

**Klinische Charakteristika, operatives Management  
und adjuvante Therapie von Patientinnen mit  
uterinen Sarkomen: Erfahrungen aus drei Dekaden  
an einem großen universitären Krebszentrum**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Joachim, Carolin**

**2016**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. F.-A. Taran

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Yazdi

Für meine lieben Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 Inzidenz-Definition und Vorkommen.....	2
1.2 Klassifizierung.....	2
1.3 Stadieneinteilung der uterinen Sarkome .....	3
1.4 Das Karzinom.....	5
1.4.1 Epidemiologie des Karzinoms.....	5
1.4.2 Makroskopischer Befund.....	6
1.4.3 Mikroskopischer Befund.....	7
1.4.4 Symptome und klinische Befunde .....	7
1.4.5 Diagnostik.....	8
1.4.6 Therapie des Karzinoms .....	8
1.5 Das Leiomyosarkom .....	9
1.5.1 Epidemiologie des Leiomyosarkoms .....	9
1.5.2 Makroskopischer Befund .....	9
1.5.3 Mikroskopischer Befund.....	10
1.5.4 Low-grade und high-grade Leiomyosarkom.....	10
1.5.5 Symptome und klinische Befunde .....	11
1.5.6 Diagnostik.....	11
1.5.7 Therapie des Leiomyosarkoms.....	12
1.6 Das endometriale Stromasarkom .....	12
1.6.1 Epidemiologie des endometrialen Stromasarkoms.....	12
1.6.2 Makroskopischer Befund.....	12
1.6.3 Mikroskopischer Befund.....	13
1.6.4 Symptome und Befunde .....	13
1.6.5 Diagnostik.....	14
1.6.6 Therapie des endometrialen Stromasarkoms.....	14

<b>1.7</b>	<b>Undifferenziertes endometriales Stromasarkom (high-grade endometriales Stromasarkom)</b> .....	<b>14</b>
1.7.1	Klinik und Diagnostik des undifferenzierten endometrialen Stromasarkoms.....	14
1.7.2	Makroskopischer Befund .....	15
1.7.3	Mikroskopischer Befund.....	15
1.7.4	Symptome und Befunde .....	15
1.7.5	Diagnostik .....	16
<b>1.8</b>	<b>Ziel der Arbeit</b> .....	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>19</b>
3.1	Das Karzinosarkom.....	19
3.2	Das Leiomyosarkom .....	23
3.3	Das endometriale Stromasarkom und das undifferenzierte endometriale Stromasarkom.....	28
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>33</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</b> .....	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN</b> .....	<b>67</b>
<b>9.</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>68</b>

# Abkürzungsverzeichnis

BSO	Bilaterale Salpingo-Oophorektomie
CA-125	Cancer-Antigen 125
CA-15-3	Cancer-Antigen 15-3
CCC Tübingen	Comprehensive Cancer Center Tübingen
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CS	Carcinosarcoma (Karzinosarkom)
DFS	Disease free survival (krankheitsfreies Überleben)
DKSM	Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumore in Greifswald
DTIC	Dacarbazin
ER	Estrogen receptor (Östrogen Rezeptor)
ESS	Endometriales Stromasarkom
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'obstétrique
GOG	Gynecologic Oncology Group
HPF	High-power field (Hauptgesichtsfeld)
HRT	Hormone replacement therapy (Hormonersatz- therapie)
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LMS	Leiomyosarkom
N	Number (Anzahl)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PR	Progesteron Rezeptor
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SEER	Surveillance, Epidemiology, End Results
SMA	Smooth muscle actin (glattmuskuläres Aktin)
UES	Undifferenziertes endometriales Stromasarkom
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

Die uterinen Sarkome verkörpern eine Tumorgruppe, die durch maligne mesenchymale Geschwülste repräsentiert wird [1]. Es handelt sich hierbei um eine sehr seltene gynäkologische Erkrankung mit einem äußerst aggressiven Potential und einer damit einhergehenden sehr schlechten Prognose [2]. Da die Uterussarkome aus unterschiedlichen histologischen Arten bestehen und von dem mesenchymalen Gewebe der Gebärmutter ausgehen, beinhalten sie endometriales Stroma, Gebärmuttermuskulatur und Stützgewebe [2].

Nach der offiziellen WHO-Klassifikation der uterinen mesenchymalen Tumore wird das CS den gemischten epithelial-mesenchymalen Tumoren zugeordnet. Bei dem LMS wird zwischen einer epitheloiden und einer myxoiden Variante unterschieden und sie werden den glattmuskulären Tumoren zugeteilt. Die mesenchymalen Tumore umfassen das low-grade ESS und das UES [3].

In der vorliegenden Arbeit werden die uterinen Entitäten wie das Karzinosarkom (CS), ehemals als maligner Müller-Mischtumor bezeichnet, das Leiomyosarkom (LMS) und das endometriale Stromasarkom (ESS) anhand vorliegender empirischer Daten der medizinischen Fakultät Tübingen über einen Zeitraum von 27 Jahren, analysiert.

Das CS wird den Mischtumoren zugeordnet, da es sowohl benigne oder maligne epitheliale als auch sarkomatöse Anteile enthält [1]. Hierbei ist zu beachten, dass man bei einem Vorherrschen der sarkomatösen Komponente von einem „sarcomatous overgrowth“ spricht [1]. Das LMS und das ESS zählen zu den reinen Sarkomen, da sie nur Sarkomanteile enthalten [1].

Obwohl die verschiedenen Tumorentitäten einige klinische Gemeinsamkeiten wie irreguläre vaginale Blutungen, abdominale oder pelvine Schmerzen, einen vergrößerten Uterus, extrauterine Tumoren im kleinen Becken oder im Abdomen und Schmerzen oder Druckgefühl in der Vagina aufweisen, gibt es neben Klassifizierungsproblemen durch o.g. Gemeinsamkeiten sowie nahezu ähnliche makroskopische Darstellungen, dennoch große Unterschiede hinsichtlich der Prognose und Therapieempfehlung [4, 5].

Bei den entdifferenzierten Formen der uterinen Sarkome versterben die Patientinnen innerhalb von 12-24 Monaten, während bei den hochdifferenzierten Tumoren tumorfreie Verläufe über viele Jahre beobachtet werden können [4].

## 1.1 Inzidenz-Definition und Vorkommen

Die uterinen Sarkome stellen mit 1-3% aller gynäkologischen Malignome und mit 3-5% aller uterinen Neoplasien eine seltene, aber überaus aggressive Form maligner Tumoren dar [2]. Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die Inzidenz weiter zunimmt und dann ungefähr 8% aller gynäkologischen Malignome ausmacht [2]. Als Grund hierfür werden höheres Alter, verbesserte diagnostische Maßnahmen und die Einnahme von Tamoxifen diskutiert [1].

Tamoxifen erhöht bereits nach einjähriger Anwendung signifikant das Risiko an einem uterinen Malignom zu erkranken [6, 7]. Auch noch 10 Jahre nach Ende der Tamoxifen-Therapie ist die Inzidenz der uterinen Sarkome erhöht [1, 6, 7].

## 1.2 Klassifizierung

Bei den uterinen Sarkomen wird zwischen homologen Sarkomen, die aus dem Uterusgewebe entstehen und den heterologen Sarkomen, die sich aus uterusfremdem Material entwickeln, differenziert [1]. Eine weitere Unterteilung der homologen Sarkome erfolgt in reine und gemischte Sarkome [1].

### Das Karzinosarkom:

CS sind Mischtumore, da sie sowohl aus malignem epithelialelem als auch nichtepithelialelem Gewebe bestehen und meist in der Postmenopause bemerkt werden [8]. Das uterine CS wird auch als maligner Müller-Mischtumor oder als maligner mesodermaler Misch tumor bezeichnet. Es verkörpert eine äußerst seltene und sehr aggressive Form uteriner Geschwülste, welche für weniger als 5% aller uterinen Malignitäten verantwortlich ist, aber gleichzeitig verantwortlich ist für 15% aller Todesfälle, die durch uterine, maligne Neoplasien verursacht werden [9]. Diese Tumoren stellen sich makroskopisch polypös dar [10] und



rufen häufig Schmerzen hervor, die durch Druck oder Verdrängung der umgebenden Organe entstehen. Zervixnahe Lokalisationen, eine Lymphangiosis und/ oder Hämangiosis, seröse oder hellzellige Subtypen und ein mäßiger oder schlechter Differenzierungsgrad (GII und GIII) sind häufig mit einer Metastasierung vergesellschaftet [11-13].

