelines empfehlen für die HG-ESS/UUS und Leiomyosarkome im Stadium 1 eine postoperative Überwachung oder zusätzlich als Kategorie-2B-Empfehlung eine adjuvante Chemotherapie. Für höhere Stadien wird eine Chemo- und/oder Strahlentherapie als Kategorie-2A-Empfehlung angeraten, wobei die Rolle einer Strahlentherapie grundsätzlich kontrovers diskutiert wird (Tab.3).<sup>(62)</sup>

## **2. METHODEN**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Dokumente von 162 Beratungsfällen des Deutschen klinischen Kompetenzzentrums für genitale Sarkome und Mischtumoren an der Universitätsmedizin Greifswald (DKSM) anonymisiert erfasst und ausgewertet<sup>(49)</sup>. Die Erfassung erfolgte zu einem großen Teil unmittelbar zusammen sowie kurz nach Beratung durch das DKSM. Die Einwilligung zur Übersendung an bzw. durch das DKSM zur Auswertung der Daten ist durch die nachfragenden Einrichtungen oder die Patientinnen selbst (bei persönlicher Nachfrage) erfolgt.

### **2.1. Auswahl der Patientinnen**

Für die Studie wurden alle von 2007 bis zum 31. Juli 2014 an einem LG-ESS oder HG-ESS/UUS erkrankten Patientinnen, die in der Datenbank des DKSM aufgeführt sind, herangezogen. Ebenfalls untersucht wurden Sonderfälle aus dieser Datenbank, die mangels einer abschließenden Tumorklassifikation nicht eindeutig den LG-ESS oder HG-ESS/UUS zugeordnet werden konnten.

Das DKSM berät Kliniken und Frauen in der gesamten BRD und z.T. auch aus Nachbarländern (Österreich, Schweiz, Polen) und verfügt daher über umfassendes Datenmaterial zu diesen seltenen Tumoren.

### **2.2. Statistische Auswertung**

Für die Durchführung dieser Studie wurden vorab interessierende Kriterien festgelegt, die bei der Durchsicht aller Patientenakten erfasst werden sollten. Diese wurden anschließend den vier übergeordneten Gruppen: 1. epidemiologische, anamnestische und präoperative Kriterien, 2. operative Kriterien, 3. histopathologische Kriterien und 4. postoperative Kriterien zugeordnet.

In der Gruppe der epidemiologischen, anamnestischen und präoperativen Kriterien wurde die Patientenanamnese mit Symptomschilderung sowie die allgemeinen statistischen Daten und die vor der Operation erfolgten diagnostischen Maßnahmen erfasst und ausgewertet. Sofern in der Patientenakte nicht anders beschrieben, wurden alle Patientinnen ab einem Alter von 53 Jahren zur Postmenopause gezählt.

Die Primärtherapie sollte in der 2. Gruppe (operative Kriterien) ausgewertet werden. Dazu wurde der OP-Bericht mit OP-Indikation, der Art der durchgeführten OP und die OP-Beschreibung untersucht und bewertet. Für die Bewertung der Primärtherapie wurden zwei Untergruppen gebildet. Die eine Untergruppe bestand aus den adäquat operierten Patientinnen, zu denen alle Fälle gehörten, bei denen eine abdominale totale Hysterektomie, eine vaginale totale Hysterektomie ohne Tumor- und/oder Uterusverletzung oder eine totale laparoskopische Hysterektomie ohne Tumor- und/oder Uterusverletzung durchgeführt wurde. Die andere Untergruppe umfasste die restlichen Patientinnen und damit alle nicht adäquat operierten Patientinnen. Dazu zählten auch alle Patientinnen, bei denen ein Morcellement durchgeführt

wurde, da dieses Verfahren bei jeglicher operativen Methode mit einem sehr hohen Tumor- und/oder Uterusverletzungsrisiko einhergeht. Fälle denen vor Operation eine Myomembolisation vorausging wurden ebenfalls der Untergruppe der nicht adäquat operierten Patientinnen zugeordnet.

Die histopathologischen Kriterien sollten die Auswertung der histopathologischen Befunde, insbesondere in Bezug auf eine erfolgte Stadieneinteilung und die Einholung einer Zweitmeinung betreffend, umfassen. Dabei wurden alle Patientinnendaten entsprechend der FIGO-Stadieneinteilung für endometriale Sarkome und Adenosarkome von 2009 beurteilt (Tab.2)<sup>(31)</sup>. Wurde von den zuständigen Pathologen eine andere Stadieneinteilung vorgenommen, so wurden diese Fälle entsprechend neu bewertet.

Angaben über das Auftreten von Rezidiven und das Versterben von Patientinnen wurden unter der Gruppe der postoperativen Kriterien erfasst. Da die Erfassung der Überlebensdaten nicht die primäre Fragestellung war, wurden diesbezüglich nur die Patientenakten ausgewertet, bei denen eine Rückmeldung über den weiteren Krankheitsverlauf erfolgte.

Alle Informationen wurden anschließend in einer Excel Datei verschlüsselt. Die gesammelten Daten wurden im Verlauf der Auswertung durch Rückmeldungen der behandelnden Ärzte und Patientinnen zum aktuellen Krankheitsverlauf fortlaufend ergänzt.

Anschließend erfolgte die statistische Auswertung der Daten mit Microsoft Excel 2010 und SAS 9.3.

Die Auswertung mit dem Computerprogramm SAS 9.3 fand in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und medizinische Informatik in Greifswald statt. Dabei wurde mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher untersucht, ob eine signifikante Abhängigkeit einzelner Variablen von der Art der durchgeführten Primärtherapie besteht. Außerdem wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test -einem Rangsummentest für unabhängige Stichproben- überprüft, ob sich die Tumoren in Bezug auf das Ersterkrankungsalter und die Tumorgöße signifikant unterscheiden. Als Signifikanzniveau wurde bei allen Tests 0,05 festgelegt.

Die Erstellung der Diagramme erfolgte mit dem Programm QtiPlot Version 0.9.8.9.

Die neue WHO-Klassifikation für Tumoren des uterinen Korpus erschien erst nach Erfassung und Auswertung aller Daten<sup>(65)</sup>. Deswegen mussten alle Fälle nachträglich entsprechend dieser Klassifikation neu eingeordnet und bewertet werden.

### **2.3. Methodenkritik**

Aufgrund der Seltenheit der hier untersuchten Tumoren ergab sich die Notwendigkeit auch auf zum Teil retrospektiv erfasste Daten, mit im Vergleich zu anderen Tumoren geringen Fallzahlen, zurückzugreifen. Deswegen war der Autor bei der Ausarbeitung der Dokumentationen auf die Informationen der Patientinnen und behandelnden Ärzte angewiesen. Hierbei aufgetretene Fehler konnten nicht erfasst werden.

Ferner umfasst diese Studie durch die Einbeziehung von rezidierten und bereits operierten Fällen, deren Primärtherapie zum Teil bis ins Jahr 2002 zurückreicht und

damit vor dem Erfassungszeitraum stattfand, insgesamt eine Zeitspanne von 12 Jahren. In dieser Zeit wurden Fortschritte in Diagnostik und Behandlung der uterinen Sarkome erzielt und könnten zu einer Inhomogenität der gewonnenen Daten beigetragen haben.

Auch die mehrfache Überarbeitung im Klassifizierungssystem durch die WHO und die neue FIGO-Stadieneinteilung aus dem Jahr 2009 bargen Fehlermöglichkeiten bei der Auswertung älterer Fälle, da diese erst an die erfolgten Veränderungen angepasst werden mussten. Von der Aktualität der Änderungen im Klassifizierungssystem ist auch der Literaturvergleich betroffen. Da sich auch auf Fachliteratur, die der alten Tumoreinteilung folgt, bezogen werden musste, ist ein Vergleich mit den aktuellen Daten nicht uneingeschränkt möglich.

In den Jahren 2007 bis 2010 erfolgten die Beratungen des DKSM und die Zusendungen von Patientinnen-Unterlagen noch sporadisch und zum Teil unvollständig. Ab 2010 fanden nur noch Beratungen statt, wenn alle Unterlagen vollständig waren. Die Unvollständigkeit einzelner Unterlagen muss als Fehlerquelle in Betracht gezogen werden und hat zu einer Reduktion der Fallzahl in einzelnen Kategorien geführt.

Ferner wäre die systematische Erfragung des aktuellen Erkrankungszustandes aller Patientinnen aussagekräftiger, als die auf einzelnen Rückmeldungen und Aktualisierungen beruhende Auswertung der postoperativen Kriterien.



### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Kriterien beim LG-ESS

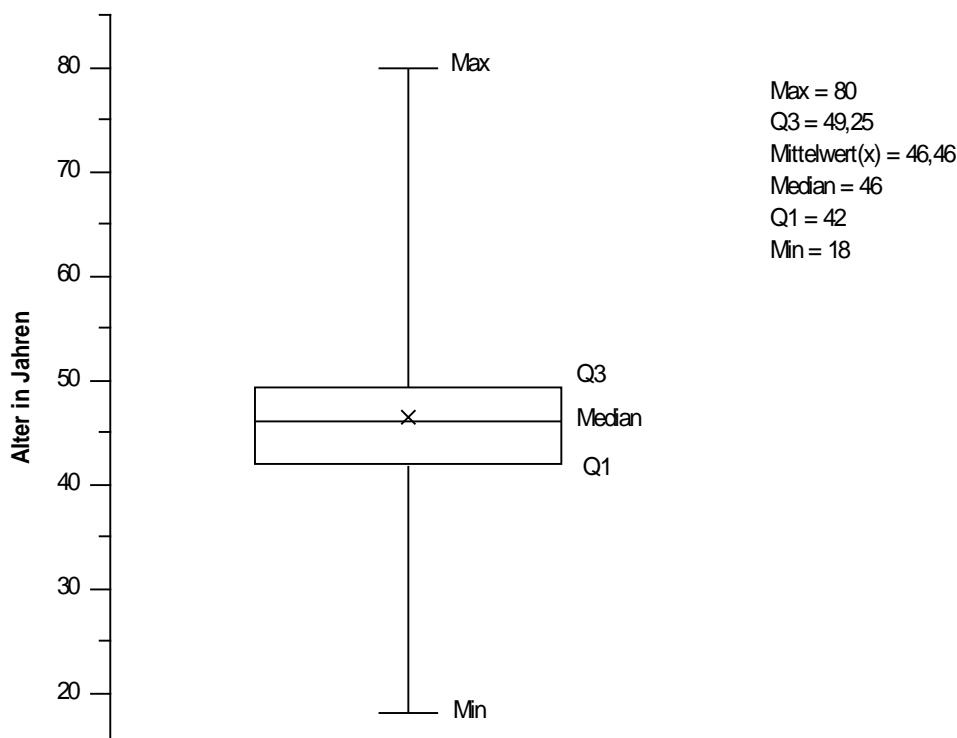
Es wurden die Krankenakten von 100 Patientinnen mit einem LG-ESS nach vorher festgelegten Kriterien ausgewertet.

##### 3.1.1. EPIDEMIOLOGISCHE, ANAMNESTISCHE UND PRÄOPERATIVE KRITERIEN

Von den 100 Patientenakten konnten 83 (83%) komplett ausgewertet werden. Die restlichen 17 Akten waren unvollständig. In Bezug auf die Altersverteilung konnten alle Akten ausgewertet werden.

##### *Altersverteilung*

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnosestellung lag bei 46,5 Jahren und das mediane Alter bei 46 Jahren. Die jüngste Patientin war 18 Jahre und die Ältteste 80 Jahre alt. Von den 100 Patientinnen waren 11 (11%) bei Erstdiagnose jünger als 38 Jahre und 18 Frauen (18%) befanden sich in der Postmenopause (Abb.1).



**Abb.1:** Altersverteilung von LG-ESS in 100 Fällen

## *Symptome*

Bei 69 (83,1%) der 83 Patientinnen wurden Symptome beschrieben. Die restlichen 14 Frauen (16,9%) wiesen einen asymptomatischen Verlauf auf oder die Symptome wurden in den Daten nicht erfasst.

49 Patientinnen (71%) gaben Blutungsbeschwerden an, die somit den Großteil der Symptome ausmachten. Diese traten unabhängig von dem Alter der Frauen auf. Darunter befanden sich Hypermenorrhoen und Abweichungen von der Blutungsdauer, die sich in diesen Fällen verstärkt oder verlängert in Form von Menorrhagien äußerten. Des Weiteren wurden Störungen in Bezug auf den Blutungszeitpunkt beobachtet, die als Metrorrhagie bzw. als Menometrorrhagie in der Perimenopause beschrieben wurden. Außerdem fanden sich Schmierblutungen. Auch eine Dysmenorrhoe wurde von den jüngeren Patientinnen angegeben.

In den Akten von 14 Patientinnen (20,3%) waren Unterbauchschmerzen aufgeführt. Davon gaben 7 Patientinnen zusätzlich Blutungsbeschwerden an.

Außerdem zeigten sich Symptome wie: ein Druckgefühl im Bauch, Völlegefühl, vergrößerte Lymphknoten, Fluor vaginalis, Gewichtsverlust, Anämie, Beschwerden bei Descensus uteri et vaginae und Stuhlentleerungs- und Miktionsstörungen. Bei einer Patientin (1,2%) ragte der Tumor aus dem Zervikalkanal.

## *Tastbefund*

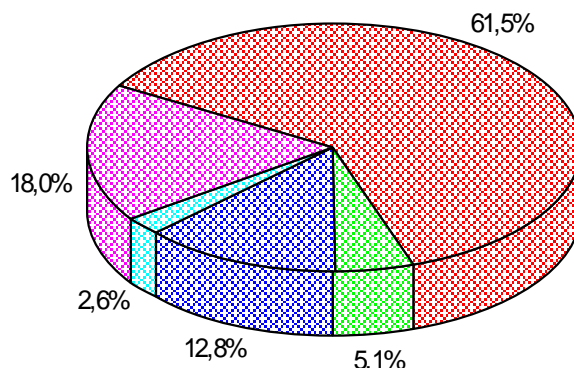
In nur 19 (22,9%) Krankenakten war ein Tastbefund beschrieben. Der Uterus wurde meist als vergrößert beurteilt. Zum Teil zeichnete er sich durch eine höckerige, unebene Oberfläche aus, wobei er teils mobil, teils weniger mobil und in einigen Fällen zu einer Seite verlagert war.

## *Sonographie*

Bei 39 (47%) der 83 auswertbaren Patientenakten war ein Sonographiebefund präoperativ angegeben.

Die Ultraschalluntersuchung ergab bei 24 Patientinnen (61,5%) lediglich den Verdacht auf ein Myom. In 2 Fällen (5,1%) wurde ein nekrotischer Prozess beschrieben. In weiteren 5 Fällen (12,8%) war die Rede von einem Tumor ohne genauere Einordnung. In einem Befund wurde sogar das Bild eines normalen Uterus beschrieben. Nur in 7 Fällen (18,0%) ergab sich ein eindeutiger Hinweis auf ein malignes Geschehen (Abb.2).

- Ergebnis der Sonographie
- Myom
  - nekrotischer Prozess
  - Tumor ohne genaue Einordnung
  - normaler Uterus
  - malignes Geschehen



**Abb.2:** Sonographiebefunde von LG-ESS in 39 Fällen

### *CT- und MRT-Untersuchung*

Eine Computertomographie wurde bei 7 (8,4%) der 83 Patientinnen präoperativ durchgeführt. Dabei zeigte sich in 2 Fällen (28,6%) kein Hinweis auf ein malignes Geschehen und in 5 Fällen (71,4%) ergab sich das Bild einer unklaren Raumforderung. Die Entscheidung zur CT-Untersuchung stand dabei nicht im Zusammenhang mit einer bereits fortgeschrittenen Tumorerkrankung, da sich das LG-ESS bei 5 Patientinnen (71,4 %) noch auf den Uterus beschränkte.

Ein präoperativer MRT-Befund fand sich nur in einem Fall. Dieser ergab Hinweise auf ein malignes Geschehen.

### *Abrasio*

Eine Abrasio wurde präoperativ bei 32 Patientinnen (38,6%) durchgeführt.

Dabei wurde in 13 Fällen (40,6%) der Verdacht auf ein malignes Geschehen geäußert. Davon ergab sich bei 12 Frauen (37,5%) der Verdacht auf ein LG-ESS, wobei in 2 dieser 12 LG-ESS-Verdachtsfälle bereits eine präoperative Bestätigung durch ein externes Referenzinstitut erfolgte. Bei einer Patientin ergab sich der Verdacht auf ein seröses Adenokarzinom des Corpus uteri.

Eine unauffällige Histologie zeigte sich in 19 Fällen (59,4%). Hierbei wurde in 14 Fällen ein benigner Histologiebefund angegeben. Die restlichen Befunderhebungen wurden als Leiomyomknoten, Endometriose, Schleimhautpolypen oder hohe Anteile fibromuskulären Gewebes ohne Anhalt für Malignität gewertet.

Somit konnte bei 20 Patientinnen (62,5%) die richtige Diagnose am Abradat nicht gestellt werden (Abb.3).

Ergebnis der Abrasio

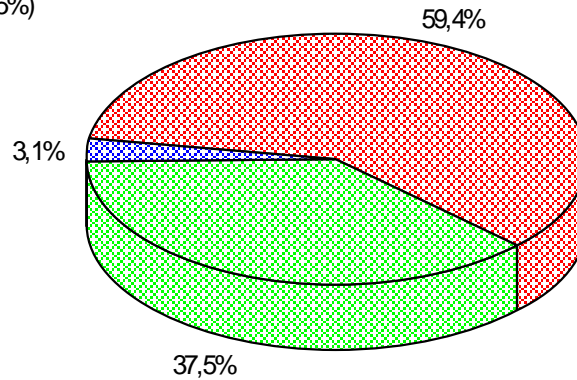
falsche Diagnose (62,5%)

unauffällige Histologie

Adenokarzinom des Corpus uteri

richtige Diagnose (37,5%)

LG-ESS



**Abb.3:** Abrasiobefunde von LG-ESS in 32 Fällen

### 3.1.2. OPERATIVE KRITERIEN

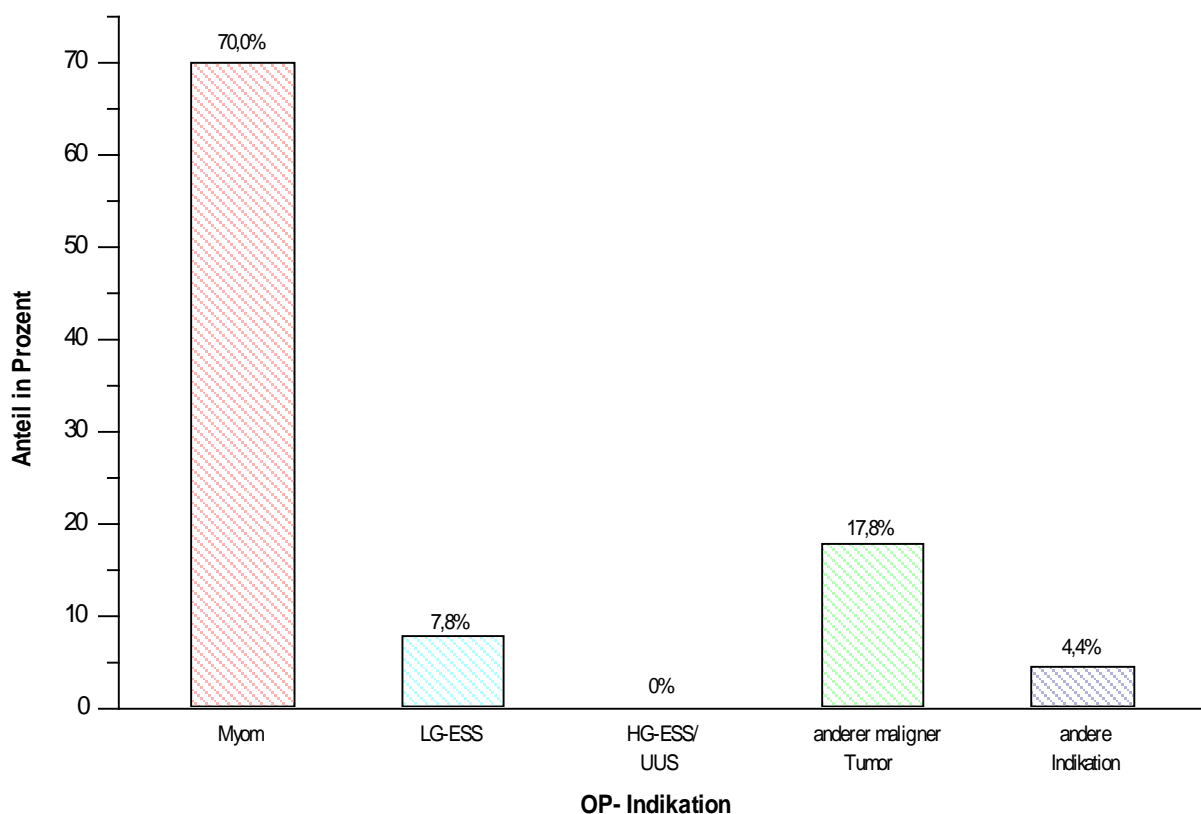
#### *OP-Indikation*

In Hinblick auf die Indikationsstellung zur OP konnten die Akten von 90 Patientinnen (90%) ausgewertet werden.

Die OP-Indikation Myom wurde bei 63 Patientinnen (70%) und damit dem überwiegenden Anteil gestellt.

Eine OP aufgrund des Verdachts auf einen malignen Prozess wurde bei 23 Patientinnen (25,6%) vorgenommen. Davon wurde nur bei 7 Patientinnen (7,8%) die operative Therapie aufgrund der Diagnose eines LG-ESS durchgeführt. In diesen Fällen konnte das LG-ESS bereits durch eine Abrasio oder eine explorative Laparotomie vor der Uterusentfernung verifiziert werden. Wegen des Verdachts auf ein HG-ESS/UUS wurde in keinem der Fälle operiert.

Bei 4 Patientinnen (4,4%) handelte es sich um andere Indikationen wie Blutungsstörungen oder Prolaps von Uterus und Vagina (Abb.4).



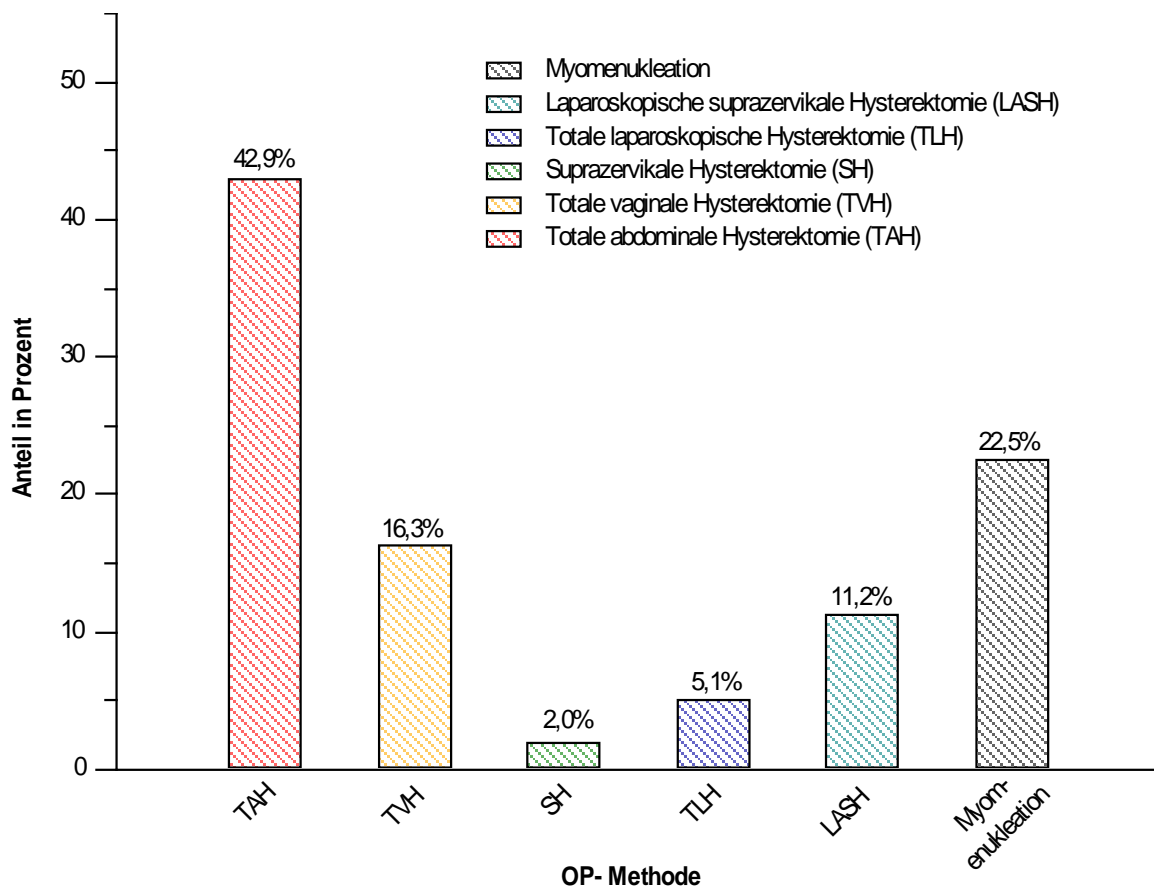
**Abb.4:** OP-Indikationen beim LG-ESS in 90 Fällen

#### *Primärtherapie mit Einstufung als adäquat oder nicht adäquat*

Bei 98 (98%) der 100 Patientinnen lagen ausreichend Daten über die erfolgte OP-Methode vor. Bei zwei Patientinnen handelte es sich um präoperative Beratungen.

Mit 42,9% (42 Patientinnen) stellt die abdominale totale Hysterektomie die überwiegende OP-Methode dar. Eine vaginale totale Hysterektomie wurde bei 16 Patientinnen (16,3%) durchgeführt. Die Entfernung des Uterus mittels totaler laparoskopischer Hysterektomie erfolgte bei 5 Patientinnen (5,1%). Eine laparoskopische suprazervikale Hysterektomie fand bei 11 Patientinnen (11,2%) statt. Die abdominale suprazervikale Hysterektomie wurde bei 2 Patientinnen (2,0%) durchgeführt.

Eine Myomenukleation erfolgte bei 22 Patientinnen. Das entspricht einem Anteil von 22,5% an allen OP-Methoden und einem Anteil von 34,9% der präoperativ als Myom deklarierten Fälle (Abb.5).



**Abb.5:** OP-Methoden beim LG-ESS in 98 Fällen

81 Patientenakten (81%) konnten hinsichtlich der Durchführung eines Morcellement ausgewertet werden. Dieses wurde bei 34 Patientinnen (42%) veranlasst. Der Anteil der unter der Verdachtsdiagnose Myom morcellierten Raumforderungen beträgt 54%. Eine mögliche intraoperative Verletzung des Tumors konnte bei 75 Patientinnen (75%) beurteilt werden. Hierbei kam es bei 50 Patientinnen (66,7%) zu einer Verletzung. Ferner war die intraoperative Uterusverletzung bei 86 Patientenakten (86%) auszuwerten. Der Uterus wurde bei 57 Patientinnen (66,3%) verletzt.

Des Weiteren konnten 98 Patientenakten (98%) in Hinblick auf die Entfernung der Adnexe ausgewertet werden.

Dabei waren bei 47 Patientinnen (48%) bis einschließlich einen Monat nach Primäroperation beide Adnexe entfernt. Bei 51 Patientinnen (52%) hatte man sich zum Erhalt mindestens eines Adnexes entschieden.

In Bezug auf eine erfolgte Netzresektion waren 95 (95%) der 100 Akten auswertbar. Bei 18 Patientinnen (19%) wurde das Netz bis einschließlich einen Monat nach Primäroperation zumindest teilreseziert.

97 (97%) der 100 Patientenakten konnten in Hinblick auf eine durchgeführte Lymphknotenentfernung ausgewertet werden. Hierbei wurden in 24 Fällen (24,7%)

bis zu einem Monat nach Erstdiagnose Lymphknoten entnommen. Bei 14 Patientinnen erfolgte eine systematische Lymphonodektomie. In den restlichen 10 Fällen erfolgte ein Lymphknotensampling.

Entsprechend der im Methodenteil definierten Kriterien sind 40 (41,7%) von 96 diesbezüglich beurteilbaren Patientinnen als adäquat operiert anzusehen. Demgegenüber hat man bei 56 Patientinnen (58,3%) nicht die erfolversprechendste Primärtherapie gewählt. Bei einem Anteil von 60,7 % der nicht adäquat operierten Patientinnen wurde ein Morcellement durchgeführt.

#### *Zusammenhang von Primärtherapie und präoperativer Diagnosestellung*

Ob ein Zusammenhang zwischen der OP-Indikation und einer operationstechnisch adäquat durchgeführten Primärtherapie besteht, konnte bei 91 Patientinnen (91%) ausgewertet werden. Hierbei zeigt sich, dass Patientinnen mit der OP-Indikation Leiomyom häufiger inadäquat operiert werden, als Patientinnen mit einer anderen Indikationsstellung (Tab.4). Außerdem wird an Patientinnen, die mit einem Malignitätsverdacht zur OP kommen, seltener eine inadäquate Primärtherapie angewandt, als bei Patientinnen mit anderen OP-Indikationsstellungen (Tab.5).

**Tab.4:** Abhängigkeit der operativen Primärtherapie von der OP-Indikation: „Leiomyom“

	OP-Indikation nicht Myom	OP-Indikation Myom	Summe
inadäquate Primärtherapie	7 (13%)	47 (87%)	54 (100%)
adäquate Primärtherapie	21 (56,8%)	16 (43,2%)	37 (100%)
Summe	28	63	91

Signifikanz:  $p=1,73E-05$

**Tab.5:** Abhängigkeit der operativen Primärtherapie von einer OP-Indikation: „mit Malignitätsverdacht“

	OP-Indikation ohne Malignitätsverdacht	OP-Indikation mit Malignitätsverdacht	Summe
inadäquate Primärtherapie	50 (92,6%)	4 (7,4%)	54 (100%)
adäquate Primärtherapie	18 (48,6%)	19 (51,4%)	37 (100%)
Summe	68	23	91

Signifikanz:  $p=2,58E-06$

Ferner konnte festgestellt werden, dass ein am Abradat gestellter Malignitätsverdacht häufiger zu einer adäquaten Primärtherapie führt, als wenn dieser am Abradat nicht gestellt wird (Tab.6).

**Tab.6:** Abhängigkeit der operativen Primärtherapie von einem mittels Abrasio gestellten Malignitätsverdacht

	Abrasio ohne Malignitätsverdacht	Abrasio mit Malignitätsverdacht	Summe
inadäquate Primärtherapie	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (100%)
adäquate Primärtherapie	7 (38,9%)	11 (61,1%)	18 (100%)
Summe	18	13	31

Signifikanz:  $p=0,025$

Bei 81 Patientinnen konnte die Abhängigkeit der Qualität der operativ durchgeführten Primärtherapie von einer präoperativ durchgeführten Abrasio untersucht werden. Dabei stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen Verzicht auf eine Kürettage und der Durchführung inadäquater operativer Maßnahmen dar (Tab.7).

**Tab.7:** Abhängigkeit der operativen Primärtherapie von einer präoperativ durchgeführten Abrasio

	keine Abrasio durchgeführt	Abrasio durchgeführt	Summe
inadäquate Primärtherapie	33 (71,7%)	13 (28,3%)	46 (100%)
adäquate Primärtherapie	17 (48,6%)	18 (51,4%)	35 (100%)
Summe	50	31	81

Signifikanz:  $p=0,0403$

Außerdem steht die durch eine sonographische Untersuchung gestellte präoperative Verdachtsdiagnose Leiomyom in einem signifikanten Zusammenhang mit der späteren Anwendung eines Morcellement (Tab.8).

**Tab.8:** Abhängigkeit eines Morcellement während der OP von einem mittels Sonographie gestellten Leiomyomverdacht

	kein Leiomyom im Sonographiebefund	Leiomyom im Sonographiebefund	Summe
ohne Morcellement	10 (47,6%)	11 (52,4%)	21 (100%)
mit Morcellement	2 (12,5%)	14 (87,5%)	16 (100%)
Summe	12	25	37

Signifikanz:  $p=0,035$



### *Operative Tumor- und/oder Uterusbeschreibung*

Ein OP-Bericht war in 76 (76%) der 100 Patientenakten vorhanden. In den Berichten wurde bei 53 (69,7%) Patientinnen eine operative Tumor- und/oder Uterusbeschreibung vorgenommen. In den OP-Berichten von 23 (30,3%) Patientinnen erfolgte keine Beschreibung des OP-Situs.

Das LG-ESS wurde vom Operateur in 19 Fällen (35,9%) als Myom beschrieben. In 18 Fällen (34%) stellte sich der Tumor als auffälliges Myom dar. Auffällige Charakteristika waren: nekrotisch, auffallend weich bzw. verflüssigt, brüchig, vulnerabel, zerfallend und/oder hämorrhagisch infarziert.

Bei 4 (7,5%) der 53 Patientenakten mit Tumor- und/oder Uterusbeschreibung wurde intraoperativ der Verdacht auf einen malignen Tumor geäußert. Diese Fälle befanden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium und waren nicht mehr nur auf den Uterus beschränkt. Der Uterus wurde bei 9 Patientinnen (17%) als vergrößert bezeichnet, ohne einen Tumorprozess zu beschreiben.

Lediglich als Tumor ohne nähere Angaben wurde das LG-ESS bei 2 Patientinnen (3,7%) dokumentiert. In einem Fall wurde der Uterus als unauffällig bezeichnet (Tab.9).

**Tab.9:** Beschreibung des OP-Situs in 53 von 76 vorliegenden OP-Berichten bei den LG-ESS

Beschreibung des OP-Situs	Anzahl	Anteil in Prozent
nur als Myom	19	35,9%
auffälliges Myom	18	34,0%
Verdacht auf malignen Tumor	4	7,5%
vergrößerter Uterus	9	17,0%
Tumor ohne Auffälligkeiten	2	3,7%
Uterus unauffällig	1	1,9%

### **3.1.3. HISTOPATHOLOGISCHE KRITERIEN**

#### *Referenzpathologie konsultiert*

Eine zusätzliche Beurteilung durch ein Referenzinstitut, welches mehr Erfahrung auf dem Gebiet der uterinen Sarkome hat, wurde in 24 (24%) der 100 Fälle eingeholt. Hierbei wurde die Diagnose LG-ESS in 17 Fällen (70,8%) durch den Referenzpathologen bestätigt.

Bei den restlichen 7 Fällen (29,2%) kam die Diagnose LG-ESS erst durch die Zweitbegutachtung zustande. Als Primärdiagnose wurde in 3 dieser 7 Fälle ein endometrialer Stromaknoten angegeben. Zwei Fälle wurden als spindelzellige Neoplasie unklarer Dignität eingestuft. In einem Fall sollte das Referenzinstitut eine

mutmaßliche regressive Veränderung endometrialen Stromas innerhalb einer Endometriose differenzialdiagnostisch zu einem LG-ESS abgrenzen. Bei der Erstellung einer anderen Primärdiagnose waren sich die befindenden Pathologen in der Beurteilung zwischen einem Leiomyom und einem LG-ESS unschlüssig.

#### *Zysten oder zystische Anteile im histopathologischen Befund*

Das Vorhandensein von Zysten oder zystischen Anteilen im Uterusgewebe konnte in den histopathologischen Befunden von 88 (88%) der 100 Patientinnen ausgewertet werden. Die restlichen Befunde waren unvollständig. Dabei wurden in 13 Fällen (14,8%) derartige Strukturen beschrieben.

#### *Invasion von Blut- und/oder Lymphgefäßen*

Bei 94 Patientinnen (94%) wurde von den zuständigen Pathologen angegeben, ob eine Invasion von Blut- und/oder Lymphgefäßen vorlag. Die Blutgefäße waren bei 29 Patientinnen (30,9%) von Tumorgewebe infiltriert. Eine Invasion von Lymphgefäßen lag bei 18 (19,2%) Patientinnen vor. Bei 10 Patientinnen (10,6%) waren sowohl Blutgefäße als auch Lymphgefäße infiltriert.

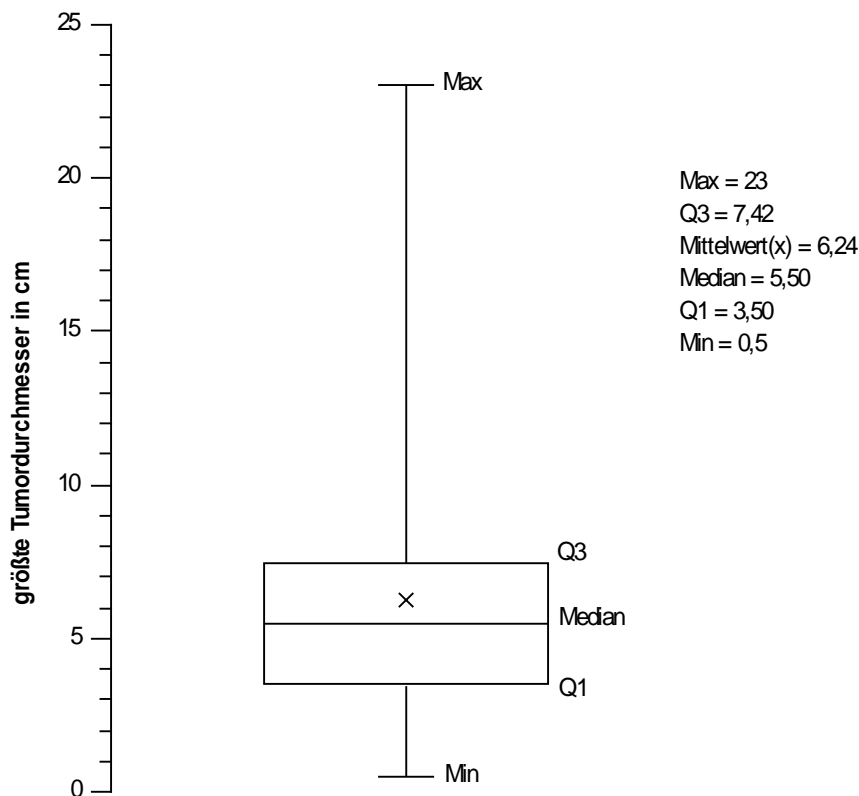
#### *Infiltration von Netzstrukturen und Lymphknoten*

Bei 18 Patientinnen (19%) wurde das Netz bis einschließlich einen Monat nach Primäroperation zumindest teilreseziert. Die anschließende histopathologische Untersuchung ergab einen Tumorbefall bei 6 Patientinnen (33,3%). In diesen 6 Fällen hatte das Sarkom auch sonst die Grenzen des Uterus bereits überschritten.

Bei 24 Patientinnen (24,7%) wurden bis zu einem Monat nach Erstdiagnose Lymphknoten entnommen. Die histopathologische Untersuchung zeigte in 4 Fällen (16,7%) einen N1-Status und in 20 Fällen (83,3%) einen N0-Status. Der Primärtumor hatte bei 3 (75% bzw. 12,5% aller 24 Fälle) der 4 Fälle mit Lymphknotenmetastasen die Grenzen des Uterus ansonsten noch nicht überschritten.

#### *Tumordurchmesser*

Eine Angabe über die größte Ausdehnung des Tumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde von den zuständigen Pathologen in 62 Fällen (62%) gemacht. Der mittlere Tumordurchmesser betrug 6,2 cm und der mediane 5,5 cm. Der kleinste gemessene Tumordurchmesser betrug 0,5 cm und der Größte 23 cm. Das LG-ESS war bei 30 Patientinnen (48,4%)  $\leq 5$  cm groß (Abb.6).



**Abb.6:** größte gemessene Tumordurchmesser von LG-ESS in 62 Fällen

#### *Klassifikation der LG-ESS nach FIGO*

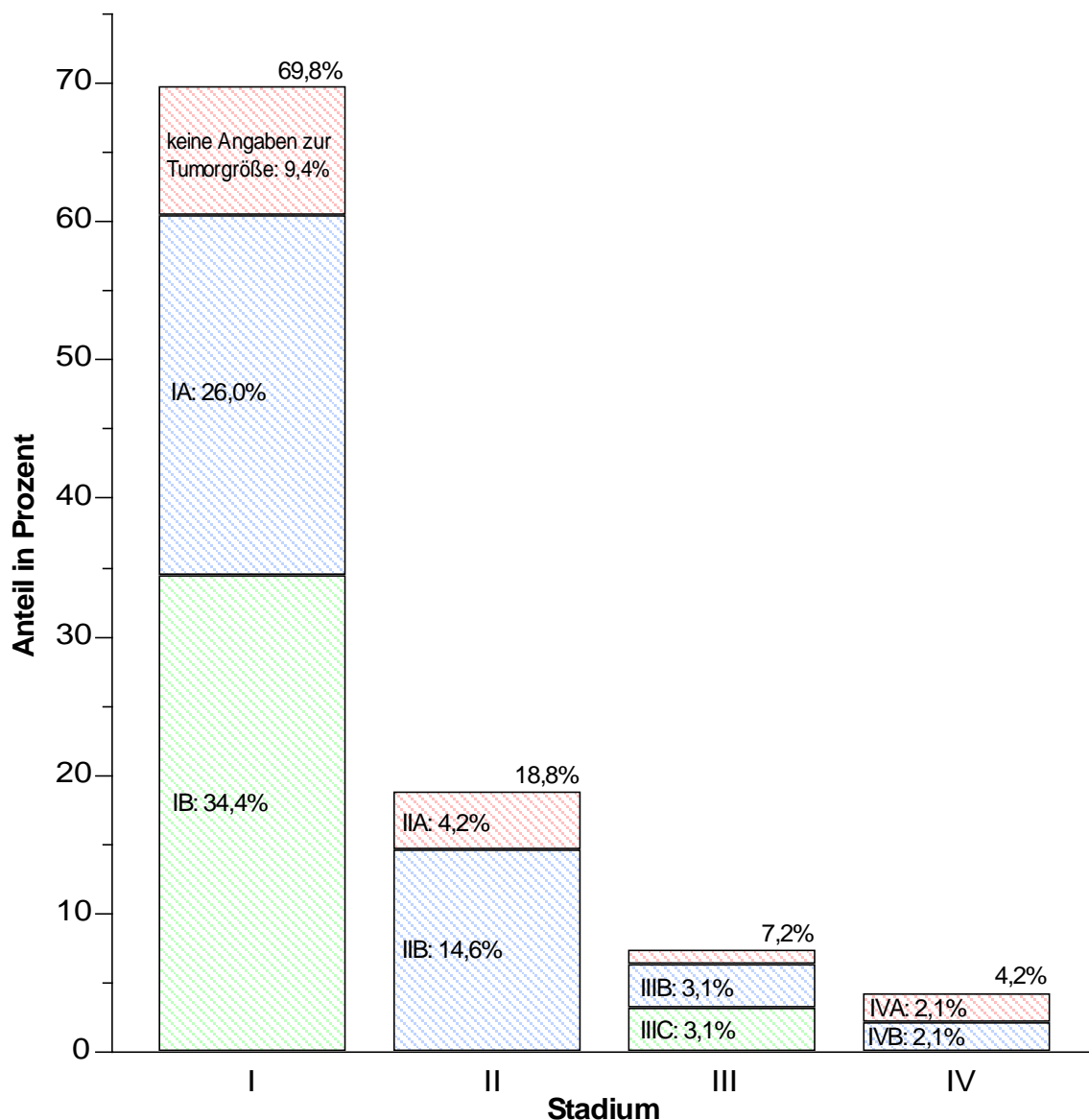
Eine postoperative Stadieneinteilung nach FIGO konnte bei 96 (96%) Patientinnen vorgenommen werden. Bei 4 Patientinnen wurde von den zuständigen Pathologen keine Stadieneinteilung angegeben.

Bei 67 Patientinnen (69,8%) war der Tumor auf den Uterus beschränkt. Davon wurde bei 25 Patientinnen (26%) eine Tumorausdehnung von 5cm oder weniger festgestellt und somit ein Stadium 1A vergeben. 33 Patientinnen (34,4%) wiesen, mit einem Tumordurchmesser größer als 5cm ein Stadium 1B auf. Bei 9 (9,4%) Erkrankten wurde von den zuständigen Pathologen keine Tumorgöße angegeben.

Bei 18 (18,8%) der 96 Patientinnen hatte der Tumor bereits die Grenzen des Uterus überschritten, befand sich jedoch noch im Becken. In 4 Fällen (4,2%) wurden nur die Adnexe mit einbezogen und der Tumor somit dem Stadium 2A zugeordnet. In den restlichen 14 Fällen (14,6%) fand man bereits ein Stadium 2B vor, bei dem das Sarkom auch noch weitere Gewebe im Becken infiltriert hatte.

Die Stadieneinteilung bei 7 Patientinnen (7,3%) ergab eine Tumorausdehnung in Gewebe des Abdomens. In einem Fall (1%) ergab sich ein Stadium 3A, in 3 Fällen (3,1%) ein Stadium 3B und wiederum in 3 Fällen (3,1%) ein Stadium 3C.

Bei zwei Patientinnen (2,1%) waren die Blase und/oder das Rektum infiltriert. Zwei weitere Patientinnen (2,1%) zeigten bei Primärdiagnosestellung bereits Fernmetastasen, die sich in der Lunge angesiedelt hatten (Abb.7).



**Abb.7:** Stadienverteilung der LG-ESS nach FIGO zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in 96 Fällen

### 3.1.4. POSTOPERATIVE KRITERIEN

Bei 42 Patientinnen (42,9%) erfolgten Rückmeldungen über den weiteren Krankheitsverlauf nach Erstdiagnose.

#### *Rezidive/Metastasen*

Bei 22 (52,4%) der 42 Patientinnen mit erfolgter Rückmeldung sind Rezidive und/oder Metastasen aufgetreten. Dabei betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Nachweis 27,4 Monate und die mediane Zeit 17 Monate. Die längste Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs betrug 120 Monate.

Die Tabellen 10 und 11 geben einen Überblick über den Zeitpunkt und den Ort des Auftretens dieser Rezidive von zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf den Uterus beschränkten Tumoren und von den bereits fortgeschrittenen Tumoren.

Fernmetastasen manifestierten sich in der Lunge, im Knochengewebe und in der Haut.

**Tab.10:** Rezidive/Metastasen von zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf den Uterus beschränkten LG-ESS in 16 Fällen

Patientinnen mit Rezidiven/Metastasen bei auf den Uterus beschränkten Tumoren	
Anzahl	16
Anteil an allen 22 Patientinnen mit Rezidiven/Metastasen	72,7%
mittlere Zeit bis zum ersten Nachweis	29,6 Monate
mediane Zeit bis zum ersten Nachweis	24 Monate
Ort des ersten Rezidivs	
pelvin in 5 Fällen	31,2%
abdominal in 8 Fällen	50,0%
Fernmetastasen in 3 Fällen	18,8%
Adnexektomie in 8 der 16 Fälle	50,0%
Anzahl adäquat operierter Patientinnen	8
Anteil an auf den Uterus beschränkten Rezidiven	50,0%
mediane Zeit bis zum ersten Nachweis bei adäquater Primärtherapie	25,5 Monate
Ort des ersten Rezidivs	
pelvin in 0 Fällen	0%
abdominal in 5 Fällen	75,0%
Fernmetastasen in 2 Fällen	25,0%
Adnexektomie in 5 der 8 Fälle	62,5%
Anzahl inadäquat operierter Patientinnen	8
Anteil an auf den Uterus beschränkten Rezidiven	50,0%
mediane Zeit bis zum ersten Nachweis bei nicht adäquater Primärtherapie	8,5 Monate
Ort des ersten Rezidivs	
pelvin in 5 Fällen	62,5%
abdominal in 2 Fällen	25,0%
Fernmetastasen in 1 Fall	12,5%
Adnexektomie in 3 der 8 Fälle	37,5%
Art der operativen Primärtherapie	
Myomenukleation in 6 Fällen	75,0%
SH in 1 Fall	12,5%
TVH in 1 Fall	12,5%

**Tab.11:** Rezidive/Metastasen von zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fortgeschrittenen LG-ESS in 6 Fällen

Patientinnen mit Rezidiven/Metastasen bei fortgeschrittenen Tumoren	
Anzahl	6
Anteil an allen 22 Patientinnen mit Rezidiven/Metastasen	27,3%
mittlere Zeit bis zum ersten Nachweis	21,5 Monate
mediane Zeit bis zum ersten Nachweis	6 Monate
Ort der Rezidive	
pelvin in 1 Fall	16,7%
abdominal in 3 Fällen	50,0%
Fernmetastasen in 2 Fällen	33,3%
Adnexektomie in 3 der 6 Fälle	50%
Anzahl adäquat operierter Patientinnen	1
Anteil an fortgeschrittenen Rezidiven	16,7%
Anzahl inadäquat operierter Patientinnen	5
Anteil an fortgeschrittenen Rezidiven	83,3%

Bei 20 Erkrankten mit erfolgter Rückmeldung und bei Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkten Tumoren konnte untersucht werden, ob das Auftreten pelviner Rezidive von einer operationstechnisch adäquat oder inadäquat durchgeführten Primärtherapie abhängt.