#### Das Leiomyosarkom:

LMS repräsentieren ungefähr 25-35% der uterinen Sarkome und entstehen unabhängig von einem Leiomyom in der Uteruswand. Entsteht ein Leiomyosarkom aus einem Leiomyom gilt dies als Ausnahme [8].

Ab einem Tumordurchmesser von mehr als 5 cm kann bereits im Stadium I von einer sehr schlechten Prognose ausgegangen werden, da es sich bei dem LMS um einen sehr malignen Tumor mit einer hohen Rezidivfrequenz handelt [10, 14].

#### Das endometriale Stromasarkom:

ESS umfassen 10-15% der Uterussarkome und werden typischerweise zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr diagnostiziert [4]. Sie zeigen polypöse Wucherungen des Endometriums mit unterschiedlicher maligner Potenz. Neben einer prognostisch günstigen, hochdifferenzierten mitosearmen Variante (weniger als 5 Mitosen/10HPF (high power field)= low grade) wird ein hochmaligner Typ (mit mehr als 10 Mitosen/10 HPF= high grade) unterschieden [15].

### 1.3 Stadieneinteilung der uterinen Sarkome

„Durch die Seltenheit und die Verschiedenartigkeit der uterinen Sarkome und der daraus resultierenden Unklarheit über ein standardisiertes Therapieverfahren, unterliegen die unterschiedlichen Sarkome einer Einteilung, die im Jahr 2009 von der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) verabschiedet wurde“ [1] (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der uterinen Sarkome nach FIGO 2009 [1]

<b>Karzinom Sarkome</b>	
<b>Stage</b>	<b>Definition</b>
I	Corpus uteri und/oder Zervixdrüsenbefall
IA	Endometrium- und/oder Infiltration innere Myometriumhälfte (<50%)
IB	Infiltration äußere Myometriumhälfte (≥50%)
II	Zervixstromabfall
III	Becken lokal und/oder regionär (positiven Ascites immer separat bewerten)
IIIA	Serosa- und/oder Adnexinfiltration
IIIB	Vaginal- und/oder Parametrienbefall
IIIC	Pelviner und/oder paraaortaler Lymphknotenbefall
IIIC1	Positive pelvine Lymphknoten
IIIC2	Positive paraaortale Lymphknoten und/oder pelviner Lymphknotenbefall
<b>Karzinom Sarkome</b>	
IV	Organinfiltrationen und/oder Fernmetastasen
IVA	Infiltration von Blase und/oder Rektumschleimhaut
IVB	Fernmetastasen inkl. Intraabdom. Tumor und/oder inguinaler Lymphknotenbefall
<b>Leiomyosarkome</b>	
<b>Stage</b>	<b>Definition</b>
I	Tumor auf Uterus begrenzt
IA	Tumor ≤ 5cm
IB	Tumor > 5cm
II	Tumor auf Becken begrenzt
IIA	Befall der Adnexe
IIB	Befall extrauteriner Organe des Beckens
III	Intraabdominale Metastasen
IIIA	ein befallenes Organ
IIIB	mehr als ein befallenes Organ
IIIC	positive pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten
IV	Tumorbefall Blase und/oder Rektum und/oder Fernmetastasen
IVA	Tumorbefall Blase und/oder Rektum
IVB	Fernmetastasen
<b>Endometriale Stromasarkome</b>	
<b>Stage</b>	<b>Definition</b>
I	Tumor auf Uterus begrenzt
IA	Tumor auf Endometrium/Endozervix begrenzt, ohne Myometrium-invasion
IB	Tumor auf innere Hälfte des Myometriums begrenzt
IC	Tumor invadiert äußere Myometriumhälfte
II	Tumor auf Becken begrenzt
IIA	Befall der Adnexe

<b>Endometriale Stromasarkome</b>	
IIB	Befall extrauteriner Organe des Beckens
III	Intraabdominale Metastasen
IIIA	Ein befallenes Organ
IIIB	mehr als ein befallenes Organ
IIIC	Positive pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten
IV	Tumorbefall Blase und/oder Rektum und/oder Fernmetastasen
IVA	Tumorbefall Blase und/oder Rektum
IVB	Fernmetastasen

## 1.4 Das Karzinosarkom

Das uterine CS wurde geschichtlich als eine Unterart der uterinen Sarkome eingeteilt und trug die Bezeichnung maligner Müller-Mischtumor oder gemischtes mesodermales Sarkom. Heutzutage werden diese Geschwülste als Karzinom bezeichnet, da gezeigt wurde, dass sie von einer monoklonalen neoplastischen Zelle abstammen und mehr Kennzeichen einer epithelialen als einer stromalen Geschwulst besitzen [16].

Es handelt sich um ein sehr aggressiv wachsendes Malignom, das sehr früh in Lymph- und Blutgefäße infiltriert und zu einer raschen, meist pelvinen oder paraaortalen Metastasierung führt [1, 17].

Nach neuesten molekularen und genetischen Untersuchungen ist die epitheliale Komponente auch der Hauptgrund für die Aggressivität dieses Tumors [9].

Folglich ergab sich dadurch eine Abweichung im Staging der Sarkome, bei dem LMS und ESS einem gesonderten und eindeutigen System zugeordnet wurden, wohingegen die CS bei den Endometriumkarzinomen eingestuft wurden [18].

### 1.4.1 Epidemiologie des Karzinosarkoms

Das CS tritt meist bei Patientinnen nach dem 60. Lebensjahr in Erscheinung und verdrängt mit zunehmendem Alter kontinuierlich das in der Inzidenz sonst häufigere LMS. Als Risikofaktoren für die Entstehung des CS gelten Hypertonie, Adipositas, Nulliparität [11], eine andauernde oder zurückliegende Tamoxifentherapie [6, 19], erhöhte Östrogenspiegel und die Ethnizität [20].

Schwarze Frauen haben im Vergleich zu weißen Frauen einerseits ein höheres Risiko, an einem uterinen CS zu erkranken, andererseits weisen sie im Erkrankungsfall schlechtere Überlebensraten auf [21].

Bei Frauen mittleren Alters fällt in der Anamnese gehäuft eine vorausgegangene pelvine Bestrahlung auf [22]. Die endokrine und radiogene Ätiologie bzw. Pathogenese sind jedoch nicht sicher belegt [23].

Das CS kann als hochmalignes entdifferenziertes Endometriumkarzinom angesehen werden. Die Prognose hängt stark von den epithelialen Faktoren, wie dem Grading und dem histologischen Typ ab. Die Fernmetastasen und die lokoregionären Metastasen sind in bis zu 94% der Fälle rein karzinomatös oder karzinosarkomatös [22].

Die sarkomatöse Komponente des Tumors scheint für eine relative Chemoresistenz verantwortlich zu sein [24].

Extrauterine intra- und extraperitoneale CS, einschließlich solcher in Kaiserschnittnarben, gehen in der Regel aus einer Endometriose hervor [25, 26].

#### 1.4.2 Makroskopischer Befund

Bei der klinischen Untersuchung imponiert meist eine pelvine Masse, die palpiert werden kann, oder bereits aus dem Gebärmutterhals heraus in die Scheide prolabiert. Dabei wird in der Regel das gesamte Myometrium vom Tumor infiltriert. Desweiteren vergrößert sich der Uterus aufgrund des raschen polypösen Vorwachsens in das Uteruskavum. Bis zu 15% der Patientinnen weisen eine Beteiligung der Cervix auf, die durch eine Biopsie, einen endozervikalen Abstrich oder beides erkannt werden kann [1, 27].

Das CS präsentiert sich makroskopisch polypoid fleischig und weich. Desweiteren imponieren matschig zerfallende, exophytische grau bis graurote Massen mit Einblutungen, Nekrosen und zystischer Degeneration. Auch glasig aussehendes oder relativ fest erscheinendes Tumormaterial ist erkennbar. Aufgrund der unterschiedlichen sarkomatösen Komponenten kann der Tumor ein außerordentlich vielgestaltiges Erscheinungsbild annehmen. Bei einem

Kollisionstumor ist die sarkomatöse neben der karzinomatösen Komponente leicht zu erkennen [1].

### 1.4.3 Mikroskopischer Befund

Bei ungefähr 24% der CS lassen sich Östrogen- und Progesteronrezeptoren darstellen [28]. Bei entsprechenden CS kann ein mutiertes PTEN-Gen (Phosphatase und Tensin homolog) nachgewiesen werden [29].