Es zeigt sich, dass eine operationstechnisch inadäquat durchgeführte Primärtherapie in einem signifikanten Zusammenhang zum Auftreten pelviner Rezidive steht. Wohingegen keine pelvinen Rezidive auftraten, wenn Patientinnen mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkten Tumoren adäquat operiert wurden (Tab.12).

**Tab.12:** Abhängigkeit des Auftretens pelviner Rezidive von einer operationstechnisch inadäquat oder adäquat durchgeführten Primärtherapie

	kein pelvines Rezidiv aufgetreten	pelvines Rezidiv aufgetreten	Summe
inadäquate Primärtherapie	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100%)
adäquate Primärtherapie	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)
Summe	15	5	20

Signifikanz:  $p=0,0379$

### *Verstorbene Patientinnen*

Insgesamt sind 2 (4,8%) der 42 Patientinnen mit Rückmeldungen verstorben. Bei beiden war das LG-ESS bei Erstdiagnosestellung bereits über die Grenzen des Uterus hinausgewachsen. Die eine Patientin verstarb 8 Monate nach Erstdiagnose, die andere verstarb nach 15 Monaten.

## **3.2. Kriterien beim HG-ESS und UUS**

Es wurden die Krankenakten von 55 Patientinnen mit einem HG-ESS/UUS nach vorher festgelegten Kriterien ausgewertet. Diese umfassten 30 HG-ESS-Fälle (54,5%) und 25 UUS-Fälle (45,5%). Sofern nicht ausdrücklich erwähnt, beziehen sich alle Daten in diesem Kapitel auf die zusammengefasste Gruppe der HG-ESS/UUS.

### **3.2.1. EPIDEMIOLOGISCHE, ANAMNESTISCHE UND PRÄOPERATIVE KRITERIEN**

Von den 55 HG-ESS/UUS-Patientenakten konnten 49 (89,1%) komplett ausgewertet werden. Die restlichen 6 Akten waren unvollständig. In Bezug auf die Altersverteilung waren alle Akten auswertbar.

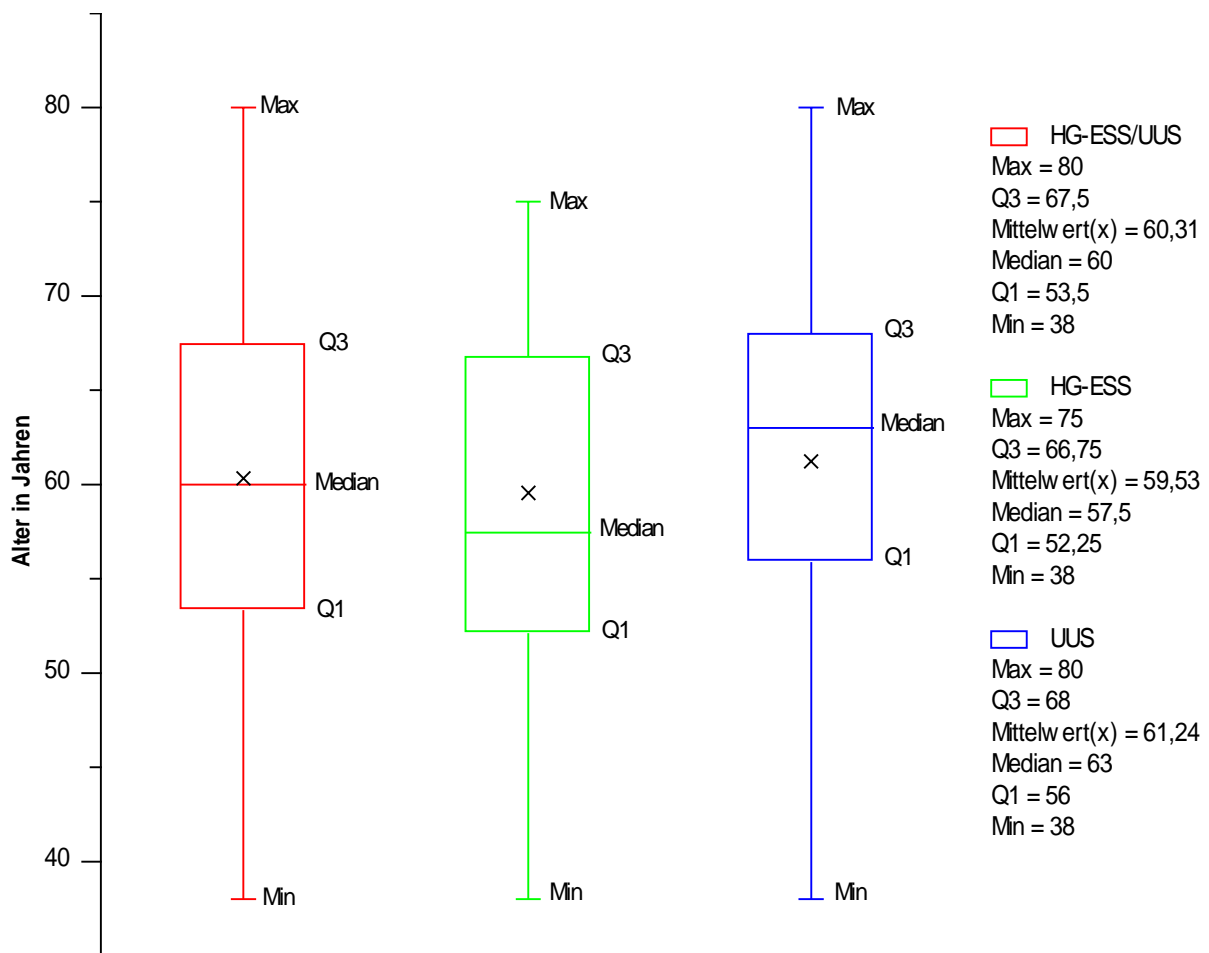
#### *Altersverteilung*

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnosestellung lag bei 60,3 Jahren und das mediane Erkrankungsalter bei 60 Jahren. Die jüngste Patientin war 38 Jahre und die Älteste 80 Jahre alt (Abb.8). 43 Patientinnen (78,2%) befanden sich in der Postmenopause.

Alle 30 Akten, die dem HG-ESS zuzuordnen waren, konnten in Bezug auf die Altersverteilung ausgewertet werden. Dabei lag das Durchschnittsalter bei Erstdiagnosestellung bei 59,5 Jahren und das mediane Erkrankungsalter bei 57,5 Jahren (Abb.8). 22 Patientinnen (73,3%) befanden sich in der Postmenopause.

In Bezug auf die Altersverteilung konnten auch alle 25 UUS-Patientenakten ausgewertet werden. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnosestellung lag bei 61,2 Jahren und das mediane Erkrankungsalter bei 63 Jahren (Abb.8). 21 Patientinnen (84%) befanden sich in der Postmenopause.

Der Vergleich des Ersterkrankungsalters von HG-ESS und UUS ergab mit  $p=0,571$  keine signifikanten Unterschiede.



**Abb.8:** Vergleich der Altersverteilung von HG-ESS/UUS (55 Fälle), HG-ESS (30 Fälle) und UUS (25 Fälle)

## Symptome

Bei 39 (79,6%) der 49 HG-ESS/UUS-Patientinnen mit vollständigen Patientenakten wurden Symptome beschrieben. Die restlichen 10 Erkrankten (20,4%) wiesen einen asymptomatischen Verlauf auf oder die Symptome wurden in den Daten nicht erfasst.

23 Patientinnen (59%) gaben Blutungsbeschwerden an, die damit den Großteil der Symptome ausmachten. In der Regel wurden postmenopausale Blutungen und Zwischenblutungen beschrieben.

In den Akten von 9 Patientinnen (23,1%) waren Unterbauchschmerzen aufgeführt. Davon wurden nur bei zwei Patientinnen zusätzlich Blutungsbeschwerden angegeben.

Außerdem zeigten sich Symptome wie: ein Druckgefühl im Bauch, Völlegefühl, Bauchumfangszunahme, Fluor vaginalis und Anämie. Bei einer Patientin ragte der Tumor aus dem Zervikalkanal.



### *Tastbefund*

In 9 (18,4%) HG-ESS/UUS-Patientenakten war ein Tastbefund angegeben. Wie auch beim LG-ESS wurde der Uterus meist als vergrößert beschrieben. Ferner war er zum Teil mehrknotig, teils glatt begrenzt, teils derb oder weich und meist indolent. Er zeigte sich bei einigen Patientinnen mobil, bei anderen wiederum nur eingeschränkt mobil oder gar nicht beweglich.

Bei 2 Patientinnen wurde ein großes, derbes Fundusmyom getastet. Bei 2 weiteren Patientinnen wurde ein bis zum Nabel reichender derber Unterbauchtumor beschrieben, der bei der einen Patientin zusätzlich als gering druckdolent geschildert wurde. In einem weiteren Fall war die Rede von einer unklaren Resistenz im Unterbauch.

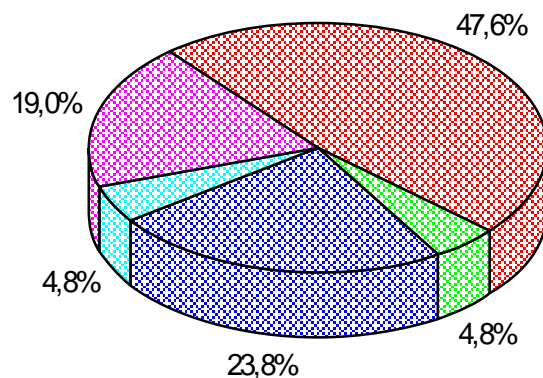
### *Sonographie*

Bei 21 (42,9%) der 49 präoperativ auswertbaren Patientenakten war ein Sonographiebefund angegeben.

Die Ultraschalluntersuchung ergab bei 10 Patientinnen (47,6%) lediglich den Verdacht auf ein Myom. In einem Fall wurde ein nekrotischer Prozess beschrieben. In 5 Fällen (23,8%) war die Rede von einem Tumor, ohne genauere Einordnung. In einem Befund wurde der Uterus als normal beschrieben. Nur in 4 Fällen (19,0%) ergab sich ein Hinweis auf ein malignes Geschehen (Abb.9).

#### Ergebnis der Sonographie

- Myom
- nekrotischer Prozess
- Tumor ohne genaue Einordnung
- normaler Uterus
- malignes Geschehen



**Abb.9:** Sonographiebefunde von HG-ESS/UUS in 21 Fällen

### *CT- und MRT-Untersuchung*

Eine Computertomographie wurde bei 19 (38,8%) der 49 Patienten präoperativ durchgeführt. Dabei zeigte sich in 4 Fällen (21%) kein Anhalt auf ein malignes

Geschehen und in 15 Fällen (79%) ergab sich das Bild einer unklaren Raumforderung.

Ein präoperativ erstellter MRT-Befund fand sich nur in 5 Fällen (10,2%). Davon waren 4 Befunde verdächtig auf ein malignes Geschehen.

### *Abrasio*

Eine Abrasio wurde präoperativ bei 25 Patientinnen (51%) durchgeführt.

Dabei wurde in 19 Fällen (76%) der Verdacht auf ein malignes Geschehen geäußert. An 10 (40%) der 25 untersuchten Abradate wurden Hinweise für ein HG-ESS/UUS gefunden, wovon ein Fall bereits präoperativ durch ein externes Referenzinstitut bestätigt wurde.

Bei 4 Patientinnen wurde die Verdachtsdiagnose Endometriumkarzinom, in 3 Fällen der Verdacht auf ein Leiomyosarkom und in zwei Fällen der auf einen malignen Misch tumor geäußert. Eine unauffällige Histologie zeigte sich bei 6 (24%) der 25 Patientinnen, an denen eine Abrasio vorgenommen wurde.

Somit konnte in 15 Fällen (60%) die richtige Diagnose am Abradat nicht gestellt werden (Abb.10).

#### Ergebnis der Abrasio

richtige Diagnose (40%)

■ HG-ESS/UUS

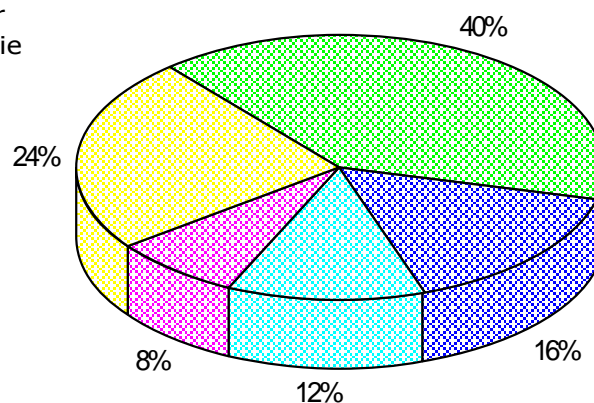
falsche Diagnose (60%)

■ Endometriumkarzinom

■ Leiomyosarkom

■ maligner Misch tumor

■ unauffällige Histologie



**Abb.10:** Abrasiobefunde von HG-ESS/UUS in 25 Fällen

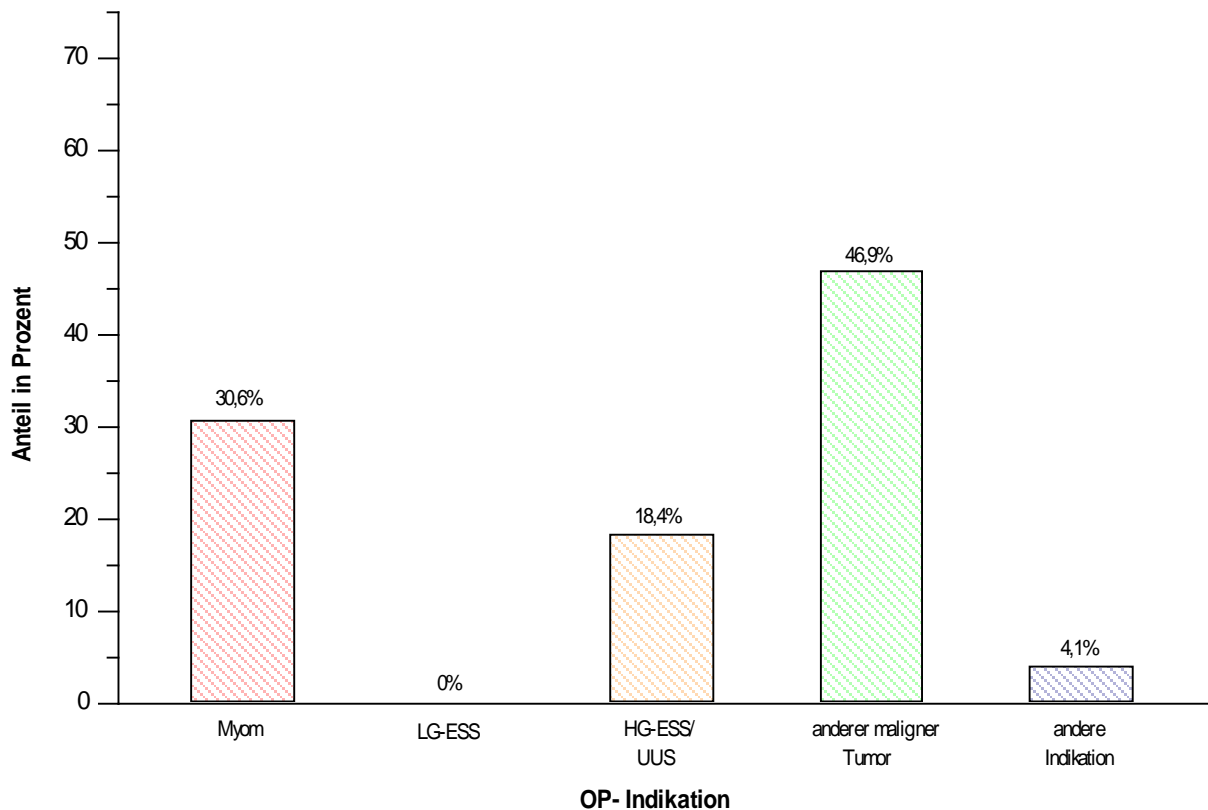
### **3.2.2. OPERATIVE KRITERIEN**

#### *OP-Indikation*

Im Hinblick auf die Indikationsstellung zur OP konnten die Akten von 49 Patientinnen (89,1%) ausgewertet werden.

Bei 32 Patientinnen (65,3%) wurde die OP aufgrund des Verdachts auf einen malignen Prozess im Bereich des Uterus durchgeführt. Davon ergab sich bei 9 Patientinnen (18,4%) die OP-Indikation aus dem Verdacht auf ein HG-ESS/UUS, der im Zuge einer präoperativen Abrasio oder einer explorativen Laparotomie gestellt wurde. Wegen des Verdachts auf ein LG-ESS wurde in keinem der Fälle operiert.

Als OP-Indikation wurde bei 15 Patientinnen (30,6%) die Diagnose Myom angegeben. Bei einer Patientin erfolgte die Operation zur Abklärung eines unklaren Ultraschallbefundes bei erfolgloser Abrasio. Eine andere Patientin wurde wegen eines rasch wachsenden Uterus operiert (Abb.11).

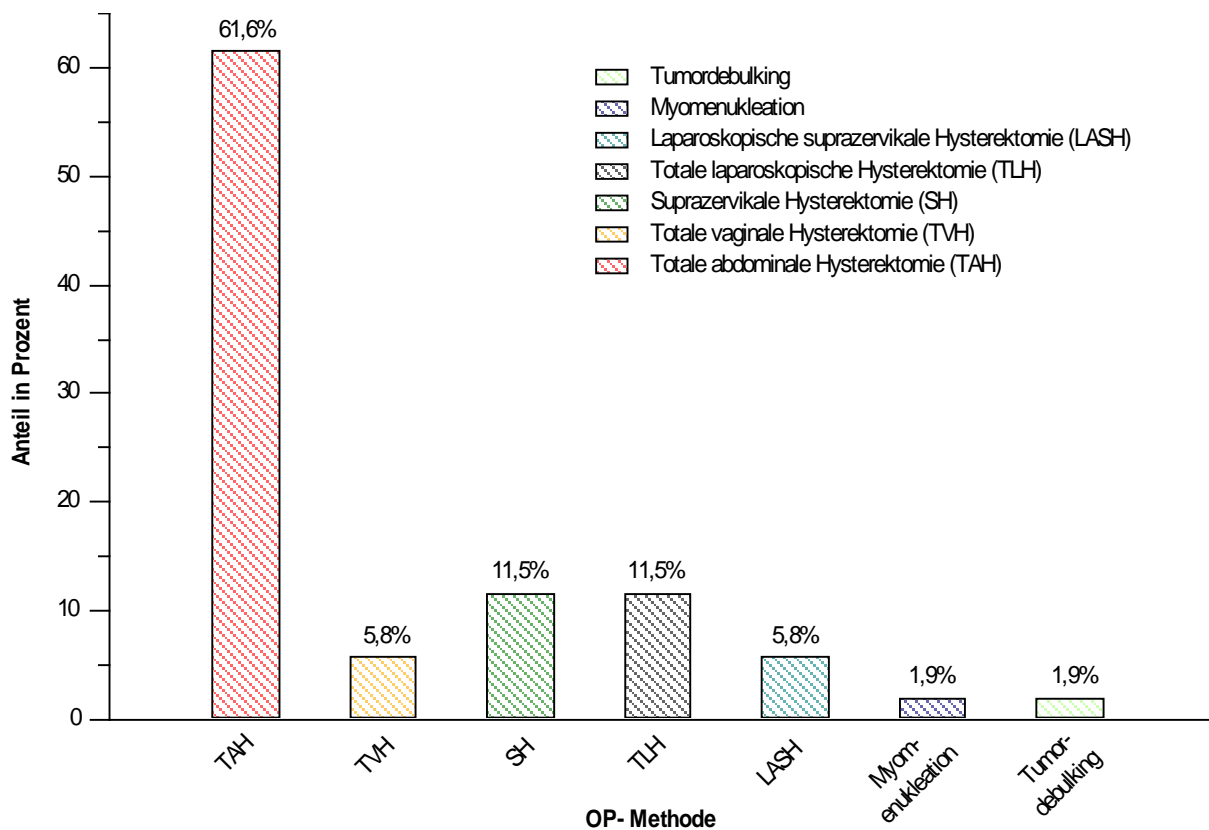


**Abb.11:** OP-Indikationen beim HG-ESS/UUS in 49 Fällen

#### *Primärtherapie mit Einstufung als adäquat oder nicht adäquat*

Bei 52 (94,6%) der 55 Patientinnen lagen ausreichend Daten über die erfolgte OP-Methode vor. Bei den restlichen Patientinnen wurde die Art der Hysterektomie nicht weiter erläutert oder aufgrund eines zu weit fortgeschrittenen Erkrankungszustandes nicht mehr durchgeführt.

Mit 61,6% (32 Patientinnen) stellt die abdominale totale Hysterektomie die überwiegende OP-Methode dar. Eine vaginale totale Hysterektomie wurde bei 3 Patientinnen (5,8%) durchgeführt. Bei 6 Patientinnen (11,5%) erfolgte eine suprazervikale Hysterektomie. Eine Uterusentfernung mittels totaler laparoskopischer Hysterektomie erfolgte bei 6 Patientinnen (11,5%). Die laparoskopische suprazervikale Hysterektomie fand bei 3 Patientinnen (5,8%) statt. Eine Myomenukleation wurde nur in einem Fall durchgeführt (Abb.12).



**Abb.12:** OP-Methoden beim HG-ESS/UUS in 52 Fällen

47 Patientenakten (85,5%) konnten hinsichtlich der Durchführung eines Morcellement ausgewertet werden, welches bei 9 Patientinnen (19,2%) veranlasst wurde. Der Anteil der unter der Verdachtsdiagnose Myom morcellierten Raumforderungen beträgt 46,7%. Eine mögliche intraoperative Verletzung des Tumors konnte bei 42 Patientinnen (76,4%) beurteilt werden. Hierbei kam es bei 19 Patientinnen (45,2%) zu einer Verletzung. Ferner wurde der Uterus intraoperativ bei 22 Patientinnen (52,4%) von 42 diesbezüglich auswertbaren Patientenakten (76,4%) verletzt.

Des Weiteren konnten 53 Patientenakten (96,4%) in Bezug auf die Entfernung der Adnexe ausgewertet werden.

Bei 40 Patientinnen (75,5%) wurden beide Adnexe bis einschließlich einen Monat nach Primäroperation entfernt. Bei den restlichen 13 Patientinnen (24,5%) hatte man sich zum Erhalt mindestens eines Adnexes entschieden.

In Bezug auf eine erfolgte Netzresektion waren 52 (94,6%) der 55 Akten auswertbar. Bei 18 Patientinnen (34,6%) wurde das Netz bis einschließlich einen Monat nach Primäroperation zumindest teilreseziert.

52 (94,6%) der 55 Patientenakten konnten in Hinblick auf eine durchgeführte Lymphknotenentfernung ausgewertet werden. Hierbei wurden in 21 Fällen (40,4%) bis zu einem Monat nach Erstdiagnose Lymphknoten entnommen. Bei 12

Patientinnen erfolgte eine systematische Lymphonodektomie. In den restlichen 9 Fällen erfolgte ein Lymphknotensampling.

Bei den HG-ESS/UUS waren 32 (64%) von 50 Patientinnen, nach den im Methodenteil aufgestellten Kriterien, als adäquat operiert anzusehen. Wohingegen man bei 18 Patientinnen (36%) nicht die erfolgversprechendste OP-Methode gewählt hatte.

#### *Operative Tumor- und/oder Uterusbeschreibung*

Ein OP-Bericht lag in 44 (80%) der 55 Patientenakten vor. Darin wurde bei 37 Patientinnen (84,1%) eine operative Tumor- und/oder Uterusbeschreibung vorgenommen. In den OP-Berichten von 7 Patientinnen erfolgte keine Beschreibung. In 13 (35,2%) Patientenakten wurde intraoperativ der Verdacht auf einen malignen Tumor geäußert. Zehn dieser Fälle befanden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium und waren nicht mehr auf den Uterus beschränkt. Die 3 anderen Fälle waren noch auf den Uterus begrenzt. Allerdings war bei 2 der 3 Patientinnen präoperativ bereits der Verdacht auf ein Malignom geäußert worden und nur ein Fall wurde mit Verdacht auf ein gutartiges Myom operiert.

Das HG-ESS/UUS wurde vom Operateur in 6 (16,2%) Fällen als Myom beschrieben. In 7 Fällen (18,9%) stellte sich der Tumor als auffälliges Myom dar. Auffällige Charakteristika waren: nekrotisch, auffallend weich bzw. verflüssigt, locker, vulnerabel und/oder zerfallend.

Der Uterus wurde bei 5 Patientinnen (13,5%) als vergrößert bezeichnet, ohne einen Tumorprozess zu beschreiben. Lediglich als Tumor ohne Spezifikation wurde das HG-ESS/UUS bei 3 Patientinnen im OP-Bericht dokumentiert. In drei Fällen (8,1%) wurde der Uterus als unauffällig bezeichnet (Tab.13).

**Tab.13:** Beschreibung des OP-Situs in 37 von 44 vorliegenden OP-Berichten bei den HG-ESS/UUS

Beschreibung des OP-Situs	Anzahl	Anteil in Prozent
nur als Myom	6	16,2%
auffälliges Myom	7	18,9%
Verdacht auf malignen Tumor	13	35,2%
vergrößerter Uterus	5	13,5%
Tumor ohne Auffälligkeiten	3	8,1%
Uterus unauffällig	3	8,1%

### **3.2.3. HISTOPATHOLOGISCHE KRITERIEN**

#### *Referenzpathologie konsultiert*

Eine zusätzliche Beurteilung durch ein pathologisches Referenzinstitut wurde in 16 (29,1%) der 55 Fälle eingeholt.

Hierbei wurde die Diagnose HG-ESS/UUS in 10 Fällen (62,5%) durch den Referenzpathologen nur bestätigt. Bei den restlichen 6 Fällen (37,5%) kam die Diagnose HG-ESS/UUS erst durch die Zweitbegutachtung zustande. Als Primärdiagnose wurde in 4 der 6 Fälle ein maligner Tumor mit ausgedehnten Nekrosen und teilweise unklarem immunhistochemischen Ergebnis angegeben. In einem Fall vermutete man ein schlecht differenziertes, teilweise myxoid wachsendes Leiomyosarkom. Der Verdacht auf ein uterines embryonales Rhabdomyosarkom wurde bei einer weiteren Patientin gestellt.

Die Diagnose HG-ESS/UUS kam in 3 Fällen erst bei der Rezidivdiagnostik zustande. Als Primärdiagnose wurde im ersten Fall ein nekrotisch zerfallendes, pleomorphes Leiomyosarkom, im zweiten Fall ein pseudozystischer, regressiv veränderter Tumor, z.B. einem Leiomyom entsprechend und im dritten Fall ein homologes schnell wachsendes Sarkom angegeben.

#### *Zysten oder zystische Anteile im histopathologischen Befund*

Das Vorhandensein von Zysten oder zystischen Anteilen im Uterusgewebe konnte in 46 (83,6%) der 55 histopathologischen Befunde ausgewertet werden. Die restlichen Befunde waren unvollständig. Dabei wurde in 13 Fällen (28,3%) eine derartige Morphologie beschrieben.

#### *Invasion von Blut- und/oder Lymphgefäßen*

Bei 50 Patientinnen (90,9%) wurde von den zuständigen Pathologen angegeben, ob eine Invasion von Blut- und/oder Lymphgefäßen vorlag.

Die Blutgefäße von 16 Patientinnen (32%) waren von Tumorgewebe infiltriert. Eine Invasion von Lymphgefäßen lag ebenfalls bei 16 (32%) Patientinnen vor. Bei 11 Patientinnen (22%) zeigte sich eine Infiltration sowohl von Blutgefäßen als auch von Lymphgefäßen.

#### *Infiltration von Netzstrukturen und Lymphknoten*

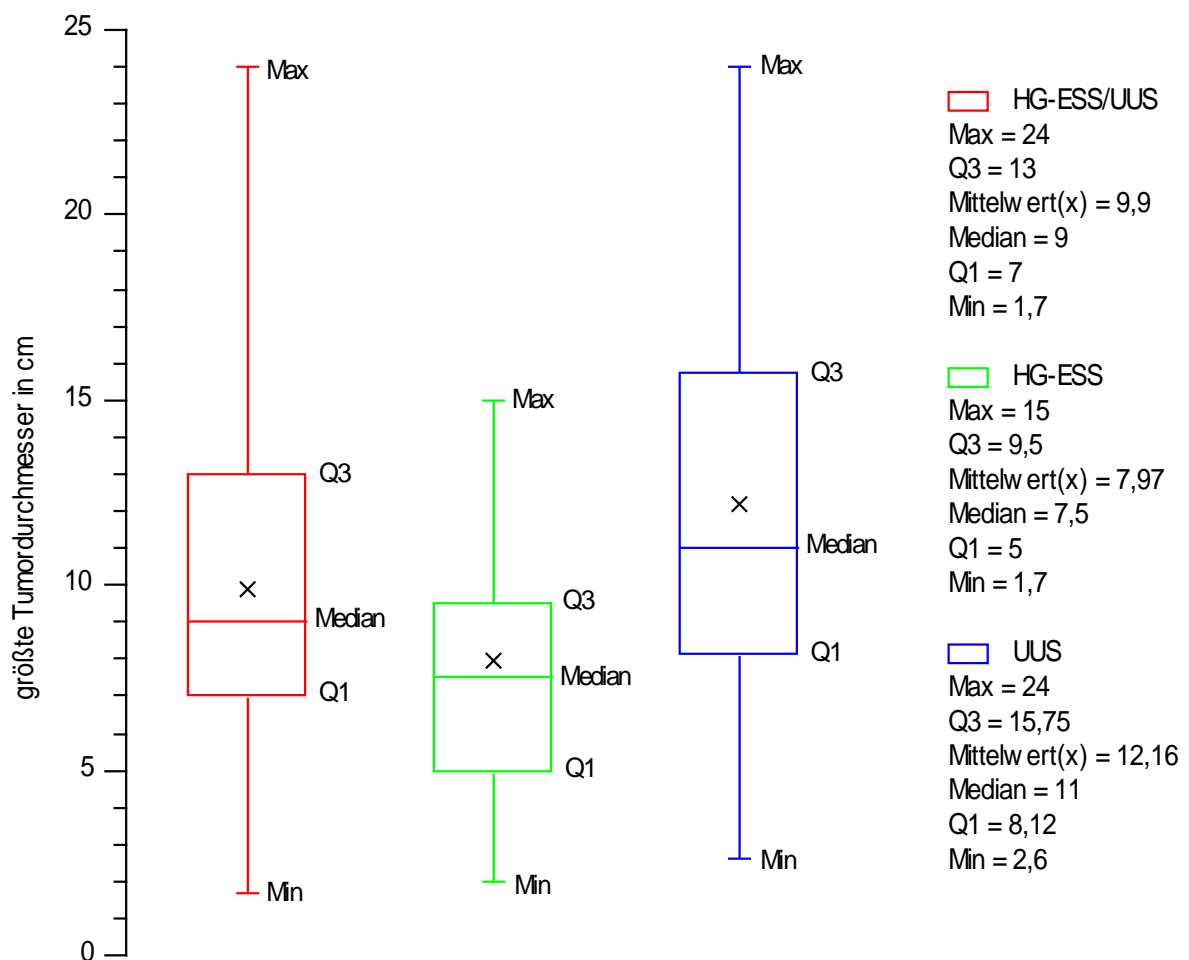
Bei 18 Patientinnen (34,6%) wurde das Netz bis einschließlich einen Monat nach Primäroperation zumindest teilreseziert. Die anschließende histopathologische Untersuchung ergab einen Tumorbefall bei 4 Patientinnen (22,2%). In diesen 4 Fällen hatte das Sarkom auch sonst die Grenzen des Uterus bereits überschritten.

Bei 21 Patientinnen (40,4%) wurden bis zu einem Monat nach Erstdiagnose Lymphknoten entnommen. Die histopathologische Untersuchung zeigte in 3 Fällen (14,3%) einen N1-Status und in 18 Fällen (85,7%) einen N0-Status. In den drei Fällen mit Lymphknotenmetastasen hatte der Primärtumor die Grenzen des Uterus bereits überschritten.

### Tumordurchmesser

Eine Angabe über die größte Ausdehnung des Tumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde von den zuständigen Pathologen in 39 (70,9%) von 55 HG-ESS/UUS-Fällen, in 21 (70,0%) von 30 HG-ESS-Fällen und in 18 (72%) von 25 UUS-Fällen gemacht (Abb.13).

Das HG-ESS/UUS war bei 9 Patientinnen (23,1%)  $\leq 5$  cm groß.



**Abb.13:** Vergleich der größten gemessenen Tumordurchmesser von HG-ESS/UUS (39 Fälle), HG-ESS (21 Fälle) und UUS (18 Fälle)

Die mittlere größte Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei den HG-ESS und den UUS unterscheidet sich signifikant ( $p=0,029$ ).

### Klassifikation der HG-ESS/UUS, HG-ESS und UUS nach FIGO

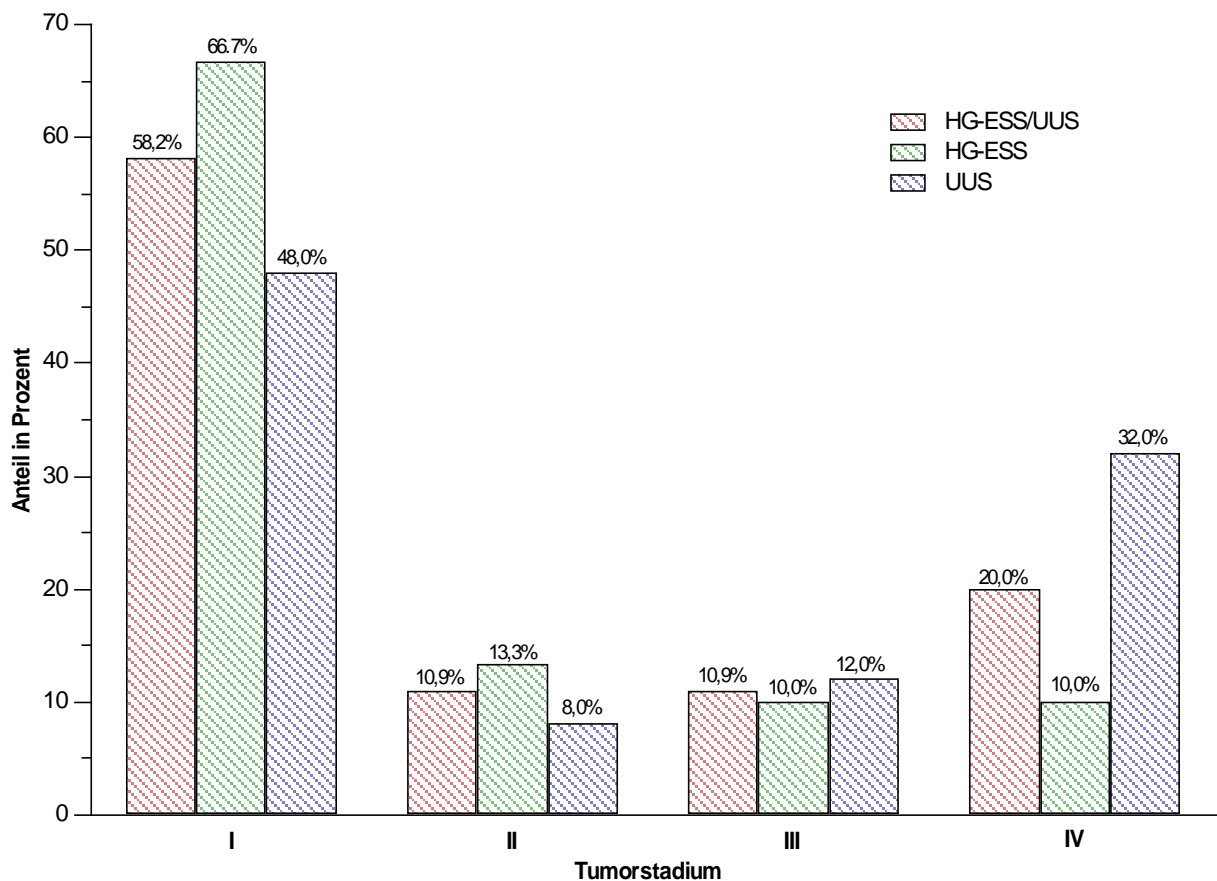
Eine postoperative Stadieneinteilung nach FIGO konnte bei allen Patientinnen (100%) vorgenommen werden.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erstreckte sich bei allen drei Tumoren der größte Anteil der Fälle noch auf den Uterus. Deutliche Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der Tumorstadien I und IV von HG-ESS und UUS. Bei den HG-ESS beschränkte sich mit einem Anteil von 66,7% (20 Patientinnen) der Großteil der Tumoren auf den Uterus und nur bei 3 Patientinnen (10,0%) ergab sich eine Stadium-IV-Erkrankung. Im Vergleich dazu zeigt sich bei den UUS eine zweigipflige Stadienverteilung. Zwar befand sich der Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 12 HG-ESS-Patientinnen (48,0%) noch innerhalb der Grenzen des Uterus. Allerdings ergab sich als zweithäufigstes Ereignis bei 8 Patientinnen (32,0%) eine Stadium-IV-Erkrankung. Tabelle 14 und Abbildung 14 geben einen vergleichenden Überblick. Aufgetretene Metastasen siedelten sich zumeist in der Lunge an.

**Tab.14:** Vergleich der Stadienverteilung nach FIGO von HG-ESS/UUS (55 Fälle), HG-ESS (30 Fälle) und UUS (25 Fälle)

	HG-ESS/UUS	HG-ESS	UUS
Tumor auf den Uterus beschränkt	58,2%	66,7%	48,0%
ohne Angabe der Tumorgroße	9,1%	10,0%	8,0%
IA (≤5cm)	16,4%	20,0%	12,0%
IB (>5cm)	32,7%	36,7%	28,0%
Tumor überschreitet Uterusgrenzen, aber noch auf Becken begrenzt	10,9%	13,3%	8,0%
IIA	1,8%	3,3%	0,0%
IIB	9,1%	10,0%	8,0%
Tumor infiltriert abdominales Gewebe	10,9%	10,0%	12,0%
IIIA	3,7%	3,4%	4,0%
IIIB	3,6%	3,3%	4,0%
IIIC	3,6%	3,3%	4,0%
Tumorbefall Blase und/oder Rektum und/oder Fernmetastasen	20,0%	10,0%	32,0%
IVA	1,8%	0,0%	4,0%
IVB	18,2%	10,0%	28,0%





**Abb.14:** Vergleich der Stadienverteilung nach FIGO zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von HG-ESS/UUS (55 Fälle), HG-ESS (30 Fälle) und UUS (25 Fälle)

### 3.2.4. POSTOPERATIVE KRITERIEN

Bei 23 Patientinnen (41,8%) erfolgten Rückmeldungen zum weiteren Krankheitsverlauf nach Erstdiagnose.

#### *Rezidive/Metastasen*

Bei 18 (78,3%) der 23 Patientinnen mit Rückmeldung sind Rezidive und/oder Metastasen aufgetreten. Dabei betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Nachweis 5,1 Monate und die mediane Zeit 4 Monate. Die längste Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs betrug 11 Monate. Bei 15 Rezidivpatientinnen konnte eine Bewertung der Primärtherapie nach den im Methodenteil festgelegten Kriterien erfolgen.

Die Tabellen 15 und 16 geben einen Überblick über den Zeitpunkt und den Ort des Auftretens dieser Rezidive von zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf den Uterus beschränkten Tumoren und von den bereits fortgeschrittenen Tumoren.

Fernmetastasen manifestierten sich vor allem in der Lunge, aber auch im Knochengewebe und in der Haut.

**Tab.15:** Rezidive/Metastasen von zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf den Uterus beschränkten HG-ESS/UUS in 15 Fällen

Patientinnen mit Rezidiven/Metastasen bei auf den Uterus beschränkten Tumoren	
Anzahl	15
Anteil an allen 18 Patientinnen mit Rezidiven/Metastasen	83,3%
mittlere Zeit bis zum ersten Nachweis	5,1 Monate
mediane Zeit bis zum ersten Nachweis	4,0 Monate
Ort des ersten Rezidivs	
pelvin in 2 Fällen	13,3%
abdominal in 4 Fällen	26,7%
Fernmetastasen in 9 Fällen	60,0%
Adnexektomie in 11 Fällen	73,3%
Anzahl adäquat operierter Patientinnen	8
Anteil an auf den Uterus beschränkten Rezidiven mit Bewertung der Primärtherapie	53,3%
mediane Zeit bis zum ersten Nachweis bei adäquater Primärtherapie	6,5 Monate
Ort des ersten Rezidivs	
pelvin in 1 Fall	12,5%
abdominal in 0 Fällen	0,0%
Fernmetastasen in 7 Fällen	87,5%
Adnexektomie in 6 Fällen	75,0%
Anzahl inadäquat operierter Patientinnen	4
Anteil an auf den Uterus beschränkten Rezidiven mit Bewertung der Primärtherapie	26,7%
mediane Zeit bis zum ersten Nachweis bei nicht adäquater Primärtherapie	3 Monate
Ort des ersten Rezidivs	
pelvin in 1 Fall	25,0%
abdominal in 2 Fällen	50,0%
Fernmetastasen in 1 Fall	25,0%
Adnexektomie in 3 Fällen	75%

**Tab.16:** Rezidive/Metastasen von zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fortgeschrittenen HG-ESS/UUS in 3 Fällen

Patientinnen mit Rezidiven/Metastasen bei fortgeschrittenen Tumoren	
Anzahl	3
Anteil an allen 18 Patientinnen mit Rezidiven/Metastasen	16,7%
mittlere Zeit bis zum ersten Nachweis	5 Monate
mediane Zeit bis zum ersten Nachweis	3 Monate
Ort der Rezidive	
pelvin in 0 Fällen	0,0%
abdominal in 2 Fällen	66,7%
Fernmetastasen in 1 Fall	33,3%
Adnexektomie in 1 Fall	33,3%
Anzahl adäquat operierter Patientinnen	2
Anteil an fortgeschrittenen Rezidiven	66,6%
Anzahl inadäquat operierter Patientinnen	1
Anteil an fortgeschrittenen Rezidiven	33,3%

#### *Verstorbene Patientinnen*

Am HG-ESS/UUS sind 8 (34,8%) der 23 Erkrankten mit erfolgter Rückmeldung verstorben. Dabei betrug die mittlere und mediane Zeit bis zum Exitus letalis 6,5 Monate. Der kürzeste Zeitraum zwischen Erstdiagnose und dem Versterben lag bei einem Monat. Dahingegen lag die längste Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Zeitpunkt des Todes bei 13 Monaten. Die längste Überlebenszeit liegt derzeit bei 39 Monaten. Alle anderen Rückmeldungen ohne Todesbenachrichtigung waren jünger als 24 Monate nach Erstdiagnosestellung. Von den Verstorbenen war der Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 3 Patientinnen (37,5%) noch auf den Uterus begrenzt. Die mittlere Zeit bis zum Versterben lag hier bei 10 Monaten. Bei 5 Patientinnen (62,5%) war der Tumor bei Erstdiagnosestellung bereits über den Uterus hinausgewachsen. Hier betrug die mittlere Zeit bis zum Tode 4,4 Monate.

### 3.3. Vergleich der LG-ESS und HG-ESS/UUS

In diesem Kapitel sollen die wesentlichen Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den LG-ESS und den HG-ESS/UUS gegenübergestellt werden.

#### 3.3.1. EPIDEMIOLOGISCHE, ANAMNESTISCHE UND PRÄOPERATIVE KRITERIEN

##### Altersverteilung

Das durchschnittliche Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unterscheidet sich bei den LG-ESS und den HG-ESS/UUS mit  $p < 0,001$  signifikant.

Das LG-ESS betrifft mit einem Anteil von 82% vorwiegend prämenopausale Patientinnen, wohingegen von einem HG-ESS/UUS mit einem Anteil von 78,2% überwiegend postmenopausale Patientinnen betroffen sind.

Ferner fällt auf, dass die jüngste an einem HG-ESS/UUS erkrankte Patientin bei Erstdiagnose 38 Jahre alt war. Bei den LG-ESS waren 11% der Untersuchten jünger als 38 Jahre, wobei die jüngste Patientin 18 Jahre alt war. In Bezug auf das höchste Ersterkrankungsalter ergaben sich keine Unterschiede (Abb.15).