Von einem homologen CS spricht man, wenn die mesenchymale Komponente uterine Strukturen enthält. Besteht der sarkomatöse Anteil hingegen aus uterusfremdem Gewebe, liegt ein heterologes CS vor. Jedoch sind auch innerhalb eines Tumors mehrere Strukturen möglich und homologe CS können vereinzelt heterologe Elemente enthalten. Die mesenchymale Komponente kann auch unklassifizierbar sein. Die heterologen und die homologen Tumoren treten in etwa gleicher Anzahl auf [30, 31].

Im Abrasionsmaterial können sich ausschließlich karzinomatöse oder sarkomatöse Elemente befinden, oder aber einzelne Gewebeproben des Gesamtmaterials können nur die eine oder andere Komponente enthalten. Solche Befunde sprechen für einen Kollisionstumor, insbesondere dann, wenn sich auch am Hysterektomiepräparat ein mehr oder weniger separierter Karzinom- und Sarkomanteil findet. Die „Vermischung“ der beiden Komponenten kann nur eine sehr kleine Fläche einnehmen [1, 32].

Ausgeprägte Pleomorphie und der hohe Grad an Zellatypien, ein Mitoseindex von in der Regel >10 Mitosen/10 HPF, sowie das Vorkommen von atypischen Mitosen sind kennzeichnend. In den meisten Fällen sind Myometrium-, Lymph- und Blutgefäßinvasionen nachweisbar [1].

### 1.4.4 Symptome und klinische Befunde

Als Kennzeichen für ein CS gilt eine Blutung in der Postmenopause, was nahezu für alle uterinen Sarkome zutrifft. Da sich das Sarkom meist durch ein schnelles Wachstum auszeichnet, vergrößert sich dabei der Uterus und bedingt

des öfteren eine Hämatometra oder auch eine Hämatozervix. Dabei kommt es oft vor, dass prolabierende polypoide Tumormassen aus der Zervix hervortreten und sogar teilweise bis in die Scheide ragen [1, 33, 34].

Als weitere Symptome gelten blutiger bis wässriger Fluor und abdominale Schmerzen [20].

#### 1.4.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf einen malignen Prozess sollte eine Spekulumuntersuchung, eine rektovaginale Palpation und eine vaginale Sonographie mit anschließender Hysteroskopie einschließlich fraktionierter Abrasio oder Probeentnahmen im Bereich der Portio erfolgen. Bei der fraktionierten Abrasio/ Probeentnahme ist darauf zu achten, dass die Gewebefragmente nicht zu klein sind und sich dadurch histopathologisch nur die epitheliale oder stromale Komponente darstellt [1]. Bei Diagnosestellung finden sich häufig schon hämatogene Metastasen [35]. Für das weitere therapeutische Vorgehen empfiehlt sich daher ein bildgebendes Staging von Becken, Abdomen, Leber und Thorax mittels CT oder MRT. Erhöhte Konzentrationen des Tumormarkers CA125 finden sich oft bei fortgeschrittenem Tumorstadium [1, 36, 37].

#### 1.4.6 Therapie des Karzinosarkoms

Als Goldstandard gilt die abdominale Hysterektomie mit beidseitiger Entfernung der Adnexe, sofern die Operabilität der Patientin gegeben ist und der Befund dies zulässt. Der medizinische Nutzen einer systematischen oder selektiven pelvinen und/ oder paraaortalen Lymphonodektomie ist bislang ungeklärt. Angaben bezüglich einer Chemotherapie, einer Radiochemotherapie und/ oder einer Hormontherapie sind spärlich und oft widersprüchlich. Auch sollte der Einsatz einer perkutanen Strahlen-und/ oder Brachytherapie individuell erfolgen [1].

Bei neu diagnostizierten, weit fortgeschrittenen uterinen CS zeigte die zytoreduktive Chirurgie mitsamt der makroskopischen Resektion ein verbessertes Gesamtüberleben [38].

Die 2010 von dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) veröffentlichten Leitlinien empfehlen eine adjuvante Therapie für jedes Stadium des uterinen CS, ausgenommen für das Stadium IA [39].

Cantrell et al. zeigten, dass eine adjuvante pelvine Strahlentherapie das Risiko eines pelvinen Rezidivs verringert und das Vorkommen von Metastasen verzögert. Die hohe Rate an Fernmetastasen bei diesem Krankheitsbild deutet auf die Notwendigkeit einer systemischen Therapie hin [9].

## 1.5 Das Leiomyosarkom

Beim (uterinen) LMS handelt es sich um einen malignen Tumor der glatten Uterusmuskulatur. Ein LMS kann sich jedoch an jeder Körperstelle mit glatter Muskulatur bilden.

### 1.5.1 Epidemiologie des Leiomyosarkoms

Beim LMS handelt es sich mit 25-30% um das häufigste uterine Sarkom, wobei der prozentuale Anteil aller malignen Uterustumoren nur etwa 1% beträgt. Der Altersgipfel dieser Erkrankung liegt bei 52 Jahren [1, 40].

Die Wahrscheinlichkeit an diesem Sarkom zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter. Das LMS ist primär intramural lokalisiert, kann sich aber in bis zu 5 % der Fälle auch intrazervikal entwickeln. Es entsteht nicht als Folge von Leiomyomen. [1, 41]. In Bezug auf die Ätiologie des LMS scheint eine Tamoxifeneinnahme nicht unbedeutend zu sein [1].

### 1.5.2 Makroskopischer Befund

Der klassische Fall zeigt eine solitäre Geschwulst des Uterus, die innerhalb des Myometriums liegt. Wächst das LMS wie ein gestieltes Myom, kann es in der Art eines „Myoma in statu nascendi“ durch den Zervikalkanal in die Vagina

prolabieren [1]. Die Gefahr einer Uterusinversion ist vor allem bei älteren Frauen gegeben, welche eine dünne Uteruswand besitzen und bei Diagnosestellung häufig bereits größere Tumoren aufweisen. Das LMS präsentiert sich fleischig weich, ist nicht abgekapselt und besitzt keine scharfe Abgrenzung gegenüber der Umgebung. Es finden sich häufig hämorrhagische Bezirke und vom umgebenden Gewebe scharf abgegrenzte Nekrosen von meist grünlich-gelblicher Farbe [1].

### 1.5.3 Mikroskopischer Befund

Im mikroskopischen Bild stellt sich das LMS sehr zellreich dar und weist Bündel von Spindelzellen auf. Als kennzeichnend gilt eine destruierende Invasion in das Myometrium und die Gefäße. Die proliferative bzw. mitotische Aktivität, die nukleären und zytologischen Atypien, sowie das Vorhandensein von geographischen Nekrosen, erhärten den Verdacht für das Vorliegen eines LMS [1, 30, 42-44]. Um das Vorhandensein eines LMS definitiv zu beweisen, müssen 2 von 3 Merkmalen erfüllt sein:

- eindeutig vorhandene geographische Nekrosen
- eine Mitoserate von  $\geq 10$  Mitosen/10 HPF
- signifikante diffuse oder multifokale moderate bis schwere Atypien [30, 44].

### 1.5.4 Low-grade und high-grade Leiomyosarkom

Es gibt verschiedene Einteilungssysteme für die Grade der LMS. Entsprechend dem „FIGO Grading“ erfolgt eine Zuordnung in low-grade LMS bei den Graden 1 und 2 und in high-grade bei Grad 3. Anhand des „Broders 4-Level-Systems“ entspricht Grad 1 und 2 den low-grade Tumoren und Grad 3 und 4 den high-grade Sarkomen. Eine weitere Unterteilungsmöglichkeit bietet sich über das „FNCLCC Histologic Grading Criteria“ System der „French Federation of Anticancer Centers“ an [1, 45]. In heutiger Zeit erweist sich die Einteilung in



low- und high-grade LMS als obsolet und wird in der modernen Literatur nur noch optional verwendet [23, 30, 42, 44, 46-48].

### 1.5.5 Symptome und klinische Befunde

Das wichtigste klinische Symptom sind Blutungsstörungen bzw. eine postmenopausale Blutung. Häufig findet sich bereits bei Diagnosestellung ein in die Scheide prolabierender Tumor, der aufgrund von Größe und der raschen Wachstumsgeschwindigkeit Unterbauchbeschwerden verursachen kann [1]. Insbesondere ist ein persistierendes Wachstum nach konservativer Myomtherapie, z.B. mittels GnRH-Analoga, Embolisation oder Ultraschall-Thermotherapie bzw. nach einer endoskopischen Elektromyolyse, verdächtig auf ein LMS [1, 49-53].