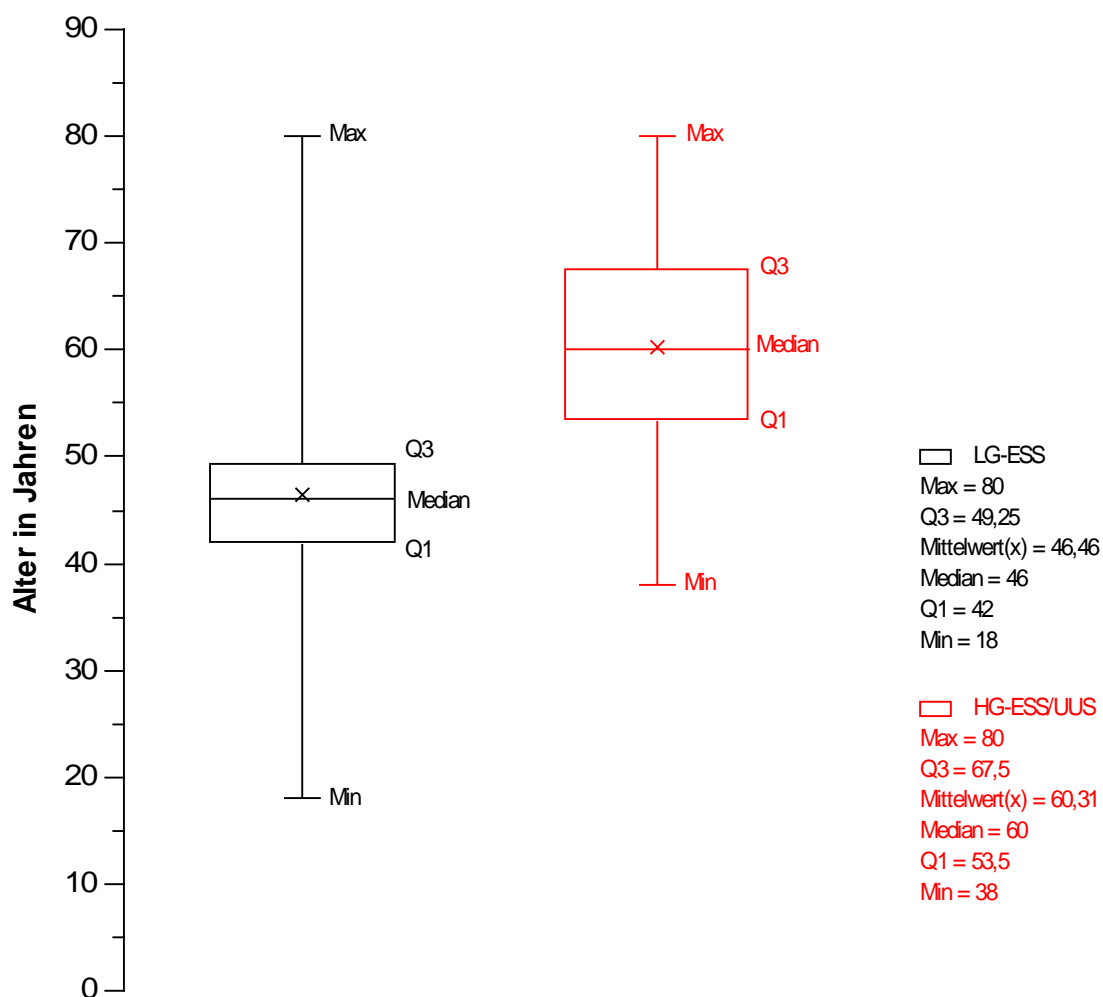


Abb.15: Vergleich der Altersverteilung von LG-ESS (100 Fälle) und HG-ESS/UUS (55 Fälle)

## Symptome

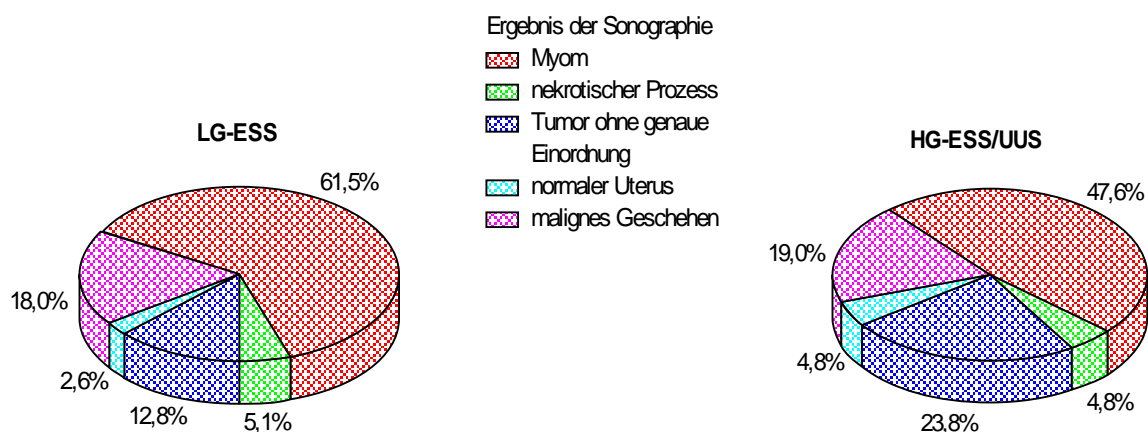
Als Hauptsymptome wurden bei beiden Tumoren Blutungsbeschwerden, gefolgt von Unterbauchschmerzen bei einem in der Regel vergrößerten Uterus angegeben. Dabei wurden bei den LG-ESS mit 71% im Vergleich zu den HG-ESS/UUS (59%) häufiger Blutungsbeschwerden als Symptom genannt.

## Tastbefund

In den meisten Tastbefunden wurde bei beiden Tumoren auf einen vergrößerten Uterus hingewiesen.

## Sonographie

Es fällt auf, dass die Veränderungen von Patientinnen mit einem LG-ESS mit einem Anteil von 66,7% in der sonographischen Untersuchung häufiger als Leiomyom fehlinterpretiert wurden als bei den HG-ESS/UUS (47,6%). Der Anteil der Fälle mit einem Hinweis auf ein malignes Geschehen unterschied sich zwischen beiden Tumoren jedoch kaum (Abb.16).



**Abb.16:** Vergleich der Sonographiebefunde von LG-ESS (39 Fälle) und HG-ESS/UUS (21 Fälle)

## CT- und MRT-Untersuchung

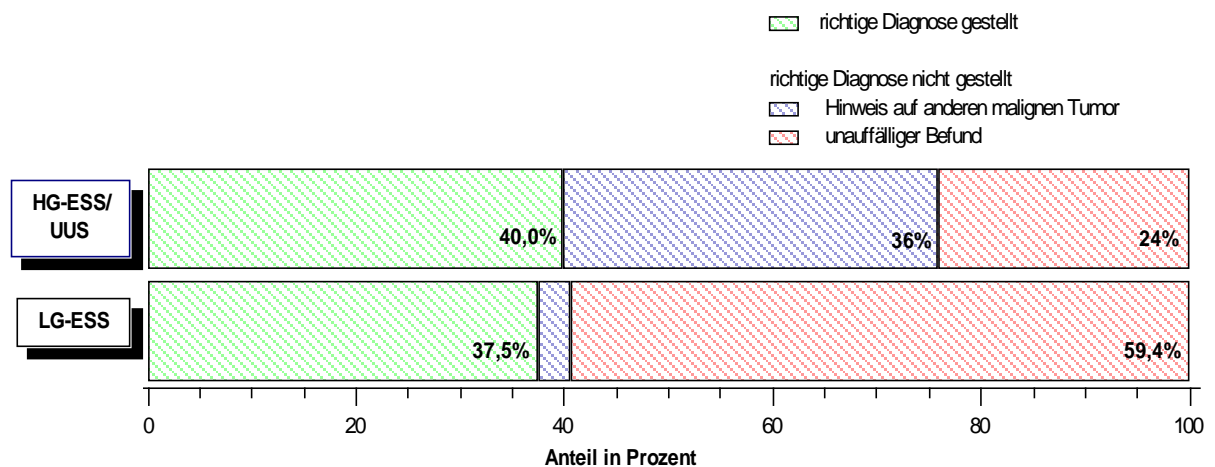
Hervorzuheben ist, dass bei den HG-ESS/UUS eine präoperative CT-Untersuchung mit 38,8% wesentlich häufiger als bei den LG-ESS (8,4%) veranlasst wurde. Bei beiden Tumoren zeigte sich in über 70% der Fälle das Bild einer abklärungsbedürftigen Raumforderung.

Die präoperative Untersuchung mittels MRT kam in der Gruppe der LG-ESS-Patientinnen nur ein einziges Mal zur Anwendung, ergab dabei allerdings den Verdacht auf ein malignes Geschehen.

Mit einem relativem Anteil von 10% (5 Patientinnen) erhielten deutlich mehr HG-ESS/UUS-Patienten eine MRT-Untersuchung. Diese ergab in 80% der Fälle einen Malignitätsverdacht.

### Abrasio

Eine Abrasio wurde mit einem Anteil von 51% bei den HG-ESS/UUS häufiger durchgeführt als bei den LG-ESS (38,6%). In der Mehrheit der HG-ESS/UUS-Erkrankungsfälle (76%) äußerte man einen Malignitätsverdacht im histologischen Befund. Im Vergleich dazu ergab sich bei einem Anteil von 59,4% der LG-ESS-Fälle eine unauffällige Histologie (Abb.17).



**Abb.17:** Vergleich der histologischen Befunde am Abradat von LG-ESS (32 Fälle) und HG-ESS/UUS (25 Fälle)

### 3.3.2. OPERATIVE KRITERIEN

#### OP-Indikation

Den weitaus häufigsten Grund für ein operatives Vorgehen bei den LG-ESS stellte die Fehldiagnose Myom mit 70% dar. Nur bei 25,6% der Patientinnen wurde die Operation aufgrund des Verdachts auf einen malignen Prozess hin durchgeführt. Bei den HG-ESS/UUS verhält es sich genau gegensätzlich. Den häufigsten Grund für eine Operation stellte bei den HG-ESS/UUS mit 65,3% der Patientinnen der Verdacht auf einen malignen Prozess dar und nur bei 30,6% der Betroffenen wurde eine Operation wegen eines vermeintlichen Myoms angesetzt. Außerdem zeigte sich, dass eine präoperative Verwechslung mit dem jeweils anderen Tumor nicht stattfindet (Tab.17).

**Tab.17:** Vergleich der OP-Indikationen von LG-ESS und HG-ESS/UUS

OP- Indikation	LG-ESS	HG-ESS/UUS
Myom	70,0%	30,6%
Hinweis auf einen malignen Prozess	25,6%	65,3%
davon LG-ESS	7,8%	0,0%
davon HG-ESS/UUS	0,0%	18,4%
andere Diagnose	4,4%	4,1%

*Primärtherapie mit Einstufung als adäquat oder nicht adäquat*

Die totale abdominale Hysterektomie stellt bei beiden Tumoren die mit Abstand häufigste OP-Methode dar. Allerdings fällt auf, dass dieses OP-Verfahren bei den HG-ESS/UUS wesentlich häufiger zur Anwendung kam. Weiterhin besteht ein Unterschied zwischen den LG-ESS und HG-ESS/UUS in Bezug auf die Häufigkeit der Anwendung einer Myomenukleation und/oder eines Morcellement. Diese Verfahren kamen bei den LG-ESS wesentlich häufiger zur Anwendung, was mit dem verstärkten Vorkommen der OP-Indikation Leiomyom zusammen hängt. Daraus ergibt sich eine wesentlich häufigere Verletzung des Uterus und/oder des Tumors.

Mit einem relativen Anteil von 58,3% sind wesentlich mehr LG-ESS-Patientinnen nicht adäquat operiert worden. Bei den HG-ESS/UUS betrug der Anteil 36%.

Des Weiteren zeigt sich, dass bei den HG-ESS/UUS wesentlich radikaler operiert wird als bei den LG-ESS (Tab.18).

**Tab.18:** Vergleich von ergänzenden operativen Maßnahmen zwischen den LG-ESS und HG-ESS/UUS

ergänzende OP-Maßnahmen	LG-ESS	HG-ESS/UUS
bilaterale Adnexektomie	48,0%	75,5%
Netzresektion	19,0%	34,6%
Lymphknotenentfernung	24,7%	40,4%

*Operative Tumor und/oder Uterusbeschreibung*

Es fällt auf, dass nur bei 7,5% der LG-ESS-Fälle mit Operationsbericht während der OP der Verdacht auf einen malignen Prozess geäußert wurde. In über 65% der Fälle entsprachen die Veränderungen im Bereich des Uterus jedoch denen eines Leiomyoms. Dabei wurden bei gut der Hälfte der Leiomyombeschreibungen bestimmte Auffälligkeiten dokumentiert.

Die Durchsicht der Operationsberichte bei den HG-ESS/UUS ergab in 35,2% die Beschreibung eines malignen Tumors. Die meisten dieser Fälle befanden sich jedoch bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (Tab.19).

**Tab.19:** Vergleich der OP-Situs-Beschreibungen zwischen den LG-ESS und HG-ESS/UUS

Beschreibung des OP-Situs	LG-ESS	HG-ESS/UUS
nur als Myom	35,9%	16,2%
auffälliges Myom	34,0%	18,9%
Verdacht auf malignen Tumor	7,5%	35,2%
vergrößerter Uterus	17,0%	13,5%
Tumor ohne Auffälligkeiten	3,7%	8,1%
Uterus unauffällig	1,9%	8,1%

### 3.3.3. HISTOPATHOLOGISCHE KRITERIEN

**Tab.20:** Vergleich von ausgewählten histopathologischen Kriterien zwischen den LG-ESS und HG-ESS/UUS

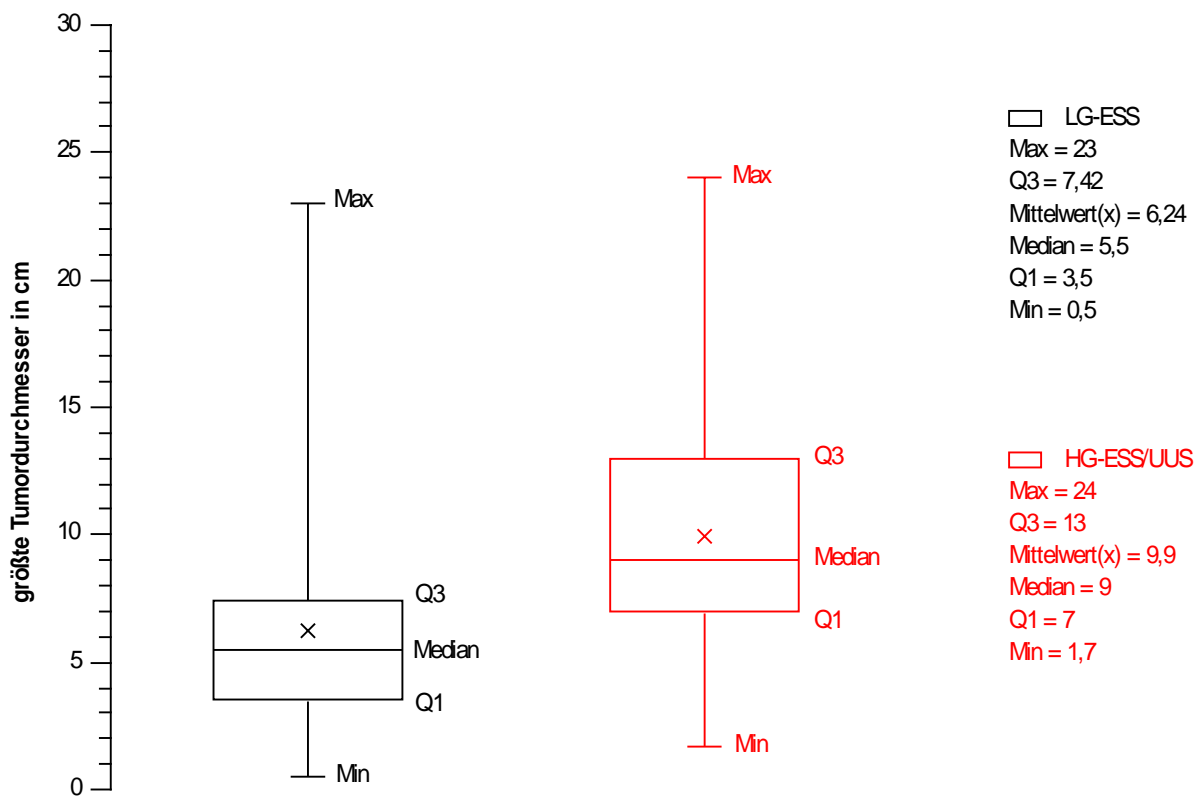
histopathologische Kriterien	LG-ESS	HG-ESS/UUS
Zysten oder zystische Anteile im pathologischen Befund	14,8%	28,3%
Invasion von Blutgefäßen	30,9%	32,0%
Invasion von Lymphgefäßen	19,2%	32,0%
Infiltration von Netzstrukturen	33,3%	22,2%
Infiltration von Lymphknoten	16,7%	14,3%

#### *Tumordurchmesser*

Die durchschnittliche größte Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unterscheidet sich zwischen den LG-ESS und den HG-ESS/UUS mit  $p=0,0003$  signifikant.

Die mediane größte Tumorausdehnung ist bei den HG-ESS/UUS mit 9cm deutlich größer als bei den LG-ESS mit 5,5cm. Besonders deutlich wird der Unterschied, wenn man den Anteil der Tumordurchmesser vergleicht, die kleiner als oder gleich 5cm sind. Das schließt jedoch nicht aus, dass in Einzelfällen auch sehr große LG-ESS und sehr kleine HG-ESS/UUS auftreten können (Abb.18).



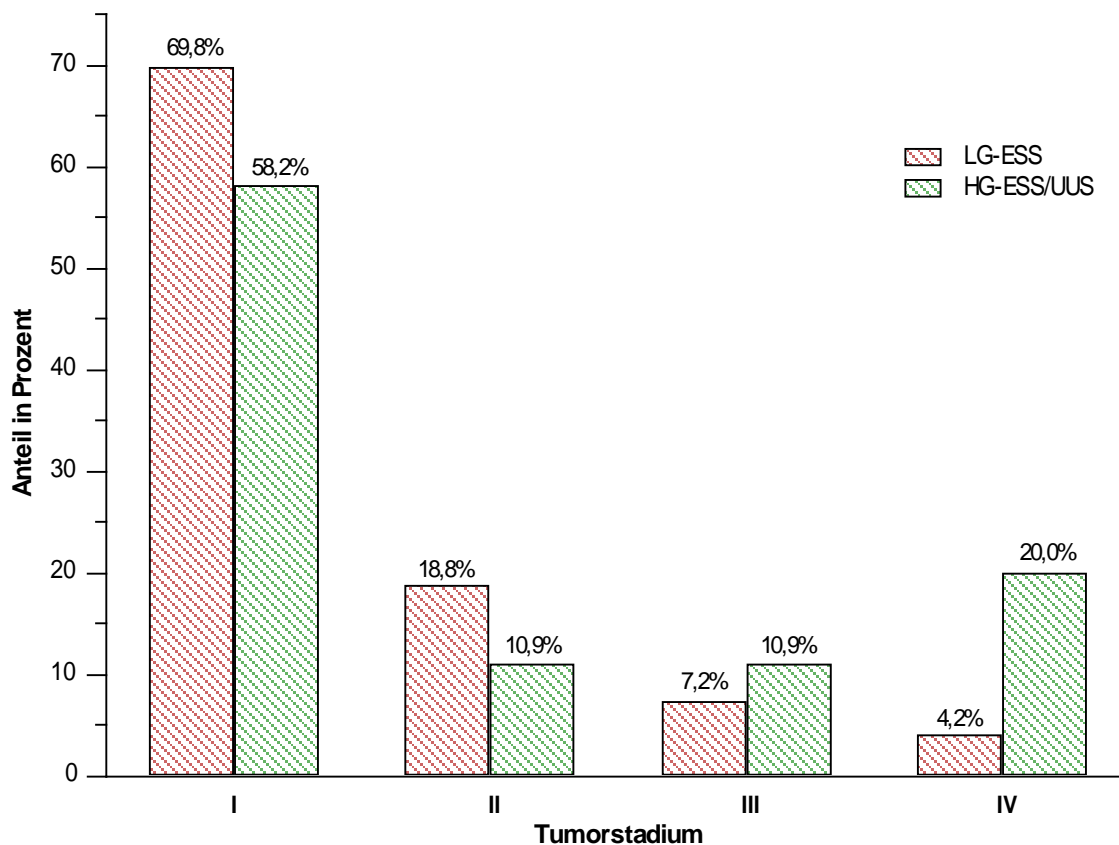


**Abb.18:** Vergleich der größten gemessenen Tumordurchmesser von LG-ESS (62 Fälle) und HG-ESS/UUS (39 Fälle)

### *Klassifikation nach FIGO*

Der überwiegende Anteil der LG-ESS (69,8%) ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkt. Nur bei 4,2% der an einem LG-ESS-Erkrankten war bei Erstdiagnosestellung bereits eine Fernmetastasierung erfolgt.

Auch der größte Anteil der HG-ESS/UUS war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkt. Dieser war mit 58,2% allerdings deutlich geringer als bei den LG-ESS. Ferner gab es mehr HG-ESS/UUS-Fälle, die die Grenzen des Uterus überschritten. Besonders deutlich wird der Unterschied zu den LG-ESS, wenn man den Anteil der Fernmetastasierung betrachtet. Dieses am weitesten fortgeschrittene Tumorstadium wies ein deutlich größerer Anteil auf, als der an einem LG-ESS erkrankten Frauen (Abb.19).



**Abb.19:** Vergleich der Stadienverteilung nach FIGO zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von LG-ESS (96 Fälle) und HG-ESS/UUS (55 Fälle)

### 3.3.4. POSTOPERATIVE KRITERIEN

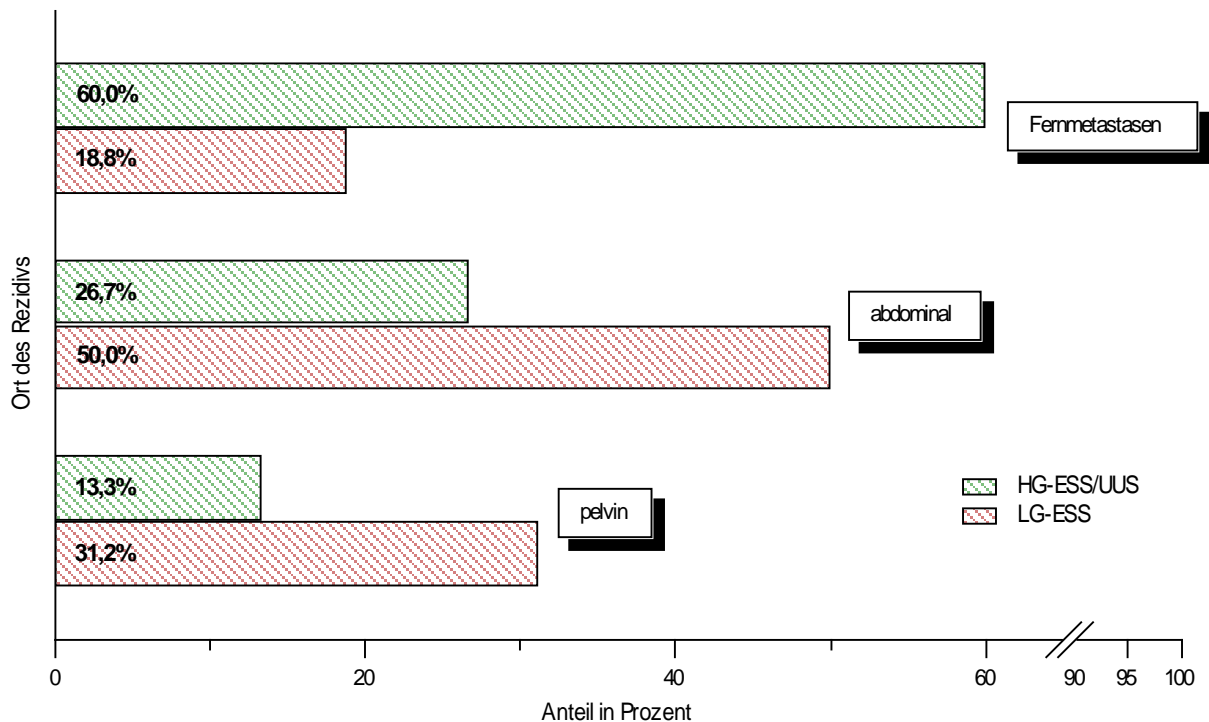
#### *Rezidive/Metastasen*

Beim Vergleichen des Rezidivverhaltens von LG-ESS und HG-ESS/UUS fällt auf, dass HG-ESS/UUS-Patientinnen sowohl häufiger, als auch deutlich früher von Rezidiven betroffen sind.

Ferner zeigt sich, dass beide Sarkomformen bei noch auf den Uterus beschränkten Erkrankungen häufiger rezidivieren, als bei den Tumorerkrankungen mit fortgeschrittenem Stadium. Die Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven ist bei auf den Uterus beschränkten LG-ESS länger als bei den fortgeschrittenen Erkrankungen. Bei den HG-ESS/UUS gibt es diesbezüglich keine Unterschiede.

Des Weiteren ist hervorzuheben, dass sowohl bei zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkten LG-ESS mit einem Anteil von 68,8%, als auch bei den HG-ESS/UUS mit einem Anteil von 86,7% die meisten Rezidive bzw. Metastasen außerhalb des Beckens auftreten (Abb.20). Dabei zeigten die HG-ESS/UUS eine wesentlich frühere Fernmetastasierung, als die LG-ESS.

Die längste Zeitspanne bis zum Auftreten des ersten Rezidivgeschehens betrug bei den LG-ESS 10 Jahre. Im Vergleich dazu lag die längste rezidivfreie Zeit nach Erstdiagnose bei den HG-ESS/UUS nur bei 11 Monaten.



**Abb.20:** Rezidivorte bei auf den Uterus beschränkten LG-ESS (16 Fälle) und HG-ESS/UUS (15 Fälle)

### *Verstorbene Patientinnen*

Die Patientinnen mit einem HG-ESS/UUS sterben nach den hier vorliegenden Daten sowohl häufiger als auch deutlich früher als die an einem LG-ESS-Erkrankten.

## **3.4. Auffälligkeiten und Sonderfälle**

### *Auffälligkeiten*

Während der Auswertung der Akten von 100 LG-ESS-Fällen und 55 HG-ESS/UUS-Fällen konnten einige Auffälligkeiten festgestellt werden, die von den anfangs aufgestellten Kriterien nicht erfasst wurden.