Bei Vorliegen eines LMS sind häufig die Laktat-Dehydrogenase (LDH), die als unspezifischer Tumormarker verwendet werden kann und ihre Isoenzyme erhöht [1, 54].

### 1.5.6 Diagnostik

Das LMS stellt bei Patientinnen im gebärfähigen Alter nahezu immer einen Zufallsbefund nach histologischer Aufarbeitung eines operierten „Myoms“ dar, da das LMS klinisch und bildgebend schwierig von dem sehr häufigen, aber benignen uterinen Leiomyom zu unterscheiden ist. Als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel können mit gewissen Einschränkungen die Sonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) herangezogen werden [1]. Das dynamische Kontrast-MRT mit Gadolinium zeigt innerhalb von 20-90 Sekunden eine schnelle Kontrastmittelanreicherung im LMS, wohingegen es sich im Leiomyom und im Myometrium verzögert anreichert [54]. Bei gesicherter Diagnose sollte ein bildgebendes Staging von Becken, Abdomen und Thorax mittels CT oder MRT erfolgen, um weitere therapeutische Schritte einzuleiten und das Vorliegen von Fernmetastasen abzuklären [1, 55].

### 1.5.7 Therapie des Leiomyosarkoms

Wie auch beim CS gilt die abdominale Hysterektomie bei operablen Patientinnen als Therapie der Wahl. Dabei ist es prognostisch unbedeutend, ob eine Lymphonodektomie und/ oder eine Adnexektomie durchgeführt wird [10, 56].

## 1.6 Das endometriale Stromasarkom

Bei den uterinen Stromasarkomen unterscheidet man zwischen dem gut differenzierten und prognostisch günstigen ESS (optional low-grade ESS) und dem aggressiven undifferenzierten ESS (UES) (ehemals high-grade ESS). Eine Unterteilung dieser zwei Entitäten erfolgt anhand des nukleären Atypiegrades und dem Vorhandensein von Nekrosen. Beide Gruppen verkörpern aufgrund ihres unterschiedlichen morphologischen, klinischen, prognostischen und therapeutischen Verhaltens ein eigenes Krankheitsbild [5, 7, 57, 58].

### 1.6.1 Epidemiologie des endometrialen Stromasarkoms

Das ESS wird hauptsächlich bei prämenopausalen Patientinnen diagnostiziert und betrifft in Einzelfällen sogar Frauen, die sich im 2. Lebensjahrzehnt befinden. Das mediane Alter liegt bei 43-49 Jahren und liegt somit unter dem Altersdurchschnitt der Patientinnen mit einem UES. Das ESS weist einen Anteil von 0,2% an allen Genitaltumoren auf [1, 59-61].

### 1.6.2 Makroskopischer Befund

Die Schnittfläche des ESS weist eine gelbliche bis gelblich-braune, mitunter auch rosige Farbe auf. Die Tumorgrenzen sind gewöhnlich unscharf und weisen häufig strangartige oder knotige Infiltrationen auf, die Rückschlüsse auf ein destruierendes und ein über den Uterus hinausreichendes Wachstum geben [1].

### 1.6.3 Mikroskopischer Befund

Das feingewebliche Bild des ESS ist gekennzeichnet durch kleine uniforme Zellen. Es besteht eine große Ähnlichkeit mit dem zellreichen Leiomyom, was infolgedessen häufig zu einer Fehldiagnose führt. Die richtige Diagnose kann daher häufig erst durch eine immunhistochemische Färbung gestellt werden. Die Morphologie erinnert an ein Stroma der Proliferationsphase. Ein auffälliger Pleomorphismus oder signifikante Atypien sind dagegen nicht erkennbar [5, 19]. Das Gonadotropin-releasing Hormon und seine Rezeptoren wurden in mehreren bösartigen, humanen Tumoren nachgewiesen. Somit betrug der Prozentsatz der GnRH-Rezeptoren bei Ovarialkarzinomen und Endometriumkarzinomen annähernd 80% und bei Mammakarzinomen ungefähr 50%. Es existieren zwei Arten der GnRH Rezeptoren, nämlich GnRH-RI und GnRH-RII, welche in den meisten ESS in unterschiedlicher Intensität und Prozentzahl nachgewiesen werden können (Bereich 10-100%) [62-64].

Die Expression von GnRH-Rezeptoren bietet die Möglichkeit einer Therapie mit Gestagenen, Aromatasehemmern und GnRH-Analoga. Ein positiver Androgenrezeptor findet sich in 45% der Fälle [65]. Glattmuskuläres Aktin, Vimentin und andere myogene Marker lassen sich immunhistologisch darstellen und bis zu 70% der Tumore bilden EGFR [66]. Weiterhin ist die Expression von CD10 ein klassisches Kennzeichen des ESS [1].

### 1.6.4 Symptome und Befunde

Blutungsstörungen bzw. Blutungen in der Postmenopause sind die klassischen Symptome des ESS. Der unregelmäßig vergrößerte Uterus, der durch das Tumorwachstum entsteht, kann Unterbauchschmerzen verursachen. Der Tumor kann in einzelnen Fällen auch im Zervikalkanal erscheinen, wenn er polypös in das Uteruskavum hineinwächst und ist dann häufig mit einem foetiden Fluor vergesellschaftet[1].

### 1.6.5 Diagnostik

Als diagnostisches Hilfsmittel kommt eine Hysteroskopie und/ oder eine fraktionierte Abrasio in Frage, die jedoch in bis zu 30% eine falsche histologische Diagnose liefert [67]. Als weitere Möglichkeiten bieten sich die Sonographie und das MRT an [1].

Vor einer geplanten Therapie sollte ein bildgebendes Staging von Becken, Abdomen und Thorax mittels CT oder MRT erfolgen [1, 35].

### 1.6.6 Therapie des endometrialen Stromasarkoms

Als Goldstandard hat sich sowohl beim ESS als auch beim UES die komplette Hysterektomie mit oder ohne beidseitige Entfernung der Adnexen etabliert [68-72]. Welche Rolle die adjuvante Therapie (adjuvante Hormontherapie, adjuvante Chemotherapie, adjuvante Strahlentherapie) nach dem operativen Eingriff bei ESS spielt, ist bislang ungeklärt [69, 71].

## 1.7 Undifferenziertes endometriales Stromasarkom (high-grade endometriales Stromasarkom)

Als reines homologes Sarkom verkörpert das UES eine eigenständige uterine Tumorentität und wird auch bezüglich der klinischen Einteilung und der prognostischen Faktoren klar vom ESS differenziert [1].

### 1.7.1 Klinik und Diagnostik des undifferenzierten endometrialen Stromasarkoms

Das UES weist zusammen mit dem ESS einen Anteil von 15-20% an den uterinen Sarkomen auf. Das Verhältnis der beiden Entitäten zueinander beträgt etwa 1 zu 1,2- 2 [1, 61]. Die Patientinnen weisen ein mittleres Alter von 63 Jahren auf (Mittelwert 60,5 Jahre) und sind damit meist älter als beim ESS [60, 61]. UES können sich aus bzw. neben einem ESS bilden [73].

Ist der epitheliale Bestandteil nicht (mehr) differenzierbar, wird das UES mitunter als monophasisches CS angesehen [1].

### 1.7.2 Makroskopischer Befund

Das makroskopische Bild zeigt polypoide fleischige, gelbliche, gelblich-graue oder grau-weiße Tumormassen in der Uterushöhle mit typischen Einblutungen und Nekrosen sowie deutlicher, z. T. ausgedehnter Invasion in das Myometrium. Das UES ist ein schnell wachsender Tumor, der zu einer raschen Gebärmuttervergrößerung führt und gewöhnlich das gesamte Cavum ausfüllt. Prolabierende Tumormassen werden in der Vagina sichtbar, wenn die Zervix durch das schnelle Wachstum aufgedehnt wird. Durch das Vorwachsen des Tumors wird die Cervix uteri verschlossen und führt dann meistens in Verbindung mit Tumornekrosen zu einer Pyometra [1].

### 1.7.3 Mikroskopischer Befund

Als Kennzeichen für das UES gilt eine stark destruierende Tumordinfiltration in das Myometrium und eine frühe und ausgedehnte Lymph- und Blutgefäßinvasion [1]. Estrogen- und Progesteronrezeptoren sind in etwa 50% bei den UES nachweisbar, was für eine mögliche Hormontherapie eine gewisse Relevanz darstellt [73]. Alle ESS exprimieren EGFR [19].

### 1.7.4 Symptome und Befunde

Das UES zeichnet sich ebenso wie die anderen uterinen Sarkome durch postmenopausale Blutungen oder Blutungsstörungen bei prämenopausalen Patientinnen aus. Die durch das Tumorwachstum bedingte uterine Vergrößerung hat häufig Unterbauchschmerzen und zumeist einen aus der Zervix prolabierenden Tumor zur Folge [1].

### 1.7.5 Diagnostik

Die Diagnostik sollte mithilfe einer Hysteroskopie und/ oder einer fraktionierten Abrasio durchgeführt werden. Desweiteren sollte wie beim ESS nach histologischer Diagnosestellung ein bildgebendes Staging von Becken, Abdomen und Thorax mittels CT oder MRT erfolgen [1].

### 1.8 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Erfahrungen des Departments für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen darzustellen, die in einem Zeitraum von 27 Jahren bezüglich des Managements der uterinen Sarkome (CS, LMS und ESS) gemacht wurden. Ein besonderer Fokus dieser Arbeit liegt hierbei auf den klinischen Charakteristika, operativen Techniken und adjuvanten Therapien der einzelnen Entitäten.

## 2. Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Studie von Patientinnen, die zwischen dem 1. Januar 1983 und dem 31. Januar 2010 am Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen aufgrund eines histologisch gesicherten uterinen Sarkoms behandelt wurden. Es wurde sowohl der stationäre Aufenthalt, als auch die ambulante Betreuung der Frauen analysiert. Desweiteren wurden Daten der Nachbehandlung und des Gesamtüberlebens bzw. des rezidivfreien Überlebens ausgewertet.

Die Daten wurden durch das klinische Krebsregister des Krebszentrums der Universitätsklinik Tübingen erfasst.

Um sowohl soziodemografische und anthropometrische Variablen ermitteln zu können, als auch intraoperative und histopathologische Untersuchungen bestätigen zu können, wurden Patientinnenakten der UFK Tübingen gesichtet.

Das Alter der Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ermittelt. Informationen bezüglich der Tumorlokalisierung, Tumorgröße und Tumorgewicht wurden dem Pathologiebericht/ OP-Bericht entnommen. Die Stadieneinteilung der CS erfolgte anhand der seit 2009 gebräuchlichen neuen FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Stadieneinteilung. Bei operablen Patientinnen bestand das operative Staging aus einer totalen abdominalen Hysterektomie, der beidseitigen Adnexektomie und der pelvinen und/ oder para-aortalen Lymphonodektomie. In vereinzelt Fällen, in denen das Tumorwachstum zu weit fortgeschritten war, setzte sich die Tumordebulking-Operation als Therapie der Wahl durch.

Die Patientinnen der CS Gruppe wurden in vier Gruppen unterteilt. Die erste und zweite Gruppe hatte ein auf den Uterus begrenztes Sarkom, die dritte Gruppe eine lokale und/ oder regionale Ausbreitung des Tumors über den Uterus hinaus und bei der letzten Gruppe waren Organinfiltrationen und/ oder Fernmetastasen zu verzeichnen. Diese Unterteilung erfolgte, um ein Ergebnis in Bezug auf das Überleben feststellen zu können.

Variablen, die untersucht wurden, beinhalteten den menopausalen Status, das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, das Stadium der Erkrankung, das operative Verfahren und adjuvante Therapiemaßnahmen.

Das zu untersuchende Patientinnenkollektiv der LMS wurde in zwei Gruppen unterteilt, von der die eine Gruppe „ein auf den Uterus begrenztes Sarkom“ (FIGO Stadium IA und IB) und die andere „eine außerhalb des Uterus entstandene Erkrankung“ (FIGO Stadium IIA- IVB) beinhaltete, um die Auswirkung auf das Überleben bestimmen zu können.

Unter den Frauen, die in dem Krebsregister geführt sind, wurden 28 Patientinnen ermittelt, die als Erstdiagnose ein ESS erhielten. Bei Bearbeitung der Akten wurde die genaue Diagnose dann manuell mit dem Pathologiebericht verglichen. Da die Prognose und die Behandlungsmethode abhängig sind von der jeweiligen Tumorart –ESS bzw. UES-, ist die richtige Klassifizierung und pathologische Diagnosestellung von großer klinischer Bedeutung [72].

In der gegenwärtigen Studie wurden nur Patientinnen mit pathologisch gesicherten ESS und UES untersucht, die sich der chirurgischen Therapie in unserer Einrichtung unterzogen und bei denen infolgedessen das Tumorgewebe befundet werden konnte.

Die Daten der Patientinnen, die an einem uterinen Sarkom erkrankten, wurden in einer Exceltabelle der Version 2007 (Microsoft, Redmond, Washington DC, USA) erfasst. Die statistische Analyse der Daten wurde mit JMP für die Windows Version 8.0 (SAS Institute Cary, NC, USA) und Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) durchgeführt. Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane wurden für stetige Variablen, Anzahl- und Prozentualdarstellungen für kategoriale Variablen erfasst. Die Überlebenskurven wurden anhand der Kaplan-Meier Methode aufgestellt und mittels log-rank Test verglichen. Die p-Werte  $< 0,05$  sind in allen statistischen Analysen als statistisch signifikant zu betrachten.



## 3. Ergebnisse

### 3.1 Das Karzinosarkom

Die Studiengruppe der CS beinhaltete 18 Patientinnen, von denen sich 3 (17%) vor der Menopause und 15 (83%) in der Postmenopause befanden. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 65 Jahre (48-83 Jahre;  $\pm 12$ ). Das häufigste Symptom war die abnorme uterine Blutung, die bei 56% der Patientinnen vorkam. 11% der Frauen hatten abdominale Schmerzen. Pelvine Raumforderungen wurden bei 28% beschrieben und 28% der Patientinnen hatten sowohl abdominale Schmerzen, als auch abnorme Blutungen. Die demographischen Merkmale dieser Patientinnen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Zehn Patientinnen (56%) wurden dem FIGO Stadium I, 2 Patientinnen (11%) dem FIGO Stadium II, 2 Frauen dem FIGO Stadium III und 4 Frauen (22%) dem FIGO Stadium IV zugeteilt. Eine Unterteilung nach dem Grading ergab 4 Patientinnen (22%) mit Grad I, 3 Patientinnen (17%) mit Grad II, 10 Patientinnen (56%) mit Grad III und eine Frau mit Grad IV (6%). Bei 4 Frauen (22%) fand sich eine Invasion in die Lymphgefäße.

Bei 14 Patientinnen wurden die Tumormarker bestimmt. Bei 4 Frauen (22%) waren sie erhöht, wobei es sich bei 3 Patientinnen um CA125 handelte und bei einer Patientin um CEA und CA 19-9 (Die Daten wurden nicht abgebildet).

Bei 67% (12 Frauen) erfolgte eine totale abdominale Hysterektomie als wichtigstes chirurgisches Element, bei 4 Patientinnen (22%) wurde eine totale laparoskopische Hysterektomie durchgeführt. Eine Zytoreduktion erfolgte bei 2 Patientinnen (11%) aufgrund eines weit fortgeschrittenen Tumorwachstums. Bezugnehmend auf die operative Therapie erfolgte eine beidseitige Entfernung der Eileiter und der Eierstöcke bei 17 (94%) Patientinnen.

Der menopausale Status der Patientinnen und das Patientinnenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnten unserer Studie zufolge als

unabhängige prognostische Faktoren auf das Überleben der Patientinnen mit CS dargestellt werden.

Eine systematische Lymphonodektomie erfolgte bei 15 Frauen (83%), von denen bei 6 Patientinnen die pelvinen und bei 9 Patientinnen (50%) sowohl die pelvinen als auch die paraaortalen Lymphknoten entfernt wurden (Tabelle 2). Zwei Patientinnen (11%) hatten positive pelvine Lymphknoten und eine Patientin (6%) hatte positive paraaortale Lymphknoten.

In unserer Studiengruppe entwickelten 7 Patientinnen (39%) ein Rezidiv. 3 Frauen erlitten Beckenrezidive, 3 Patientinnen hatten Fernmetastasen und eine Patientin hatte sowohl pelvine als auch entfernt liegende Rezidive. Die Stellen für Fernmetastasen waren die Vagina, das Becken, die Lunge, die Knochen, der Retroperitonealraum und das Gehirn.