Vier Fällen ging der Erstdiagnose eine Endometriosebehandlung voraus. Zum einen betraf das eine bei Erstdiagnose 47-jährige Patientin mit einem HG-ESS/UUS im Stadium 4B, bei der 20 Jahre zuvor eine laparoskopische Endometriosebehandlung stattfand. Zum anderen handelte es sich um eine 43-jährige, bei Erstdiagnose im Stadium 1A befindliche LG-ESS-Patientin, bei der 17 Jahre zuvor eine derartige Behandlung durchgeführt wurde. Die restlichen beiden Fälle betrafen LG-ESS-Patientinnen, bei denen zu Art und Zeitpunkt der Endometriosebehandlung keine Angaben gemacht wurden.

Ein anderer Fall betrifft eine 59-jährige Patientin, bei der man zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein LG-ESS im Stadium 1A fand. Nach 9 Monaten trat ein lokales

Rezidiv auf, welches in der anschließenden histopathologischen Befundung die Kriterien für ein HG-ESS/UUS erfüllte.

Ferner fanden sich sieben LG-ESS-Fälle und ein HG-ESS/UUS Fall, in denen Jahre vor der Erstdiagnose bereits eine Myomentfernung vorausging.

### *Sonderfälle*

Unter Sonderfälle werden einzelne Patientenakten abgehandelt, die mangels endgültiger Festlegung auf eine Diagnose oder aufgrund eines unübersichtlichen Krankheitsverlaufs nicht den LG-ESS oder HG-ESS/UUS zugeordnet werden konnten.

#### Fall 1

Dieser Fall betrifft eine 69-jährige Patientin, bei der unter dem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom eine Unterleibsoperation durchgeführt wurde. Während der OP stellte sich heraus, dass auch der Uterus infiltriert war. Die zuständigen Pathologen gingen nach Auswertung des Hysterektomie- und Adnexektomiepräparates am ehesten von einem HG-ESS/UUS aus, welches primär im Uterus entstand. Allerdings fand sich auch eine keimzellstrangähnliche Ausprägung. Auch nach Rücksprache mit verschiedenen pathologischen Referenzinstituten war keine eindeutige Diagnosestellung möglich. Die Patientin verstarb acht Monate nach Erstdiagnose.

#### Fall 2

Ein weiterer Fall betrifft eine 48-jährige Patientin, bei der eine Hysterektomie aufgrund eines schnell wachsenden Myoms durchgeführt wurde. Die Histologie ergab keinen Malignitätsverdacht. Zwei Jahre später diagnostizierte man ein LG-ESS in der Brustwirbelsäule. Bei der anschließenden Exploration des Beckenraums fand man allerdings ein HG-ESS/UUS, welches wahrscheinlich ein Lokalrezidiv darstellte.

#### Fall 3

Bei einer 49-jährigen Patientin fand man ein LG-ESS im Scheidenstumpf mit ovarnahen Metastasen im kleinen Becken. Acht Jahre zuvor hatte man bereits eine vaginale Hysterektomie mit der Diagnose Leiomyomatose des Corpus uteri mit gutartigen neoplastischen Prozessen gestellt.

#### Fall 4

Einer 42-jährigen Patientin wurden bei Verdacht auf einen Ovarialtumor Uterus und Adnexe entfernt. Bei der anschließenden histologischen Aufarbeitung stellten sich ein zellreiches Thekafibrom im rechten Ovar, sowie ein scheinbar extrauterin

entstandenes LG-ESS an der rechten Uteruskante, in der rechten Adnexe und im Ligamentum rotundum heraus.

#### Fall 5

Ein anderer Fall betrifft eine Patientin, bei der im Alter von 28 Jahren im Rahmen einer Sectio caesarea eine Hysterektomie durchgeführt wurde. Dabei stellte sich ein zellreiches Fibroleiomyom heraus, welches offenbar in der Schwangerschaft mitgewachsen war. 10 Jahre später diagnostizierte man einen gastrointestinalen Stromatumor, der trotz operativer Behandlung sieben Jahre später multipel rezidierte. Im Zuge eines Tumordebulkings ein Jahr später wurde, bei der nunmehr 49-jährigen Patientin, ein LG-ESS mit Infiltration der Dünndarmwand, sowie des perikolischen und mesenterialen Fettgewebes diagnostiziert.

#### Fall 6

Bei einer 30-jährigen Patientin wurde aufgrund eines bestehenden Kinderwunsches eine organerhaltende OP bei einem nicht verhornenden Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri durchgeführt. Fast zwei Jahre später wurde im Zuge einer Sectio caesarea ein high-grade Stromasarkom des rechten Ovars, am ehesten einem HG-ESS/UUS ähnelnd, festgestellt.

#### Fall 7

Schließlich stellte sich noch der Fall einer 55-jährigen Patientin dar, bei welcher man nach Untersuchung des Abtats den Verdacht auf ein LG-ESS äußerte. Allerdings konnte man die Invasivität nicht genau klären, weswegen auch ein Stromaknoten in Betracht gezogen werden musste. Nach durchgeführter Hysterektomie konnte man bei der histopathologischen Begutachtung jedoch keine Reststrukturen des vermeintlichen LG-ESS finden.

## **4. DISKUSSION**

In der vorliegenden Arbeit konnten erstmals auf dem Gebiet der BRD epidemiologische Daten zu den endometrialen Stromasarkomen und undifferenzierten uterinen Sarkomen gewonnen werden. Ferner wurde der Nutzen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen gängiger diagnostischer und primärtherapeutischer Vorgehensweisen analysiert und bewertet. Außerdem wurden die wesentlichen Unterschiede zwischen den LG-ESS und HG-ESS/UUS herausgearbeitet.

Der Vergleich mit der Fachliteratur aus dem Zeitraum vor Erscheinen der neuen WHO-Klassifikation<sup>(65)</sup> bezieht sich notwendigerweise auf die alten Tumorentitäten.

### **4.1. Epidemiologische, anamnestische und präoperative Kriterien**

Ziel war es geeignete Informationen zu sammeln, die Hinweise für die richtige Diagnosestellung liefern und damit die Verwechslungsmöglichkeiten mit anderen Befunden, die im weiteren Verlauf zu einer falschen Therapieentscheidung führen können, zu reduzieren.

Nach Auswertung der präoperativen Kriterien fällt auf, dass der Großteil der Erkrankten zwar durch Blutungsbeschwerden als Leitsymptom auffällt, diese jedoch bei vielen gynäkologischen Beschwerden, auch gutartigen, typisch sind.

Auffällig ist weiterhin, dass leicht durchführbare Untersuchungen, wie die Tastuntersuchung und die Sonographie bis auf wenige Fälle nur eingeschränkt zu einer wegweisenden präoperativen Diagnostik beitragen können. Vielmehr ist sogar festzustellen, dass die sonographische Untersuchung in der Mehrzahl der Fälle sogar auf ein Myom als Operationsindikation hinwies und somit den Weg zu einem falschen therapeutischen Vorgehen ebnete.

Ferner hat die Auswertung der Patientenakten gezeigt, dass CT- und MRT-Untersuchungen, vor allem das LG-ESS betreffend, selten zur Anwendung kommen. Diese Untersuchungen wiesen jedoch in der Mehrzahl der Fälle auf einen malignen Prozess hin und waren damit zielführender als die Ultraschalluntersuchung.

Auch eine Abrasio sollte häufiger zur Anwendung kommen, da sie in vielen Fällen nicht nur den Verdacht auf einen malignen Prozess lenkt, sondern in einigen Fällen präoperativ zur richtigen Diagnosestellung geführt hat. Allerdings schließt eine benigne Histologie am Abradat ein LG-ESS oder HG-ESS/UUS nicht aus.

#### *Altersverteilung*

In der Literatur wird die im Ergebnisteil zu den LG-ESS und HG-ESS/UUS vorgestellte Altersverteilung weitgehend bestätigt<sup>(1, 28, 34, 40, 50, 55, 67, 82)</sup>. Allerdings berichten Biswas et al.<sup>(14)</sup> von einem durchschnittlich deutlich niedrigeren und Schick et al.<sup>(79)</sup> von einem höheren Ersterkrankungsalter der LG-ESS. Diese Studien weisen mit 12 und 26 Patientinnen jedoch eine weitaus geringere Fallzahl auf.

Nach Aufteilung der HG-ESS/UUS in die HG-ESS und UUS nach den von der WHO<sup>(65)</sup> vorgegebenen Kriterien, ergaben sich zwischen diesen beiden neu definierten Tumoren keine signifikanten Altersunterschiede. Der Vergleich mit den von der WHO vorgegebenen Werten zeigt starke Abweichungen (Tab.21). Hier müssen andere Studien erst noch zeigen, wie diese Daten zu bewerten sind.

**Tab.21:** Vergleich der Altersverteilung von HG-ESS und UUS zwischen der neuen WHO-Klassifikation<sup>(65)</sup> und den Ergebnissen in dieser Arbeit

	HG-ESS		UUS	
	WHO	eigene Ergebnisse	WHO	eigene Ergebnisse
mittlere Alter in Jahren	50	59,5	60	61,2
Altersspanne in Jahren	28-67	38-75	keine Angabe	38-80

### Symptome

Das bei den LG-ESS und HG-ESS/UUS als Hauptsymptome Blutungsbeschwerden, gefolgt von Unterbauchschmerzen bei einem in der Regel vergrößerten Uterus angegeben werden, deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autoren<sup>(42, 47, 50, 69, 95)</sup>.

Beck et al.<sup>(12)</sup> berichten in einer Studie mit 42 LG-ESS-Patientinnen in 57% von abnormalen Blutungen, wohingegen Park et al.<sup>(66)</sup> und Jin et al.<sup>(42)</sup> -ähnlich den hier erhaltenen Daten (71% Blutungsbeschwerden)- in ihren Auswertungen 66% Blutungsbeschwerden als Hauptsymptom für die LG-ESS ermittelten. Aber auch bis zu 90% Blutungsbeschwerden werden als Symptom für die LG-ESS genannt<sup>(69)</sup>.

Über die HG-ESS/UUS gibt es diesbezüglich nur sehr wenige Informationen in der Literatur. Allerdings geht man -im Gegensatz zu den hier ermittelten Daten (59% Blutungsbeschwerden)- meist von einem sehr hohen Anteil an Patientinnen aus, die mit Blutungsbeschwerden auffällig werden<sup>(42)</sup>.

Einige Autoren geben an, dass sich der klinische Verlauf bei den LG-ESS in bis zu 25% als asymptomatisch zeigen kann<sup>(23, 69, 94)</sup>. In dieser Studie wiesen 16,9% der LG-ESS-Patientinnen einen symptomlosen Verlauf auf oder die Symptome wurden in den Daten nicht erfasst.

Als Hinweis auf ein uterines Sarkom gelten aus der Cervix prolabierende Tumormassen<sup>(50)</sup>. Dies kann nach Auswertung der vorliegenden Daten für die LG-ESS und die HG-ESS/UUS nicht bestätigt werden. Ein derartiges Phänomen war nur bei jeweils einer LG-ESS- und HG-ESS/UUS-Patientin zu finden.

## *Tastbefund*

Als Tastbefund wurde bei den LG-ESS und den HG-ESS/UUS in der Regel ein vergrößerter Uterus aufgefunden. Insgesamt ergab die Auswertung der Tastbefunde jedoch wenig aussagekräftige Hinweise für eine zielführende Diagnostik dieser sarkomatösen Erkrankungen. In der Fachliteratur wird in diesem Zusammenhang ebenfalls von einem vergrößerten Uterus mit zum Teil fleischiger Konsistenz berichtet<sup>(50)</sup>.

## *Sonographie*

In der Literatur werden zur Auswertung von Sonographiebefunden bei den LG-ESS und HG-ESS/UUS nur allgemeine Angaben gemacht. Es wird berichtet, dass die Ultraschalluntersuchung nicht zuverlässig ist und zu falschen Diagnosen führen kann<sup>(69)</sup>. Insbesondere eine präoperative Verwechslung mit einem Leiomyom ist häufig<sup>(21, 40, 46, 50, 66, 69, 91)</sup>. Diese Aussage wird durch die Ergebnisse in dieser Arbeit bestätigt. Es zeigt sich, dass mit 61,5% ein Großteil der Ultraschallbefunde von LG-ESS als Leiomyom fehlinterpretiert wird. Aber auch 47,6% der HG-ESS/UUS-Befunde weisen auf ein Leiomyom hin, obwohl sich dieser Tumor durch einen deutlich progredienten klinischen Verlauf auszeichnet und sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose häufig bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet<sup>(50, 58)</sup>.

Genauere Angaben über die Art der durch die Ultraschalluntersuchung gestellten Diagnosen und Verdachtsmomente, sowie deren Häufigkeit gibt es in der Literatur bisher nicht.

## *CT- und MRT-Untersuchung*

Es hat sich gezeigt, dass diese diagnostischen Mittel, insbesondere die LG-ESS betreffend selten ausgeschöpft werden. Das könnte sich durch die in den Voruntersuchungen ermittelte mutmaßlich gutartige Verlaufseinschätzung ergeben. Bei den HG-ESS/UUS, welche sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose meist häufiger in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befinden, kommt eine Diagnostik mittels CT und MRT deutlich häufiger zur Anwendung.

Auch über die Art und Anzahl der gestellten Verdachtsdiagnosen von präoperativ durchgeführten CT- und MRT-Untersuchungen gibt es in der Literatur bisher kaum Informationen. Es wird lediglich konstatiert, dass aktuelle bildgebende Hilfsmittel - aufgrund mangelnder einfacher objektiver Kriterien- nicht gut zwischen benignen und malignen Tumoren und noch schlechter zwischen uterinen Sarkomen und anderen Neoplasien unterscheiden können<sup>(81)</sup>.

Nach Auswertung der hier vorliegenden Daten zeigte sich jedoch, dass diese Art der Diagnostik, insbesondere die HG-ESS/UUS betreffend, geeigneter war den Verdacht auf einen malignen Prozess zu lenken, als die sonographische Untersuchung. Die Zuordnung der malignitätsverdächtigen Befunde zu einem bestimmten Tumor war jedoch nicht möglich.



## Abrasio

Die Auswertung der Patientenakten zeigt, dass ein nicht malignitätsverdächtiger histologischer Befund ein LG-ESS oder HG-ESS/UUS zwar nicht ausschließen kann, die Abrasio jedoch verglichen mit anderen diagnostischen Möglichkeiten geeigneter erscheint, zumindest den Verdacht auf einen malignen Prozess zu lenken.

Eine Abrasio wurde mit einem Anteil von 51% bei den HG-ESS/UUS häufiger durchgeführt als bei den LG-ESS (38,6%). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Jin et al.<sup>(42)</sup>, die 47 LG-ESS-Fälle und 23 HG-ESS/UUS-Fälle auswerteten.

In der Literatur wird berichtet, dass der histologische Befund nach Untersuchung der Abradate von LG-ESS-Patientinnen in bis zu 30% der Fälle eine falsche Diagnose liefere<sup>(11, 12, 42, 50)</sup>. In den hier vorliegenden Daten konnte die Diagnose LG-ESS bei einer Abrasio in 62,5% der Fälle nicht gestellt werden, wobei in 59,4% aller Abrasiofälle ein unauffälliger Befund angegeben wurde. Allerdings zeigt sich mit einem Anteil von 37,5% richtigen Diagnosenstellungen eine wesentlich bessere Trefferquote als bei der sonographischen Untersuchung. Zu ähnlichen Ergebnissen - wie denen in der hier vorliegenden Arbeit - kommen Bansal et al.<sup>(11)</sup> in einer retrospektiven Studie mit allerdings nur 6 LG-ESS-Patientinnen. Er berichtet, dass bei 33,5% die richtige Diagnose durch eine Abrasio gestellt wurde und in den restlichen Fällen kein Anhalt für einen malignen Prozess gefunden wurde.

In der Mehrheit der Fälle (76%) äußerte man bei den HG-ESS/UUS einen Malignitätsverdacht im histologischen Befund. Davon machten die HG-ESS/UUS-Verdachtsfälle mehr als die Hälfte aus. Eine unauffällige Histologie ergab sich im Gegensatz zu den LG-ESS nur bei 24%.

Bereits Kahanpaa<sup>(43)</sup> erkannte 1986 den großen diagnostischen Nutzen einer Kürettage zur Diagnostik uteriner Sarkome und forderte deren Durchführung bei Verdacht auf einen malignen Prozess oder bei bestimmten Symptomen (wie Blutungsbeschwerden oder einem vergrößertem Uterus). Er wertete 23 Fälle, bedingt durch das damalige Klassifizierungssystem, von LG-ESS und HG-ESS/UUS gemeinsam aus. Dabei stellte er fest, dass bei 69,5% eine Kürettage durchgeführt wurde, die bei 75% zur richtigen Diagnose führte und bei den restlichen 25% zumindest einen Malignitätsverdacht erbrachte.

### 4.2. Operative Kriterien

Die Auswertung der operativen Kriterien sollte Aufschluss darüber geben, welche OP-Indikationen im Vordergrund stehen und was für eine Art von operativem Vorgehen in der Regel zur Anwendung kommt. Weiterhin galt es festzustellen, wie viele Patientinnen eigentlich nach dem mutmaßlich erfolgversprechendsten Operationsverfahren behandelt werden und ob es auch bei einer falschen OP-Indikation noch während der OP Hinweise für den Operateur gibt, das therapeutische Vorgehen zu korrigieren.

Es hat sich herausgestellt, dass die Art des durchgeführten operativen Eingriffs eng mit der OP-Indikation verknüpft ist und vor allem bei einer fälschlicherweise

angenommenen benignen Erkrankung zu einem prognostisch ungünstigeren therapeutischen Vorgehen führt. Da bei den HG-ESS/UUS-Kranken präoperativ wesentlich seltener der Verdacht auf ein Leiomyom gestellt wurde, konnte -im Vergleich zu den an einem LG-ESS-Erkrankten- ein größerer relativer Anteil dieser Patientinnen adäquat therapiert werden.

Die Auswertung der Beschreibungen des OP-Situs hat ein unterschiedliches Bild ergeben. Einerseits scheint es bestimmte Auffälligkeiten zu geben, die den Verdacht auf ein Sarkom lenken können. Andererseits wurden viele Tumoren auch intraoperativ mit einem benignen Prozess verwechselt oder als nicht dokumentationswürdig angesehen.

### *OP-Indikation*

Wie aus den Daten im Ergebnisteil hervorgeht geht man bei 74,4% der von einem LG-ESS Betroffenen präoperativ von einem gutartigen Geschehen aus. Das bedeutet, dass die eigentliche Diagnose LG-ESS in diesen Fällen erst als Zufallsbefund am Hysterektomiepräparat gestellt werden konnte. Auffällig ist auch, dass der häufigste Grund für ein operatives Vorgehen bei den LG-ESS die Fehldiagnose Leiomyom mit 70% darstellt.

Auch die Fachliteratur verweist darauf, dass viele LG-ESS erst nach Hysterektomie diagnostiziert werden, da sie präoperativ häufig als gutartig eingestuft wurden<sup>(12, 21, 40, 50, 66, 91)</sup>. Park et al.<sup>(66)</sup> gehen davon aus, dass -vergleichbar mit den Daten in dieser Arbeit- 50 bis 76% der LG-ESS-Patientinnen wegen des Verdachts auf ein Leiomyom operiert werden.

Der häufigste Grund für eine Operation stellt bei den HG-ESS/UUS mit 65,3% der Patientinnen zwar der Verdacht auf einen malignen Prozess dar, aber bei immerhin 34,7% der Patientinnen zeigt sich die Diagnose HG-ESS/UUS erst als Zufallsbefund am Hysterektomiepräparat.

### *Primärtherapie mit Einstufung als adäquat oder nicht adäquat*

Die Folge der häufig gestellten OP-Indikation Leiomyom ist, dass minimalinvasive Verfahren in Verbindung mit einer Myomenukleation und eines Morcellement bei den LG-ESS verglichen mit den HG-ESS/UUS häufiger zur Anwendung kommen. Das kann zu einer verstärkten Tumor und/oder Uterusverletzung führen, die wiederum mit einer Prognoseverschlechterung einhergehen können<sup>(66, 84, 90, 92)</sup>. In dieser Arbeit konnte herausgefunden werden, dass eine Tumor und/oder Uterusverletzung in mehr als 66% der LG-ESS-Fälle auftritt. Allerdings waren in einigen dieser Fälle die Verletzungen, bei einem bereits stark fortgeschrittenen Tumorstadium nicht zu vermeiden.

Zu einer Tumor- und/oder Uterusverletzung während der Operation von HG-ESS/UUS-Patientinnen kam es in über 45 % der Fälle. Die Entstehung derartiger Läsionen während der Operation von HG-ESS/UUS-Patientinnen war häufig in einer bereits fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit Teils starken Verwachsungen

begründet. Allerdings wurden auch hier in 19,2% der Fälle laparoskopische Verfahren mit anschließendem Morcelllement durchgeführt.

Auch Park et al.<sup>(66)</sup> haben festgestellt, dass viele LG-ESS aufgrund des Verdachts auf Vorliegen eines Leiomyoms in Kombination mit einem Morcelllement operiert werden. Verschiedene Autoren verweisen darauf, dass ein Morcelllement bei uterinen Sarkomen die Rezidivrate erhöht und man deswegen darauf verzichten sollte<sup>(24, 66, 90)</sup>. Die U. S. Food and Drug Administration<sup>(92)</sup>, die 1995 die ersten elektromechanischen Morcellatoren in den USA genehmigt hat, rät derzeit sogar vom Gebrauch eines Morcelllement bei Patientinnen mit Leiomyomen ab, da dadurch okkultes malignes Gewebe gestreut und damit das Langzeitüberleben verschlechtert werden könnte<sup>(93)</sup>.

Die radikalere operative Vorgehensweise bei den HG-ESS/UUS im Vergleich zu den LG-ESS, lässt sich durch die seltenere präoperative Verwechslung mit einem Leiomyom begründen. Eine Übersicht über die Daten in anderen Studien zeigt Tabelle 22.

**Tab.22:** Vergleich von ergänzenden operativen Maßnahmen bei den LG-ESS mit den Studien von anderen Autoren

Studie	Fallzahl	Entfernung der Adnexe	Lymphknoten-Entfernung	Entfernung von Netzanteilen
eigene Daten	100	48%	24,7%	19,0%
Park et al. <sup>(67)</sup>	39	48,7%	30,8%	keine Angaben
Bai et al. <sup>(10)</sup>	153	71%	30%	keine Angaben
Yoon et al. <sup>(95)</sup>	114	46,5%	39,5%	keine Angaben

Über die HG-ESS/UUS sind in der Literatur weniger Daten zu finden. Shah et al.<sup>(82)</sup> stellten in ihrer Studie fest, dass bei 45,3% der HG-ESS/UUS-Patientinnen die Lymphknoten entfernt wurden, was den Daten im Ergebnisteil annähernd entspricht. Malouf et al.<sup>(58)</sup> werteten die Daten von 30 HG-ESS/UUS-Patientinnen aus, von denen nur bei 23,3% eine Lymphknotenentfernung vorgenommen wurde.

Mit einem relativen Anteil von 64% sind deutlich mehr an einem HG-ESS/UUS als an einem LG-ESS (41,7%) erkrankte Patientinnen adäquat operiert worden.

Dabei wurde bewusst darauf verzichtet, eine mögliche Entfernung der Adnexe mit in die Beurteilung einzubeziehen, ob eine OP adäquat oder nicht adäquat durchgeführt wurde. Das Vorgehen diesbezüglich wird derzeit kontrovers diskutiert<sup>(16, 26, 82)</sup>.

Häufig wird die Hysterektomie durch eine beidseitige Salpingoophorektomie ergänzt, da viele LG-ESS hormonrezeptorpositiv sind<sup>(12, 82, 84)</sup>. Feng et al.<sup>(29)</sup> postulieren eine Entfernung der Ovarien, da sie in ihrer Studie die Rezidivrate und Sterblichkeit signifikant erhöhten. Allerdings sind diese Schlussfolgerungen kritisch zu betrachten,

da nur vier Patientinnen mit erhaltenen Ovarien untersucht wurden und weitere relevante Informationen wie z.B. das Alter der Patientinnen nicht angegeben wurden. Andere Studien mit höheren Fallzahlen legen nahe, dass die Entfernung der Adnexe das Überleben nicht verkürzt oder die Rezidivrate erhöht<sup>(5, 6, 42, 47, 56)</sup>.

Die Entfernung der Lymphknoten wurde ebenfalls nicht in die Bewertung miteinbezogen, da der Nutzen einer solchen Maßnahme unklar bleibt<sup>(58)</sup> bzw. es einige Autoren für erwiesen ansehen, dass die standardmäßige Durchführung keinen klinischen Effekt hat<sup>(5, 6, 29, 90)</sup>.

### *Zusammenhang von Primärtherapie und präoperativer Diagnosestellung*

Ob eine adäquate Primärtherapie zur Anwendung kommt, hängt entscheidend von den präoperativ durchgeführten diagnostischen Maßnahmen und von den sich daraus ergebenden Indikationsstellungen zur Operation ab. Die OP-Indikation Leiomyom, die häufig mittels Sonographie gestellt wurde, steht in einem signifikanten Zusammenhang mit einem falschen therapeutischen Vorgehen bei den LG-ESS. Im Gegensatz dazu hat ein präoperativ gestellter Malignitätsverdacht meist eine adäquate Primärtherapie zur Folge. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch Park et al.<sup>(66)</sup>.

### *Operative Tumor und/oder Uterusbeschreibung*

Eine operative Beschreibung der LG-ESS-Fälle, denen ein OP-Bericht beilag, wurde nur in 69,7% vorgenommen. Das könnte bedeuten, dass es in den Fällen ohne Beschreibung des OP-Situs keine Abweichungen zur Operationsindikation, die in der Mehrheit der Fälle auf einen gutartigen Prozess hindeuteten, gab.

Bei den LG-ESS-Fällen mit Situs-Beschreibung fällt auf, dass während der Operation in nur 7,5% der Verdacht auf einen malignen Prozess fiel. In fast 70% der Fälle schienen die Veränderungen im Bereich des Uterus -ähnlich den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik- meist denen eines Leiomyoms zu entsprechen. Dabei wurden jedoch bei gut der Hälfte der Leiomyombeschreibungen bestimmte Auffälligkeiten dokumentiert. Insbesondere ein nekrotisch erscheinendes Myom oder auffallend weiche Tumorstrukturen sollten den Operateur für ein mögliches Sarkomgeschehen sensibilisieren.

In den HG-ESS/UUS-Operationsprotokollen wurde in 84,1% eine operative Uterus und/oder Tumorbeschreibung angegeben. Dass dieser Anteil höher ist als bei den LG-ESS kann mit dem in der Regel weiter fortgeschrittenem Tumorstadium zusammenhängen, wodurch sich mehr dokumentationswürdige Auffälligkeiten ergaben.

Die Durchsicht dieser Operationsberichte ergab in 35,2% die Beschreibung eines malignen Tumors. Die meisten dieser Fälle befanden sich jedoch bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei fast ebenso vielen Patientinnen wurde die Beschreibung des OP-Situs einem Leiomyom entsprechend ausgelegt, wobei dieses in der Mehrzahl der Fälle als auffällig beschrieben wurde. Diese Auffälligkeiten

zeichneten sich wie beim LG-ESS durch nekrotische und besonders weiche Anteile aus.

In der Literatur gibt es bisher keine Daten zur Beschreibung des OP-Situs bei den LG-ESS- und HG-ESS/UUS-Kranken.

### **4.3. Histopathologische Kriterien**

Die Auswertung der histopathologischen Kriterien sollte darüber Aufschluss geben, wie sich die Stadienverteilung bei Erstdiagnose darstellt und wie häufig die Zweitmeinung eines Referenzinstitutes, welches mehr Erfahrung in der Diagnostik dieser seltenen Tumoren hat, angefordert wurde.

#### *Referenzpathologie konsultiert*

Nach Durchsicht der LG-ESS-Akten fiel auf, dass nur bei 24% der Patientinnen die Meinung eines Referenzinstitutes eingeholt wurde, jedoch in 29,2% dieser Fälle die richtige Diagnose erst durch diese Konsultation zustande kam. Das lässt darauf schließen, dass einige LG-ESS-Fälle in andere Tumordiagnosen fehlinterpretiert wurden und damit möglicherweise falsch behandelt wurden.

Die Meinung eines Referenzinstitutes wurde bei 29,1% der HG-ESS/UUS-Fälle eingeholt. Dabei kam die Diagnose HG-ESS/UUS bei 37,5% dieser Fälle erst durch die Zweitbegutachtung zustande. Das lässt ebenfalls den Schluss zu, dass einige HG-ESS/UUS-Fälle gar nicht entdeckt werden. Dafür spricht auch, dass in drei Fällen erst die Diagnostik am bereits erfolgten Rezidiv die Diagnose HG-ESS/UUS erbrachte.

In der Fachliteratur sind diesbezüglich wenige Informationen zu finden. Amant et al.<sup>(7)</sup> führten eine Studie mit 15 Patientinnen durch und fanden heraus, dass 40% der LG-ESS-Fälle primär nicht erkannt wurden und erst nach Konsultation einer Referenzpathologie diagnostiziert werden konnten.

#### *Zysten oder zystische Anteile im histopathologischen Befund*

Somma et al.<sup>(83)</sup> beschrieben, dass uterine Stromasarkome auch zystische Eigenschaften zeigen können. Nach Auswertung der histopathologischen Befunde, wurden in den Resektaten hysterektomierter HG-ESS/UUS-Patientinnen mit 28,3% wesentlich mehr Zysten oder zystische Anteile gefunden als bei den LG-ESS-Patientinnen (14,8%).

#### *Invasion von Blut- und/oder Lymphgefäßen*

Auffällig ist, dass mit einem Anteil von 32% bei wesentlich mehr Patientinnen, die an einem HG-ESS/UUS erkrankt sind, Lymphgefäßeinbrüche durch den zuständigen Pathologen am Resektat festgestellt wurden. Von den LG-ESS-Patientinnen waren

nur 19,2% von Lymphgefäßeinbrüchen betroffen. Bei beiden Tumoren konnte ein ähnlich hoher Anteil von über 30% infiltrierten Blutgefäßen festgestellt werden.

Park et al.<sup>(67)</sup> fanden mit 33,3% einen höheren Anteil von lymphgefäßinfiltrierenden LG-ESS. Abeler et al.<sup>(1)</sup> stellten eine Gefäßinvasion von 67% bei LG-ESS fest und liegen damit deutlich über den gefundenen Werten.

In der Literatur wird angegeben, dass eine Lymph- und Blutgefäßinvasion bei HG-ESS/UUS-Patientinnen frühzeitig erfolgt und für das rasche Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen verantwortlich ist<sup>(50)</sup>. Abeler et al.<sup>(1)</sup> stellten mit 55% ebenfalls einen höheren Anteil von Blutgefäßeinbrüchen bei den HG-ESS/UUS fest als in der vorliegenden Auswertung.

### *Infiltration von Netzstrukturen und Lymphknoten*

Wie in Kapitel 3.3.3. ersichtlich ist, konnte bei einem deutlich höheren Anteil von LG-ESS-Erkrankten (33,3%) eine Infiltration von Netzstrukturen nachgewiesen werden, als bei den HG-ESS/UUS-Erkrankten (22,2%). Der Anteil der infiltrierten Lymphknoten war bei den LG-ESS (16,7%) und HG-ESS/UUS (14,3%) ähnlich häufig.

Diese relativen Werte muss man jedoch mit der im Ergebnisteil festgestellten Tatsache in Beziehung setzen, dass bei den HG-ESS/UUS generell radikaler operiert wird, wohingegen bei den LG-ESS nur die auffälligen Strukturen einer Probenentnahme unterzogen werden. Des Weiteren hat man sich bei einigen sehr weit fortgeschrittenen HG-ESS/UUS-Erkrankungen nicht mehr zu einer Entfernung der Lymphknoten oder von Netzanteilen entschlossen.

Die hier gefundenen Daten verhalten sich konträr zu denen aus anderen Studien, in denen die Lymphknoten von HG-ESS/UUS-Patientinnen häufiger befallen waren, als die von LG-ESS-Patientinnen. Shah et al.<sup>(82)</sup> stellten in ihrer Studie fest, dass bei 26,1% der LG-ESS-Patientinnen die Lymphknoten entfernt wurden und davon 7% befallen waren. In derselben Studie fanden sie heraus, dass 45,3% der Lymphknoten von HG-ESS/UUS-Patientinnen entfernt wurden und davon 18% Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Park et al.<sup>(67)</sup> stellten nach Auswertung einer Studie mit 39 LG-ESS fest, dass bei 30,8% die Lymphknoten entfernt wurden und davon 5,1% befallen waren. Malouf et al.<sup>(58)</sup> werteten die Daten von 30 HG-ESS/UUS-Patientinnen aus, von denen bei 23,3% eine Lymphknotenentfernung vorgenommen wurde und davon wiederum 44% mit Tumorgewebe infiltriert waren.

### *Tumordurchmesser*

In Bezug auf die größte Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unterscheiden sich die LG-ESS und HG-ESS/UUS signifikant.

In der Literatur gibt es nur wenige Daten über die Tumorgöße zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Tabelle 23 zeigt einen Vergleich der in dieser Arbeit gefundenen Daten zu den LG-ESS mit denen anderer Autoren. Diese stimmen im Wesentlichen überein.

**Tab.23:** Vergleich der größten Tumorausdehnung der LG-ESS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit den Studien anderer Autoren

Studie	Fallzahl	mittlere TumorgroÙe in cm	≤ 5 cm	>5cm	Spannweite in cm
eigene Daten	100	6,2	48,4%	51,6%	0,5 bis 23
Bai et al. <sup>(10)</sup>	153	6,2	58,8%	41,2%	0,3 bis 18
Yoon et al. <sup>(95)</sup>	114	keine Angaben	51,1%*	48,9%*	keine Angaben

\*Prozentwerte angepasst, da Literaturangabe für: ≤ 5 cm: 41,2%, >5cm: 39,5%, unbekannt: 19,3%

Nach Aufteilung der HG-ESS/UUS in die HG-ESS und UUS nach den von der WHO<sup>(65)</sup> vorgegebenen Kriterien, weisen diese beiden neu definierten Tumoren signifikante Unterschiede in der mittleren größten Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf. Ein Vergleich mit den von der WHO<sup>(65)</sup> vorgegebenen Daten zeigt starke Übereinstimmungen (Tab.24).

**Tab.24:** Vergleich des medianen größten Tumordurchmessers zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von HG-ESS und UUS zwischen der neuen WHO-Klassifikation<sup>(65)</sup> und den Ergebnissen in dieser Arbeit

	HG-ESS		UUS	
	WHO	eigene Ergebnisse	WHO	eigene Ergebnisse
mediane größte Tumordurchmesser in cm	7,5	7,5	meistens > 10	11

### *Klassifikation nach FIGO*

In der Fachliteratur herrscht Einigkeit darüber, dass es sich bei der Mehrzahl der LG-ESS-Patientinnen um Frühstadiumerkrankte handelt, bei denen der Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkt ist<sup>(26, 50, 55, 57, 66, 78)</sup>. Unterschiedliche Daten findet man jedoch in Bezug auf den Anteil von LG-ESS-Patientinnen mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits erfolgter Fernmetastasierung (Tab.25).

**Tab.25:** Vergleich der Stadienverteilung der LG-ESS nach FIGO zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit den Studien anderer Autoren

Studie	Fallzahl	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
eigene Daten	100	69,8%	18,8%	7,2%	4,2%
Park et al. <sup>(67)</sup>	39	79,5%	5,1%	7,7%	7,7%
Leath et al. <sup>(55)</sup>	71*	69%	0%	11,3%	19,7%
Abeler et al. <sup>(1)</sup>	83	67%	25%	6%	1%
Bai et al. <sup>(10)</sup>	153	85%	8,5%	5,9%	0,7%
Yoon et al. <sup>(95)</sup>	114	80,7%	7,9%	3,5%	7,9%

\*Fallzahl und Prozentwerte angepasst, da in Literaturangabe Fallzahl = 72 (inklusive einem Fall mit unbekanntem Tumorstadium)

Zur Stadienverteilung der HG-ESS/UUS-Patientinnen gibt es in der Fachliteratur deutlich weniger Informationen (Tab.26). Einige Autoren geben an, dass mehr als die Hälfte der HG-ESS/UUS-Fälle bei Erstdiagnose in einem bereits fortgeschrittenen Tumorstadium festgestellt werden<sup>(50, 58)</sup>. Im Gegensatz dazu fanden Abeler et al.<sup>(1)</sup> heraus, dass sich der Großteil der HG-ESS/UUS-Fälle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch in einem frühen Stadium befindet.

Die im Ergebnisteil vorgestellten Daten zeigen, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwar viele bereits fortgeschrittene HG-ESS/UUS-Fälle diagnostiziert werden, bei mehr als der Hälfte der Patientinnen beschränkte sich der Tumor jedoch noch auf den Uterus.

**Tab.26:** Vergleich der Stadienverteilung der HG-ESS/UUS nach FIGO zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit den Studien anderer Autoren

Studie	Fallzahl	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
eigene Daten	55	58,2%	10,9%	10,9%	20%
Leath et al. <sup>(55)</sup>	31	29%	9,7%	16,1%	45,2%
Abeler et al. <sup>(1)</sup>	20	70%	25%	5%	0%
Malouf et al. <sup>(58)</sup>	30	20%	10%	13,3%	56,6%

Die neue WHO-Klassifikation gibt an, dass das HG-ESS oft eine extrauterine Ausbreitung zeigt<sup>(65)</sup>. Auch die im Ergebnisteil vorgestellten Daten sprechen mit einem Anteil von mehr als 33% für eine häufige bereits extrauterin erfolgte Ausbreitung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

In Bezug auf die UUS verweist die neue WHO-Klassifikation darauf, dass sich zwei Drittel der Fälle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits im Stadium 3 und 4 befinden<sup>(65)</sup>. Diese Aussage konnte in der hier durchgeführten Studie mit einem Anteil von 44% nicht bestätigt werden.



#### 4.4. Postoperative Kriterien

##### *Rezidive/Metastasen*

Park et al.<sup>(67)</sup> und Bai et al.<sup>(10)</sup> berichten, dass ungefähr ein Drittel aller LG-ESS-Patientinnen Rezidive bekommen. In den hier ausgewerteten Daten liegt dieser Anteil mit über 50% deutlich darüber. Allerdings ist davon auszugehen, dass vor allem bei Patientinnen mit Zustandsverschlechterung eine Rückmeldung über den aktuellen Erkrankungszustand erfolgte und dieser Anteil deswegen so hoch ist.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven bei den LG-ESS wird im Stadium 1 mit 3 Jahren angegeben<sup>(7, 50)</sup>. Die Daten im Ergebnisteil legen eine kürzere mediane Zeit bei auf den Uterus beschränkten LG-ESS von 24 Monaten nahe.

In der Fachliteratur wird erwähnt, dass bei den LG-ESS Spätrezidive nach über 10 Jahren auftreten können<sup>(12, 50, 84)</sup>. Das konnte bei einer LG-ESS-Patientin mit dem ersten Rezidivgeschehen nach 10 Jahren bestätigt werden.

Im Ergebnissteil konnte gezeigt werden, dass LG-ESS, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus begrenzt sind, häufiger rezidivieren als die fortgeschrittenen LG-ESS.

Das ungünstigere Rezidivverhalten bei weniger fortgeschrittenen LG-ESS lässt sich mit der bereits erwähnten Verwechslungsmöglichkeit mit einem Leiomyom und der daraus resultierenden inadäquaten Primärtherapie begründen. Eine operationstechnisch inadäquat durchgeführte Primärtherapie steht in einem signifikanten Zusammenhang zum Auftreten pelviner Rezidive. Wurden die Patientinnen mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkten Tumoren hingegen adäquat operiert, traten keine pelvinen Rezidive auf. Einige Autoren sehen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Durchführung eines Morcellement und dem Risiko für abdominopelvine Rezidive<sup>(66, 90, 92)</sup>.

Das Auftreten von Rezidiven bei Patientinnen mit einem HG-ESS/UUS wird in der Literatur mit einem sehr hohen Anteil von über 60% angegeben<sup>(50)</sup>. Aber auch Rezidivraten von 33-50% sind zu finden<sup>(12)</sup>. Die hier vorliegenden Daten sprechen mit einem Anteil von 78,3% für eine sehr hohe Rezidivrate. Allerdings ist, wie auch bei den LG-ESS davon auszugehen, dass diese Rate nach systematischer Befragung der Patientinnen ohne Rückmeldung zum weiteren Krankheitsverlauf niedriger liegen dürfte. In der Literatur wird die mediane Zeit bis zum Nachweis von Rezidiven bei HG-ESS/UUS-Erkrankten mit 5 Monaten angegeben<sup>(55)</sup>. Das entspricht ungefähr dem hier gefundenen Wert von 4 Monaten. Auch die HG-ESS/UUS zeigen bei zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkten Tumoren eine höhere Rezidivrate. Das kann damit zusammenhängen, dass Patientinnen mit bereits fortgeschrittenen Tumoren noch vor der Dokumentation von Rezidiven versterben.

Es hat sich gezeigt, dass sowohl bei zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkten LG-ESS mit einem Anteil von 68,8%, als auch bei den HG-ESS/UUS mit einem Anteil von 86,7% die meisten Rezidive außerhalb des Beckens auftreten. Vonseiten der Literatur wird dieses Verhalten bestätigt<sup>(7, 33, 50)</sup>.

## *Verstorbene Patientinnen*

Die Patientinnen mit einem HG-ESS/UUS sterben nach den hier vorliegenden Daten sowohl häufiger als auch früher als die an einem LG-ESS-Erkrankten.

Auch in der Fachliteratur wird den LG-ESS-Erkrankten eine wesentlich bessere Prognose zugestanden, als den HG-ESS/UUS-Erkrankten<sup>(50, 55, 78)</sup>. Das Fünfjahresüberleben wird für die LG-ESS mit über 80% angegeben<sup>(12, 50, 82, 91)</sup>. Im Vergleich dazu, geht man von einer Fünfjahresüberlebensrate von nur 25-30% bei den an einem HG-ESS/UUS Erkrankten aus<sup>(12, 33, 50, 91)</sup>. Es wird berichtet, dass die meisten an einem HG-ESS/UUS erkrankten Frauen innerhalb von 2 Jahren versterben<sup>(23, 32)</sup>. Auch die hier vorliegenden Daten sprechen für einen derart dramatischen Verlauf, da von den 23 Patientinnen mit Rückmeldung zum weiteren Krankheitsverlauf nur bei einer Patientin eine Überlebenszeit von mehr als 24 Monaten dokumentiert wurde.

## **4.5. Auffälligkeiten und Sonderfälle**

### *Auffälligkeiten*

Die im Ergebnisteil unter der Überschrift Auffälligkeiten beschriebenen Fälle verdienen es, in dieser Arbeit besprochen zu werden, da sie die in der Literatur bereits vermuteten Pathogenesewege stützen.

Die Fälle mit der Jahre vor der Erstdiagnose erfolgten Endometriosebehandlung könnten auf die Möglichkeit der Entwicklung eines malignen uterinen Stromasarkoms aus einem gutartigen Stromatumor hinweisen. Diese Vermutung findet in der Fachliteratur mehrfach Erwähnung<sup>(3, 50, 54, 74)</sup>. Diese Fälle könnten aber genauso gut, wie auch die acht Fälle mit einer Jahre vor der Erstdiagnose erfolgten Myomentfernung, zufällige Erscheinungsbilder darstellen. Es wäre auch möglich, dass ein damals bereits invasives Geschehen vorgelegen haben könnte und fehlinterpretiert wurde. Insbesondere die Unterscheidung zwischen einem LG-ESS und einem gutartigem Stromaknoten soll mitunter schwierig bis unmöglich sein<sup>(84)</sup>.

Des Weiteren könnte der Fall, bei dem in der Erstdiagnose ein LG-ESS und nach Begutachtung des Rezidivs ein HG-ESS/UUS vorlag, für eine mögliche Umwandlung eines LG-ESS in ein HG-ESS/UUS sprechen. Dass das HG-ESS/UUS aus einem LG-ESS hervorgehen kann, findet in der Literatur mehrfach Erwähnung<sup>(8, 44, 50, 55, 82)</sup>. Sogar eine mögliche neoplastische Transformation von einem endometrialen Stromaknoten, über ein LG-ESS zu einem HG-ESS/UUS wird beschrieben<sup>(30)</sup>.

### *Sonderfälle*

Die in dem Kapitel Sonderfälle zusammengefassten Verläufe von Krankheitsschicksalen konnten zwar nicht endgültig einem der in dieser Arbeit besprochenen Tumoren zugeordnet werden, geben jedoch Hinweise darauf, wie kompliziert die Diagnostik dieser Tumorentitäten, zum Teil trotz Konsultation

mehrerer Experten, sein kann. Das Auftreten von LG-ESS und/oder HG-ESS/UUS noch Jahre nach Uterusentfernung könnte mit einer primär extrauterinen Manifestation in Verbindung mit einer Endometriose im Zusammenhang stehen. Eine derartige Genese wird immer wieder in der Literatur vermutet<sup>(3, 50, 54, 74)</sup>. Allerdings erscheint auch eine damalige Fehldiagnose möglich.

Vermutlich würden sich nach Sichtung der bereits angefertigten histologischen Präparate durch ein geeignetes Referenzinstitut noch einige dieser Fälle einem LG-ESS oder HG-ESS/UUS zuordnen lassen.

### *Ausblick*

Wie die Auswertung der Daten über die Einholung einer Zweitmeinung durch ein pathologisches Institut mit ausreichender Erfahrung auf dem Gebiet der uterinen Sarkome gezeigt hat, wird offenbar ein Teil der LG-ESS und HG-ESS/UUS fehlinterpretiert. Deswegen könnten eine erneute Auswertung der Sonderfälle mit histopathologischer Begutachtung, sowie die Auswertung von nachgewiesenen, primär extrauterin entstandenen Sarkomen, die in dieser Arbeit enthaltenen Erkenntnisse weiter vertiefen.

Ferner wäre eine systematische Erfassung des aktuellen Erkrankungszustandes aller hier ausgewerteten Patientenfälle in einer ergänzenden Arbeit wünschenswert. Dabei sollte auch die potentielle Durchführung und der Erfolg von adjuvanten Therapiemaßnahmen erfragt werden, da es dafür immer noch zu wenige stichhaltige Informationen gibt. Dafür ist, wie auch für das Fehlen randomisierter prospektiver Studien mit großen Fallzahlen, die Seltenheit dieser Tumoren verantwortlich.

Außerdem muss sich noch zeigen, ob die neuerliche Umgestaltung im Klassifizierungssystem durch die WHO<sup>(65)</sup>, die für Schwierigkeiten bei der Bewertung älterer Fälle sorgt, gerechtfertigt ist.

## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

Die Sarkome des endometrialen Stromas sind eine sehr seltene und heterogene Gruppe. Die von 2003 bis 2014 gültige Unterteilung in endometriale Stromasarkome (ESS) und undifferenzierte endometriale Sarkome (UES) wurde von der WHO im Juni überarbeitet. Jetzt erfolgt eine Einteilung in low-grade ESS (LG-ESS), high-grade ESS (HG-ESS) und undifferenzierte uterine Sarkome (UUS).

Aufgrund der Seltenheit, der Heterogenität und der Wechsel im Klassifizierungssystem ist über dieses Thema wenig bekannt. Deswegen besteht das Ziel dieser Arbeit darin, erstmals auf dem Gebiet der BRD in einem größeren Umfang Daten über die Epidemiologie, Klinik, Primärtherapie und pathologisch-anatomischen Befunde dieser seltenen Tumoren zu gewinnen. Dabei wird hervorgehoben, dass es erforderlich ist, die LG-ESS und HG-ESS/UUS getrennt zu bewerten. Ferner sollen belastbare Informationen gesammelt und ausgewertet werden, die es ermöglichen, die diagnostischen Mittel zu verbessern. Schließlich werden die Zusammenhänge von Operationsindikation, durchgeführtem Operationsverfahren und dem Auftreten von Frührezidiven untersucht. Dazu wurden die Krankenakten von 162 LG-ESS- und HG-ESS/UUS-Beratungsfällen des Deutschen klinischen Kompetenzzentrums für genitale Sarkome und Mischtumoren an der Universitätsmedizin Greifswald von 2007 bis Juli 2014 ausgewertet und mit Erscheinen der aktuellen Klassifikation neu bewertet.