Das geringste Gewicht wiesen die UES mit 119 g auf, das höchste Gewicht erreichten die LMS mit 766 g. Der Umfang der uterinen Läsionen betrug im Schnitt 7 cm, wobei es sich bei den CS im Bereich von 2 bis 12 cm bewegte. Auch in diesem Bereich wiesen die UES mit 4,8 cm die geringste Größe auf.

17 Frauen (94%), die an einem CS erkrankten, erhielten adjuvante Therapiemaßnahmen. Von diesen bekamen zwei (11%) eine adjuvante Chemotherapie. Eine adjuvante Strahlentherapie kam bei 8 Patientinnen (44%) zur Anwendung und eine kombinierte Strahlen- und Chemotherapie erfolgte bei 7 Frauen (39%) (Tabelle 2).

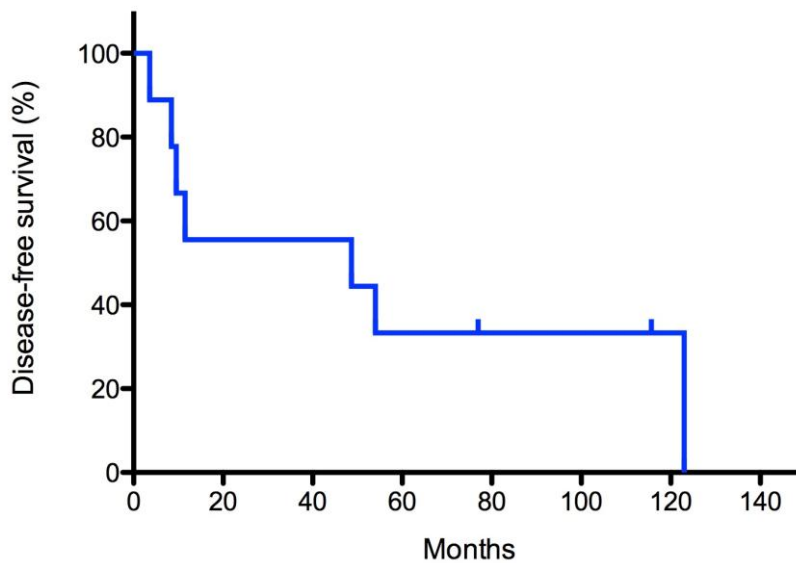
Die Chemotherapieschemata bestanden aus Ifosfamid, Doxorubicin, nicht pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabine und Paclitaxel; bei 3 Patientinnen war die verabreichte chemotherapeutische Behandlungsmaßnahme unbekannt.

Die Berechnung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) ergab Folgendes:

Für 9 Patientinnen war kein follow-up verfügbar, 2 Frauen waren bei der letzten Nachkontrolle rezidivfrei und bei 7 Patientinnen (39%) zeigte sich ein Rezidiv. Bei den 4 Frauen, bei denen eine minimalinvasive totale laparoskopische Hysterektomie durchgeführt wurde, konnte kein Rezidiv nachgewiesen werden.

Bei der Berechnung des Gesamtüberlebens war für 7 Patientinnen kein follow-up verfügbar, 3 Patientinnen waren noch am Leben und 8 Frauen waren bereits verstorben.

Das mediane DFS betrug 49 Monate (95% CI: 0-157) und das mediane OS der Patientinnen lag bei 50 Monaten (95% CI: 0-108) (Abbildung 1 und Abbildung 2). Die 5-Jahres Überlebensrate betrug 40% für alle Patientinnen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit für die Überlebenden betrug 116 Monate.



*Abbildung 1: Kaplan-Meier Analyse des krankheitsfreien Überlebens der Patientinnen mit CS [74]*

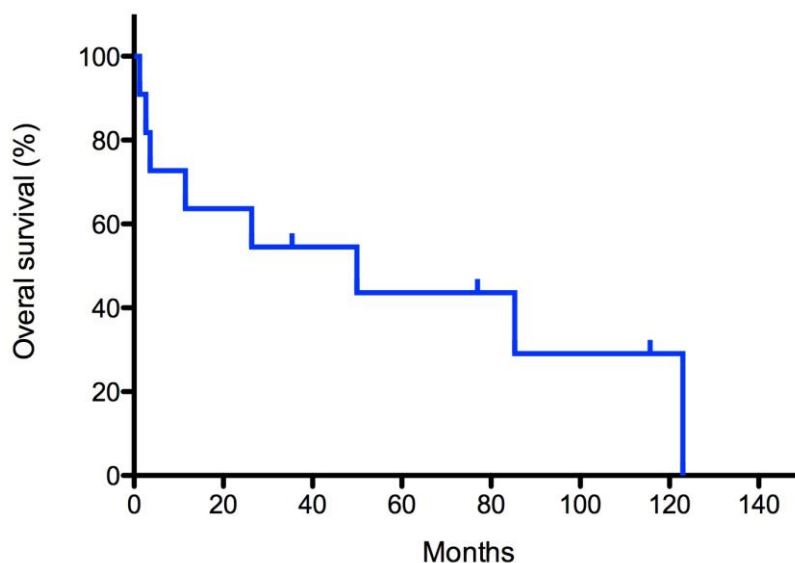


Abbildung 2: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens der Patientinnen mit CS [74]

Tabelle 2: Merkmale von Patientinnen mit CS (n = 18) [74]

<u>Merkmale</u>	<u>Anzahl (%)</u>
<u>Menopausenstatus</u>	
Prämenopausal	3 (17)
Postmenopausal	15 (83)
	<u>Mittelwert</u>
Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ( $\pm$ SD), Jahre	65 (48-83), 12
Größe der uterinen Läsion ( $\pm$ SD), cm	7 (5)
Uterines, zusammengesetztes Präparategewicht ( $\pm$ SD), g	218 (151)
	<u>Anzahl (%)</u>
<u>Präoperative Symptome</u>	
Pelvine Raumforderung	5 (28)
Abdominale Schmerzen	2 (11)
Abnorme Blutung	10 (56)
Abdominaler Schmerz und abnorme Blutung	5 (28)
<u>Tumor FIGO Stadium</u>	
I	10 (56)
II	2 (11)
III	2 (11)
IV	4 (22)
<u>Operative Therapie</u>	18 (100)
Totale abdominale Hysterektomie	12 (67)
Totale laparoskopische Hysterektomie	4 (22)

<b>Merkmale</b>	<b>Anzahl (%)</b>
Tumoredebulking-Operation	2 (11)
Beidseitige Salpingo-Oophorektomie	17 (94)
Lymphadenektomie	15 (83)
• Pelvin	6 (33)
• Pelvin/ paraaortal	9 (50)
Adjuvante Therapie	17 (94)
Adjuvante Chemotherapie	2 (11)
Adjuvante Strahlentherapie	8 (44)
Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie	7 (39)

### 3.2 Das Leiomyosarkom

Die Gruppe der uterinen LMS umfasste 32 Patientinnen. Das Durchschnittsalter lag bei 56 Jahren (34 - 81 Jahre). 69 % der Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der operativen Behandlung in der Postmenopause. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 88 Monate.

Beim Vergleich der histopathologisch gesicherten LMS ergab sich in 32 von 33 Fällen (97 %) eine Übereinstimmung. Ein Fall wurde ausgeschlossen, da die histologische Aufarbeitung die Diagnose eines gutartigen, metastasierenden Leiomyoms ergab.

Bei 14 Patientinnen (44%) zeigten sich Raumforderungen im Bereich des Beckens, bei 12 Patientinnen (38%) lagen Schmerzen in der Bauchhöhle vor, 11 Frauen (34%) beklagten außergewöhnliche Blutungen und 4 Frauen (13%) waren sowohl von Bauchschmerzen, als auch von außergewöhnlichen Blutungen betroffen (Tabelle 3).

Bei 22 Frauen wurden die Tumormarker bestimmt und bei 10 Frauen (45%) waren sie erhöht. CA 125 war bei 9 Patientinnen erhöht, CEA bei 3 Patientinnen und CA 15-3 bei einer Patientin. Der durchschnittliche Umfang der uterinen Läsion betrug  $10 \pm 4$  cm (Bereich 4 - 40cm); (Tabelle 3)

23 Patientinnen (72%) befanden sich im FIGO Stadium I, 3 Patientinnen (9%) im Stadium II, 2 Frauen (6%) im Stadium III und 4 Frauen (13%) im Stadium IV. Eine Verteilung nach dem Differenzierungsgrad zeigte 6 Patientinnen (19%) mit Grad I, 8 Patientinnen (25%) mit Differenzierungsgrad II und 18 Patientinnen (56%) mit Differenzierungsgrad III. Die durchschnittliche Anzahl der Mitosen aller Patientinnen ergab 9 (Bereich 5/ 10 high-power fields (HPF) - 50/10 HPF).