Nach Analyse der präoperativen Daten ist festzuhalten, dass der Großteil der Erkrankten durch unspezifische Symptome auffällt und leicht durchführbare Routineuntersuchungen wie die Tastuntersuchung und die Sonographie nicht zu einer wegweisenden präoperativen Diagnostik beitragen können. Vielmehr weist die sonographische Untersuchung in der Mehrzahl der Fälle auf ein Leiomyom als Operationsindikation hin. Demgegenüber zeigt der überwiegende Anteil der CT- und MRT-Untersuchungen, die jedoch nur selten zur Anwendung kommen, einen malignitätsverdächtigen Prozess an. Eine Abrasio lenkt häufig nicht nur den Verdacht auf ein malignes Geschehen, sondern führt in einigen Fällen zur richtigen Diagnosestellung. Allerdings schließt eine benigne Histologie am Abradat ein LG-ESS oder HG-ESS/UUS nicht aus.

Eine adäquate Primärtherapie hängt entscheidend von der präoperativen Diagnosestellung ab. Bei den LG-ESS stellt die Fehldiagnose Leiomyom mit einem Anteil von 70% die häufigste Indikation zur Operation. Das führt dazu, dass 58% der LG-ESS-Patientinnen nicht mit der erfolgversprechendsten operativen Primärtherapie behandelt werden. Aber auch die aggressiveren HG-ESS/UUS werden nur in 65% der Fälle unter Malignitätsverdacht operiert. Da bei den HG-ESS/UUS präoperativ wesentlich seltener der Verdacht auf ein Leiomyom gestellt wurde, konnte, im Vergleich zu den an einem LG-ESS Erkrankten, ein größerer relativer Anteil dieser Patientinnen adäquat therapiert werden. Die erstmalig durchgeführte Auswertung der Beschreibungen des OP-Situs hat ein unterschiedliches Bild ergeben. Einerseits scheint es bestimmte Auffälligkeiten zu geben, die den Verdacht auf ein Sarkom lenken können. Andererseits wurden viele

Tumoren auch intraoperativ mit einem benignen Prozess verwechselt oder als nicht dokumentationswürdig angesehen.

Die eigentliche Diagnose wird, insbesondere die LG-ESS betreffend, meist als Zufallsbefund am Hysterektomiepräparat gestellt. Aber auch die Diagnosefindung am Resektat gestaltet sich mitunter schwierig. Häufig ist die eigentliche Diagnose erst nach einer Zweitbegutachtung durch einen Experten zustande gekommen. In Einzelfällen konnte auch nach Konsultation mehrerer Experten keine Diagnose gestellt werden, oder eine Diagnosestellung war erst nach Untersuchung des Rezidivs möglich. Der überwiegende Anteil der LG-ESS ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit fast 70% noch auf den Uterus beschränkt. Auch viele HG-ESS/UUS befinden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch in einem Anfangsstadium; allerdings haben sich beim Vergleich des Anteils der bereits erfolgten Fernmetastasierung deutliche Unterschiede ergeben. Die Auswertung der mittleren größten Tumorausdehnung am Resektat bei Erstdiagnose ergab signifikante Unterschiede zwischen den HG-ESS, den UUS und den meist deutlich kleineren LG-ESS.

Im Vergleich zum LG-ESS traten Rezidive bei HG-ESS/UUS-Patientinnen sowohl häufiger als auch deutlich früher auf. Mit einem Anteil von 69% der LG-ESS und 87% der HG-ESS/UUS hatten die meisten Rezidive der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch auf den Uterus beschränkten Tumoren, die Grenzen des kleinen Beckens überschritten. Ferner rezidierten LG-ESS, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf den Uterus beschränkt waren häufiger als bereits fortgeschrittene Erkrankungen. Das lässt sich durch die häufige präoperative Verwechslung mit einem Leiomyom und der daraus resultierenden inadäquaten operativen Primärtherapie begründen, welche in einem signifikanten Zusammenhang zum Auftreten pelviner Rezidive steht. Die Patientinnen mit einem HG-ESS/UUS sterben häufiger und früher, als die an einem LG-ESS erkrankten Frauen.

Eine sinnvolle Ergänzung zu dieser Arbeit würde die systematische Erfassung der Überlebensdaten aller hier ausgewerteten Patientenfälle sowie die Untersuchung von adjuvanten Therapiemaßnahmen darstellen.

## **6. LITERATURVERZEICHNIS**

1. Abeler, VM, Royne, O, Thoresen, S, Danielsen, HE, Nesland, JM, Kristensen, GB: Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*, 2009, 54: 355-364.
2. Albrektsen, G, Heuch, I, Wik, E, Salvesen, HB: Prognostic impact of parity in 493 uterine sarcoma patients. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19: 1062-1067.
3. Alcazar, JL, Guerriero, S, Ajossa, S, Parodo, G, Piras, B, Peiretti, M, Jurado, M, Idoate, MA: Extragenital endometrial stromal sarcoma arising in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 73: 265-271.
4. Amant, F, Coosemans, A, Debiec-Rychter, M, Timmerman, D, Vergote, I: Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 1188-1198.
5. Amant, F, De Knijf, A, Van Calster, B, Leunen, K, Neven, P, Berteloot, P, Vergote, I, Van Huffel, S, Moerman, P: Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer*, 2007, 97: 1194-1199.
6. Amant, F, Floquet, A, Friedlander, M, Kristensen, G, Mahner, S, Nam, EJ, Powell, MA, Ray-Coquard, I, Siddiqui, N, Sykes, P, Westermann, AM, Seddon, B: GCIG (Gynecological Cancer Inter Group) Consensus Review for Endometrial Stromal Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24: 67-72.
7. Amant, F, Moerman, P, Cadron, I, Neven, P, Berteloot, P, Vergote, I: The diagnostic problem of endometrial stromal sarcoma: report on six cases. *Gynecologic Oncology*, 2003, 90: 37-43.
8. Amant, F, Woestenborghs, H, Vandenbroucke, V, Berteloot, P, Neven, P, Moerman, P, Vergote, I: Transition of endometrial stromal sarcoma into high-grade sarcoma. *Gynecol Oncol*, 2006, 103: 1137-1140.
9. Arenas, M, Rovirosa, A, Hernandez, V, Ordi, J, Jorcano, S, Mellado, B, Biete, A: Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16: 861-865.
10. Bai, H, Yang, J, Cao, D, Huang, H, Xiang, Y, Wu, M, Cui, Q, Chen, J, Lang, J, Shen, K: Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases. *Gynecol Oncol*, 2014, 132: 654-660.
11. Bansal, N, Herzog, TJ, Burke, W, Cohen, CJ, Wright, JD: The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110: 43-48.

12. Beck, TL, Singhal, PK, Ehrenberg, HM, Rose, PG, Lele, SB, Krivak, TC, McBee, WC, Jr.: Endometrial stromal sarcoma: analysis of recurrence following adjuvant treatment. *Gynecol Oncol*, 2012, 125: 141-144.
13. Berchuck, A, Rubin, SC, Hoskins, WJ, Saigo, PE, Pierce, VK, Lewis, JL, Jr.: Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol*, 1990, 36: 60-65.
14. Biswas, A, Patel, F, Kumar, P, Srinivasan, R, Bera, A, Sharma, SC, Rajwanshi, A: Uterine sarcoma-current management and experience from a regional cancer centre in North India. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288: 873-882.
15. Boruban, MC, Jaishuen, A, Sirisabya, N, Li, Y, Zheng, HG, Deavers, MT, Kavanagh, JJ: Ovarian endometriosis associated with carcinoma and sarcoma: case report. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008, 29: 393-396.
16. Cantu de Leon, D, Gonzalez, H, Perez Montiel, D, Coronel, J, Perez-Plasencia, C, Villavicencio-Valencia, V, Soto-Reyes, E, Herrera, LA: Uterine sarcomas: Review of 26 years at The Instituto Nacional de Cancerologia of Mexico. *Int J Surg*, 2013, 11: 518-523.
17. Chan, JK, Kavar, NM, Shin, JY, Osann, K, Chen, LM, Powell, CB, Kapp, DS: Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer*, 2008, 99: 1210-1215.
18. Chang, KL, Crabtree, GS, Lim-Tan, SK, Kempson, RL, Hendrickson, MR: Primary extrauterine endometrial stromal neoplasms: a clinicopathologic study of 20 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*, 1993, 12: 282-296.
19. Chang, KL, Crabtree, GS, Lim-Tan, SK, Kempson, RL, Hendrickson, MR: Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol*, 1990, 14: 415-438.
20. Chew, I, Oliva, E: Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors. *Adv Anat Pathol*, 2010, 17: 113-121.
21. Cho, FN, Liu, CB, Yu, KJ: Low-grade endometrial stromal sarcoma initially manifesting as a large complex pedunculated mass arising from the uterine surface. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38: 233-234.
22. Clement, PB, Young, RH: *Atlas of gynecologic surgical pathology*, London [u.a.], Saunders Elsevier, 2014, 218-270.
23. D'Angelo, E, Prat, J: Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol*, 2010, 116: 131-139.
24. Della Badia, C, Karini, H: Endometrial stromal sarcoma diagnosed after uterine morcellation in laparoscopic supracervical hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17: 791-793.

25. Doghri, R, Mrad, K, Driss, M, Sassi, S, Abbes, I, Dhouib, R, Hechiche, M, Romdhane, KB: Endometrial stromal sarcoma presenting as a cystic abdominal mass. *Pathologica*, 2009, 101: 93-96.
26. Dos Santos, LA, Garg, K, Diaz, JP, Soslow, RA, Hensley, ML, Alektiar, KM, Barakat, RR, Leitao, MM, Jr.: Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*, 2011, 121: 319-322.
27. Feng, D, Wolfson, D: Endometrial Stromal Sarcoma of the Uterus with Arterial Tumor Embolus. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2008, Volume 12 Number 1.
28. Feng, W, Hua, K, Gudlaugsson, E, Yu, Y, Zhou, X, Baak, JP: Prognostic indicators in WHO 2003 low-grade endometrial stromal sarcoma. *Histopathology*, 2013, 62: 675-687.
29. Feng, W, Hua, K, Malpica, A, Zhou, X, Baak, JP: Stages I to II WHO 2003-defined low-grade endometrial stromal sarcoma: how much primary therapy is needed and how little is enough? *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23: 488-493.
30. Feng, W, Malpica, A, Yinhu, Y, Janssen, E, Gudlaugsson, E, Zhou, X, Baak, JP: Diagnostic and prognostic morphometric features in WHO2003 invasive endometrial stromal tumours. *Histopathology*, 2013, 62: 688-694.
31. FIGO: Committee on Gynecologic Oncology: Corrigendum to "FIGO staging for uterine sarcomas". *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2009, 106: 277.
32. Gadducci, A: Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25: 783-795.
33. Gadducci, A, Cosio, S, Romanini, A, Genazzani, AR: The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 65: 129-142.
34. Garg, G, Shah, JP, Toy, EP, Bryant, CS, Kumar, S, Morris, RT: Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: does the new staging system predict survival? *Gynecol Oncol*, 2010, 118: 8-13.
35. Gremel, G, Liew, M, Hamzei, F, Hardell, E, Selling, J, Ghaderi, M, Stemme, S, Ponten, F, Carlson, JW: A prognosis based classification of undifferentiated uterine sarcomas: Identification of mitotic index, hormone receptors and YWHAE-FAM22 translocation status as predictors of survival. *Int J Cancer*, 2014.
36. Homer, L, Muller, M, Dupre, PF, Lucas, B, Pradier, O: [Uterine sarcoma associated with tamoxifen use after breast cancer: Review of the pathogenesis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2009, 38: 629-633.



37. Irvin, W, Pelkey, T, Rice, L, Andersen, W: Endometrial stromal sarcoma of the vulva arising in extraovarian endometriosis: a case report and literature review. *Gynecol Oncol*, 1998, 71: 313-316.
38. Iwasaki, S, Sudo, T, Miwa, M, Ukita, M, Morimoto, A, Tamada, M, Ueno, S, Wakahashi, S, Yamaguchi, S, Fujiwara, K, Sakuma, Y, Mikami, Y, Nishimura, R: Endometrial stromal sarcoma: clinicopathological and immunophenotypic study of 16 cases. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288: 385-391.
39. Jakate, K, Azimi, F, Ali, RH, Lee, CH, Clarke, BA, Rasty, G, Shaw, PA, Melnyk, N, Huntsman, DG, Laframboise, S, Rouzbahman, M: Endometrial sarcomas: an immunohistochemical and JAZF1 re-arrangement study in low-grade and undifferentiated tumors. *Mod Pathol*, 2013, 26: 95-105.
40. Jassal, CD, Patnaik, BL, Divya, A, Prasad, S: Low-grade endometrial stromal sarcoma in young age: a clinicopathological report. *J Obstet Gynaecol India*, 2012, 62: 73-75.
41. Jayakrishnan, K, Koshy, AK, Manjula, P, Nair, AM, Ramachandran, A, Kattoor, J: Endometrial stromal sarcoma mimicking a myoma. *Fertil Steril*, 2009, 92: 1744-1746.
42. Jin, Y, Pan, L, Wang, X, Dai, Z, Huang, H, Guo, L, Shen, K, Lian, L: Clinical characteristics of endometrial stromal sarcoma from an academic medical hospital in China. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20: 1535-1539.
43. Kahanpaa, KV, Wahlstrom, T, Grohn, P, Heinonen, E, Nieminen, U, Widholm, O: Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol*, 1986, 67: 417-424.
44. Kanda, M, Sonoyama, A, Hirano, H, Kizaki, T, Ohara, N: Transition of low-grade to high-grade endometrial stromal sarcoma: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013, 34: 358-361.
45. Kashiyama, T, Oda, K, Kawana, K, Arimoto, T, Kanetaka, Y, Takazawa, Y, Maeda, D, Nakagawa, S, Yano, T, Kozuma, S: Low-grade endometrial stromal sarcoma developing in a postmenopausal woman under toremifene treatment for breast cancer. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39: 424-429.
46. Kim, JA, Lee, MS, Choi, JS: Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma. *Korean J Radiol*, 2006, 7: 281-286.
47. Kim, WY, Lee, JW, Choi, CH, Kang, H, Kim, TJ, Kim, BG, Lee, JH, Bae, DS: Low-grade endometrial stromal sarcoma: a single center's experience with 22 cases. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18: 1084-1089.
48. Köhler, G: Klinik der uterinen Sarkome. *Pathologe*, 2009, 30: 304-312.

49. Köhler, G, Belau, A, Evert, M, Evert, K, Hesse, J, Kühnast, M, Müller, S, Schalitz, S, Simon, J, Ständer, C, Spring, P, Trojnarska, D, Zygmunt, M: Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren an der Universitätsmedizin Greifswald (DKSM). Datenbank Promotions- und Forschungsgruppe genitale Sarkome. Frauenklinik, Universitätsmedizin Greifswald 2015.
50. Köhler, G, Evert, M: Uterine Sarkome und Mischtumoren: Handbuch und Bildatlas zur Diagnostik und Therapie, de Gruyter, Berlin New York, 2009.
51. Köhler, G, Evert, M, Evert, K, Zygmunt, M: Sarkome des weiblichen Genitale inklusive anderer seltener mesenchymaler Tumoren, de Gruyter, Berlin New York, 2015 (im Druck).
52. Kurihara, S, Oda, Y, Ohishi, Y, Iwasa, A, Takahira, T, Kaneki, E, Kobayashi, H, Wake, N, Tsuneyoshi, M: Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32: 1228-1238.
53. Lacroix-Triki, M, Beyris, L, Martel, P, Marques, B: Low-grade endometrial stromal sarcoma arising from sciatic nerve endometriosis. *Obstet Gynecol*, 2004, 104: 1147-1149.
54. Lan, C, Huang, X, Lin, S, Cai, M, Liu, J: Endometrial stromal sarcoma arising from endometriosis: a clinicopathological study and literature review. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 74: 288-297.
55. Leath, CA, 3rd, Huh, WK, Hyde, J, Jr., Cohn, DE, Resnick, KE, Taylor, NP, Powell, MA, Mutch, DG, Bradley, WH, Geller, MA, Argenta, PA, Gold, MA: A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*, 2007, 105: 630-634.
56. Li, AJ, Giuntoli, RL, 2nd, Drake, R, Byun, SY, Rojas, F, Barbuto, D, Klipfel, N, Edmonds, P, Miller, DS, Karlan, BY: Ovarian preservation in stage I low-grade endometrial stromal sarcomas. *Obstet Gynecol*, 2005, 106: 1304-1308.
57. Malouf, GG, Duclos, J, Rey, A, Duvillard, P, Lazar, V, Haie-Meder, C, Balleyguier, C, Morice, P, Lhomme, C, Pautier, P: Impact of adjuvant treatment modalities on the management of patients with stages I-II endometrial stromal sarcoma. *Ann Oncol*, 2010, 21: 2102-2106.
58. Malouf, GG, Lhomme, C, Duvillard, P, Morice, P, Haie-Meder, C, Pautier, P: Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013, 122: 57-61.
59. McCluggage, WG, Ganesan, R, Herrington, CS: Endometrial stromal sarcomas with extensive endometrioid glandular differentiation: report of a series with emphasis on the potential for misdiagnosis and discussion of the differential diagnosis. *Histopathology*, 2009, 54: 365-373.

60. Moinfar, F, Azodi, M, Tavassoli, FA: Uterine sarcomas. *Pathology*, 2007, 39: 55-71.
61. Moinfar, F, Regitnig, P, Tabrizi, AD, Denk, H, Tavassoli, FA: Expression of androgen receptors in benign and malignant endometrial stromal neoplasms. *Virchows Arch*, 2004, 444: 410-414.
62. NCCN: National Comprehensive Cancer Network : clinical practice guidelines in oncology - Uterine Neoplasms. <http://www.nccn.org/> - Version 1.2015. Stand 15.01.2015.
63. Nordal, RR, Kristensen, GB, Stenwig, AE, Trope, CG, Nesland, JM: Immunohistochemical analysis of p53 protein in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*, 1998, 70: 45-48.
64. Novetsky, AP, Powell, MA: Management of sarcomas of the uterus. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25: 546-552.
65. Oliva E, CM, Carinelli SG, Ip P, Loening T, Longacre TA, Nucci MR, Prat J, Zaloudek CJ: Mesenchymal tumors. In: *Kurman Rj, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH: WHO classification of tumours of female reproductive organs*. 4. ed. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2014, 135-152.
66. Park, JY, Kim, DY, Kim, JH, Kim, YM, Kim, YT, Nam, JH: The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18: 3453-3461.
67. Park, JY, Kim, KR, Nam, JH: Immunohistochemical analysis for therapeutic targets and prognostic markers in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23: 81-89.
68. Prat, J: FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 104: 177-178.
69. Puliyaath, G, Nair, MK: Endometrial stromal sarcoma: A review of the literature. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2012, 33: 1-6.
70. Reich, O, Regauer, S: Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcomas: an immunohistochemical study. *Modern Pathology*, 2003, 17: 104-108.
71. Reich, O, Regauer, S, Urdl, W, Lahousen, M, Winter, R: Expression of oestrogen and progesterone receptors in low-grade endometrial stromal sarcomas. *Br J Cancer*, 2000, 82: 1030-1034.
72. Reichardt, P: The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol*, 2012, 23 Suppl 10:151-157.

73. Rha, SE, Byun, JY, Jung, SE, Lee, SL, Cho, SM, Hwang, SS, Lee, HG, Namkoong, SE, Lee, JM: CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181: 1369-1374.
74. Rosca, E, Venter, A, Mutiu, G, Dragan, A, Coroi, M, Rosca, DM: Endometrial stromal sarcoma developed on outer endometriosis foci. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52: 489-492.
75. Sagae, S, Yamashita, K, Ishioka, S, Nishioka, Y, Terasawa, K, Mori, M, Yamashiro, K, Kanemoto, T, Kudo, R: Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology*, 2004, 67: 33-39.
76. Sahdev, A, Sohaib, SA, Jacobs, I, Shepherd, JH, Oram, DH, Reznek, RH: MR imaging of uterine sarcomas. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 177: 1307-1311.
77. Sala, E, Wakely, S, Senior, E, Lomas, D: MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188: 1577-1587.
78. Sardinha, R, Hernandez, T, Fraile, S, Tresserra, F, Vidal, A, Gomez, MC, Astudillo, A, Hernandez, N, Saenz de Santamaria, J, Ordi, J, Goncalves, L, Ramos, R, Balana, C, de Alava, E: Endometrial stromal tumors: immunohistochemical and molecular analysis of potential targets of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Sarcoma Res*, 2013, 3: 3.
79. Schick, U, Bolukbasi, Y, Thariat, J, Abdah-Bortnyak, R, Kuten, A, Igdem, S, Caglar, H, Ozsaran, Z, Lossl, K, Schleicher, U, Zwahlen, D, Villette, S, Veess, H: Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82: e757-763.
80. Sciallis, AP, Bedroske, PP, Schoolmeester, JK, Sukov, WR, Keeney, GL, Hodge, JC, Bell, DA: High-grade endometrial stromal sarcomas: a clinicopathologic study of a group of tumors with heterogenous morphologic and genetic features. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38: 1161-1172.
81. Seddon, BM, Davda, R: Uterine sarcomas--recent progress and future challenges. *Eur J Radiol*, 2011, 78: 30-40.
82. Shah, JP, Bryant, CS, Kumar, S, Ali-Fehmi, R, Malone, JM, Jr., Morris, RT: Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol*, 2008, 112: 1102-1108.
83. Somma, A, Falletti, J, Di Simone, D, Marra, A, Nazzaro, G, Miranda, M, Insabato, L: Cystic variant of endometrial stromal sarcoma: report of two cases. *Int J Surg Pathol*, 2013, 21: 278-281.
84. Sutton, G: Uterine sarcomas 2013. *Gynecol Oncol*, 2013, 130: 3-5.
85. Taina, E, Maenpaa, J, Erkkola, R, Ikkala, J, Soderstrom, O, Viitanen, A: Endometrial stromal sarcoma: a report of nine cases. *Gynecol Oncol*, 1989, 32: 156-162.

86. Takeda, A, Imoto, S, Mori, M, Nakano, T, Nakamura, H: Paraneoplastic consumptive coagulopathy related to intramyometrial low-grade endometrial stromal sarcoma coexistent with adenomyosis diagnosed 7 years after laparoscopic-assisted myomectomy. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 282: 665-670.
87. Tanner, EJ, Garg, K, Leitao, MM, Jr., Soslow, RA, Hensley, ML: High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol*, 2012, 127: 27-31.
88. Tavassoli, FA, Devilee, P, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Mesenchymal tumours and related lesions, In: *World Health Organisation classification of tumours*. IARC Press, Lyon, 2003, 218-236.
89. Tirumani, SH, Ojili, V, Shanbhogue, AK, Fasih, N, Ryan, JG, Reinhold, C: Current concepts in the imaging of uterine sarcoma. *Abdom Imaging*, 2013, 38: 397-411.
90. Trope, CG, Abeler, VM, Kristensen, GB: Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol*, 2012, 51: 694-705.
91. Tse, KY, Crawford, R, Ngan, HY: Staging of uterine sarcomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25: 733-749.
92. U.S.Food and Drug Administration: Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy - FDA Safety Communication. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm> - Stand: 01.11.2014.
93. Worldwide, AAMIG: AAGL Practice Report: Morcellation During Uterine Tissue Extraction. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014, 21: 517-530.
94. Xue, WC, Cheung, AN: Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25: 719-732.
95. Yoon, A, Park, JY, Park, JY, Lee, YY, Kim, TJ, Choi, CH, Bae, DS, Kim, BG, Lee, JW, Nam, JH: Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: a multicenter review of 114 cases. *Gynecol Oncol*, 2014, 132: 70-75.
96. Young, RH, Scully, RE: Sarcomas metastatic to the ovary: a report of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol*, 1990, 9: 231-252.

## **EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

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

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

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

Greifswald, den 11.02.2015

Mathias Kühnast

## DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. Günter Köhler für die freundliche Überlassung des Themas, seinen kompetenten unkomplizierten Rat, seine schnellen Korrekturen und die hervorragende Betreuung. Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. Jäger vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik für die umfangreiche Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ebenfalls danke ich meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung, Motivation und Ihr Verständnis.