Vierzehn Frauen hatten eine niedrige Mitosenzahl (<10/10 HPF), wohingegen 13 Frauen eine höhere Anzahl an Mitosen (≥10/10 HPF) aufwiesen (Tabelle 4). Das operative Verfahren setzte sich bei 28 Patientinnen (88%) aus der totalen abdominalen Hysterektomie zusammen und bei 4 Patientinnen (12%) aus der totalen laparoskopischen Hysterektomie. Sechs Frauen (19%) unterzogen sich aufgrund eines vermuteten symptomatischen Rezidivs eines Leiomyoms einer Operation. Die beidseitige Entfernung der Eileiter und der Eierstöcke wurde bei 27 Frauen (84%) durchgeführt, 8 von 10 prämenopausalen Patientinnen unterzogen sich einer beidseitigen Salpingo-Oophorektomie.

Bei 17 Patientinnen (53%) wurde eine Lymphonodektomie vorgenommen, wobei bei 12 Frauen die pelvinen Lymphknoten und bei 5 Frauen sowohl die pelvinen als auch die paraaortalen Lymphknoten entfernt wurden (Tabelle 3).

Bei einer Patientin (6%), die an einer extrauterinen Erkrankung litt, ergab sich ein positiver pelviner und gleichzeitig ein negativer paraaortaler Lymphknotenbefund. Bei 17 Frauen (53%) wurde eine adjuvante Therapie durchgeführt (Tabelle 3), wovon 5 eine adjuvante Strahlentherapie bekamen.

Eine adjuvante Chemotherapie kam bei 8 Patientinnen zur Anwendung und 4 Patientinnen erhielten eine kombinierte adjuvante Strahlen- und Chemotherapie (Tabelle 3).

Die Chemotherapie setzte sich bei 2 Frauen aus Doxorubicin (1 Patientin erhielt zusätzliche Strahlentherapie), bei 3 Frauen aus Doxorubicin und Ifosfamid, bei 2 Frauen aus nicht pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Carboplatin und bei 1 Patientin aus Epirubicin und Ifosfamid zusammen. Bei 4 Patientinnen war die verabreichte chemotherapeutische Behandlungsweise unbekannt.

Neunzehn Patientinnen (59%) erlitten ein Rezidiv, von denen 5 ein Rezidiv im Becken entwickelten, 12 Patientinnen Fernmetastasen hatten und 2 Patientinnen sowohl ein Rezidiv im Becken als auch Fernmetastasen aufwiesen (Tabelle 4). Die Fernmetastasen befielen Lunge (10 Patientinnen), Knochen (3 Patientinnen) und Gehirn (1 Patientin, Tabelle 4).

Die krankheitsfreien Überlebenszeiten (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) der Patientinnen mit uterinen LMS sind Abbildung 3 und 4 zu entnehmen. Der

mittlere Nachbeobachtungszeitraum für das DFS betrug 36 Monate und das mediane DFS lag bei 27 Monaten für alle Patientinnen.

Mit Hilfe des log-rank Tests konnte gezeigt werden, dass das krankheitsfreie Überleben weder mit dem Menopausenstatus ( $p=0,52$ ), der Mitosenrate ( $p=0,27$ ) noch dem Alter ( $< 50$  Jahre ggü.  $\geq 50$  Jahre;  $p=0,83$ ) korreliert.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit für OS betrug 51 Monate, bei einem mittleren OS von 28 Monaten. Die 5-Jahres Überlebensrate lag bei 30% (Abbildung 3). Das Gesamtüberleben stand in keinem bedeutsamen Zusammenhang mit dem Menopausenstatus ( $p=0,4$ ), der Mitosenrate ( $p=0,69$ ) und dem Alter ( $< 50$  Jahre gegenüber  $\geq 50$  Jahre;  $p=0,86$ ).

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem krankheitsfreien Überleben ( $p=0,76$ ) und dem Gesamtüberleben ( $p=0,51$ ) der Patientinnen, die eine adjuvante Therapie erhielten und denen, die keine adjuvante Therapiemaßnahme bekamen.

Die Berechnung der krankheitsfreien Überlebenszeit (DFS) der LMS Gruppe ergab Folgendes:

Bei 7 Patientinnen lagen keine Daten zum follow-up vor, 11 Patientinnen wurden zensiert, weil sie bei der Nachkontrolle keinen Rückfall erlitten und 14 Patientinnen bekamen einen Rückfall.

Die Berechnung des Gesamtüberlebens (OS) der LMS- Gruppe ergab, dass bei 5 Patientinnen keine Daten zum follow- up vorlagen, 12 Patientinnen wurden zensiert, weil sie bei der letzten Nachkontrolle am Leben waren und 15 Patientinnen verstarben an einem uterinen LMS.

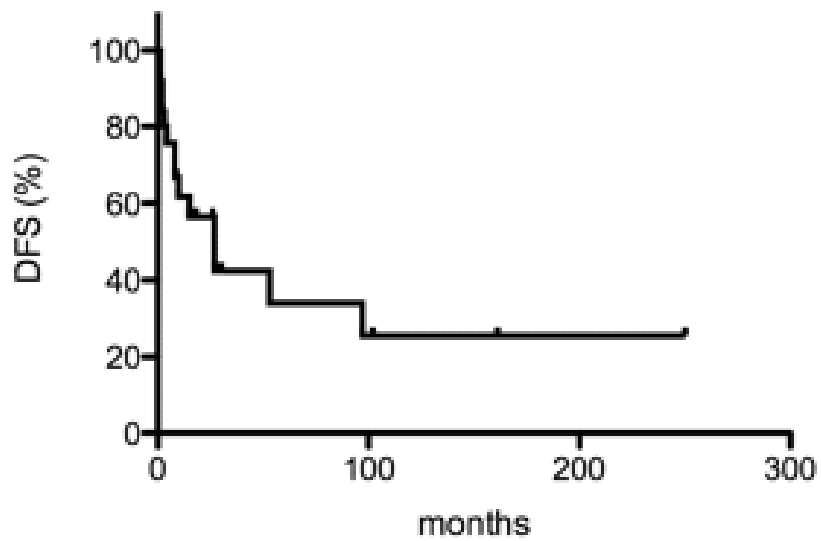


Abbildung 3: Kaplan-Meier Analyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS) der Patientinnen mit einem LMS des Uterus [75]

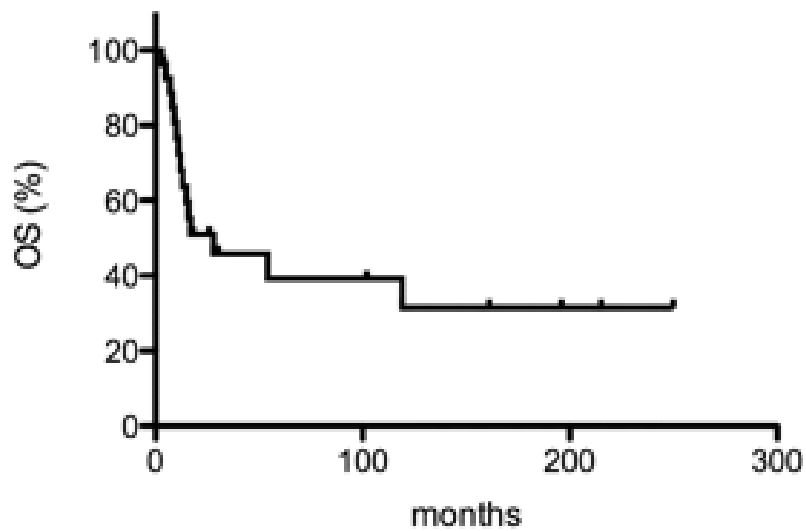


Abbildung 4: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens (OS) der Patientinnen mit einem LMS des Uterus [75]



Tabelle 3: Merkmale von 32 Patientinnen, die an einem uterinen LMS erkrankten [75]

<u>Merkmale</u>	<u>Anzahl (%)</u>
	<u>Mittelwert</u>
Diagnosealter (Bereich) [Jahre]	56 (34-81)
Größe der uterinen Läsion ( $\pm$ SD), [cm]	10 (4)
Uterines/zusammengesetztes Präparategewicht ( $\pm$ SD), [g]	766 (623)
<u>Präoperative Symptome*</u>	<u>Anzahl (%)</u>
Pelvine Raumforderung	14 (44)
Abdominaler Schmerz	12 (38)
Abnorme Blutung	11 (34)
Abdominaler Schmerz und abnorme Blutung	4 (13)
<u>FIGO Stadium</u>	
I	23 (72)
II	3 (9)
III	2 (6)
IV	4 (13)
<u>Grading</u>	
I	6 (19)
II	8 (25)
III	18 (56)
Mitose <10/10 HPF	14 von 27 (52)
Mitose $\geq$ 10/10 HPF	13 von 27 (48)
Bilaterale Salpingo-Oophorektomie	27 (84)
<u>Lymphadenektomie</u>	
Pelvin	17 (53)
Paraaortal	6 (16)
Adjuvante Chemotherapie	8 (25)
Adjuvante Strahlentherapie	5 (14)
Kombinierte adjuvante Strahlen- und Chemotherapie	4 (13)

\* Die Summe der Zahlen für jede Variable übersteigt die Gesamtzahl der Patientinnen, weil auf einige Patientinnen mehrere Bedingungen zutrafen.

Tabelle 4: Lokalisation lokaler und entfernter Rezidive bei 32 Patientinnen mit einem LMS [75]

<b>Ort</b>	<b>Anzahl der Fälle (%)</b>
Vagina	2 (6)
Becken	3 (9)
Lunge	8 (28)
Knochen	3 (9)
Gehirn	1 (3)
Lunge und Becken	8 (6)

### 3.3 Das endometriale Stromasarkom und das undifferenzierte endometriale Stromasarkom

Zehn Frauen (59%) erkrankten an einem histopathologisch gesicherten ESS, während 7 der Patientinnen (41%) an einem UES erkrankten.

Anfangs wurde von 19 Fällen ausgegangen, jedoch wurde ein Fall (der anfänglich als high-grade ESS eingeteilt wurde) als urtümlicher neuroektodermaler Tumor des Uterus neu klassifiziert und ein anderer Fall (anfangs als low-grade ESS eingeteilt) wurde als Wucherung des Stromas in einem endometrialen Polyp eingestuft.

Patientinnen mit ESS waren signifikant jünger als Patientinnen mit UES ( $p = 0,019$ ). Dies wurde anhand der Kaplan-Meier Methode unter Zuhilfenahme des log-rank Tests dargestellt. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit einem ESS lag bei 46 Jahren (SD +/- 5 Jahre) und das mittlere Alter der Patientinnen mit einem UES betrug 60 Jahre (SD +/- 5 Jahre).

Zum Zeitpunkt der chirurgischen Behandlung befanden sich 30% der an einem ESS erkrankten Patientinnen in der Postmenopause, wohingegen es beim UES 86 % waren. Bei den prämenopausalen ESS- Patientinnen waren es 7 (70%) und bei den UES- Patientinnen handelte es sich um 1 Patientin (14%).

Die Diagnose eines ESS wurde bei 2 Frauen (20 %) als Zufallsbefund während einer Myomentfernung gestellt.

Drei Patientinnen (30 %) der ESS Gruppe und 1 Patientin (14 %) der UES Gruppe befanden sich im FIGO Stadium I, 3 Patientinnen (30 %) der ESS Gruppe und 2 Patientinnen (29 %) der UES Gruppe im Stadium II, 3

Patientinnen (30 %) der ESS Gruppe und 3 Patientinnen (43 %) der UES Gruppe im Stadium III und 1 Patientin in jeder Gruppe befand sich im Stadium IV (Tabelle 6).

Die chirurgische Behandlung setzte sich bei der Mehrzahl der Patientinnen jeder Gruppe aus der totalen abdominalen Hysterektomie oder der vollständigen laparoskopischen Hysterektomie zusammen. Bei einer Patientin mit einem ESS und einer weiteren mit einem UES wurde ein Tumordebulking aufgrund der weit fortgeschrittenen Erkrankung durchgeführt (Tabelle 6).

Die beidseitige Entfernung der Eileiter und Eierstöcke wurde bei 94 % der Patientinnen (16/17) durchgeführt. Alle Patientinnen mit einem ESS und 6 Patientinnen (86 %) mit einem UES unterzogen sich einer beidseitigen Oophorektomie.

Bei 7 Frauen (70 %), die an einem ESS erkrankt waren und bei 6 Frauen (86 %), die an einem UES erkrankt waren, wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt. Von diesen 7 an einem ESS erkrankten Frauen wurde bei 5 Frauen eine pelvine Lymphknotenentfernung durchgeführt und bei 2 Frauen eine pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung. Bei 3 an einem UES erkrankten Patientinnen wurde eine pelvine Lymphknotenentfernung und bei 2 Frauen sowohl eine pelvine als auch eine paraaortale Lymphknotenentfernung vorgenommen (Tabelle 6).

Eine Patientin (10 %), die an einem ESS erkrankt war, hatte positive pelvine Lymphknoten. Zwei Patientinnen (29 %) aus der UES Gruppe hatten positive pelvine Lymphknoten. Es wurde in keiner der beiden Gruppen über einen positiven paraaortalen Lymphknotenbefund berichtet.

6 Patientinnen (60%), die an einem ESS erkrankt waren, erhielten eine adjuvante Therapie, 4 Patientinnen (40%) eine adjuvante endokrine Therapie und 2 Patientinnen (20%) eine adjuvante Strahlentherapie. Die adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und die adjuvante Strahlentherapie wurde bei einer Patientin (14 %) mit dem FIGO Stadium III der UES Gruppe angewandt. Darüber hinaus erhielten 4 Patientinnen (57 %) mit einem UES eine adjuvante Strahlentherapie (Tabelle 6).

Tabelle 5: Immunhistochemische Untersuchungen

Antigene	Anzahl der Patientinnen	Relative Häufigkeit [%]
CD 10 Positivität	(9/11)	53/ 65
Positivität des Progesteron Rezeptors (PR)	(5/8)	29/ 47
positiver Östrogen Rezeptor (ER)	(4/8)	24/ 47
Desmin Positivität	(1/5)	6/ 29
Keratin Positivität	(0/5)	0/ 29
Inhibin Positivität	(0/3)	0/ 18
Mib-1 Positivität	(7/7)	41/ 41
S100 Positivität	(0/3)	0/ 18
Positivität des glattmuskulären Aktins (SMA)	(2/6)	12/ 35
c-kit Positivität	(1/1)	6/ 6
CD 34 Positivität	(0/6)	0/ 35
CD 117 Positivität	(0/3)	0/ 18
Vimentin	(2/3)	12/ 18
CD 45 Positivität	(0/1)	0/ 6
Caldesmon Positivität	(0/2)	0/ 12

Neun Frauen erlitten ein Rezidiv, 5 von Ihnen waren an einem ESS erkrankt und 4 an einem UES. Vier Patientinnen mit einem ESS hatten pelvine Metastasen und 1 Patientin hatte Fernmetastasen in der Lunge. Zwei an einem UES erkrankte Patientinnen hatten sowohl pelvine Metastasen als auch Fernmetastasen (Lunge). Bei 2 weiteren Patientinnen kamen lediglich Fernmetastasen in der Lunge vor.

Insgesamt unterzogen sich 4 Patientinnen (2 Patientinnen mit einem ESS und 2 Patientinnen mit einem UES) aufgrund des Wiederauftretens der Erkrankung einer erneuten Therapie. Zwei Patientinnen mit ESS und 1 Frau mit einem UES erhielten ein Tumordebulking. Bei 1 Patientin mit einem UES wurde aufgrund des Rezidivs Chemotherapie und Strahlentherapie durchgeführt.

Die durchschnittliche Nachbeobachtung belief sich auf 64 Monate (95% CI: 0-131). Das mittlere krankheitsfreie Überleben der Patientinnen mit einem ESS betrug 84 Monate (95% CI: 81- 87) und das mittlere Gesamtüberleben lag bei 233 Monaten (95% CI: 49- 416). Bei den Patientinnen mit UES wurde das mittlere krankheitsfreie Überleben mit 13 Monaten (95% CI: 0-284) und das mittlere Gesamtüberleben mit 18 Monaten (95% CI: 0-37) angegeben. Die Patientinnenkenndaten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Verglichen mit Patientinnen mit ESS und Patientinnen mit UES wurde kein wesentlicher Unterschied im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben ( $p = 0,243$ ) festgestellt. Allerdings wiesen die Patientinnen mit ESS ein wesentlich besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen mit UES auf ( $p = 0,011$ ) (Abbildung 5).

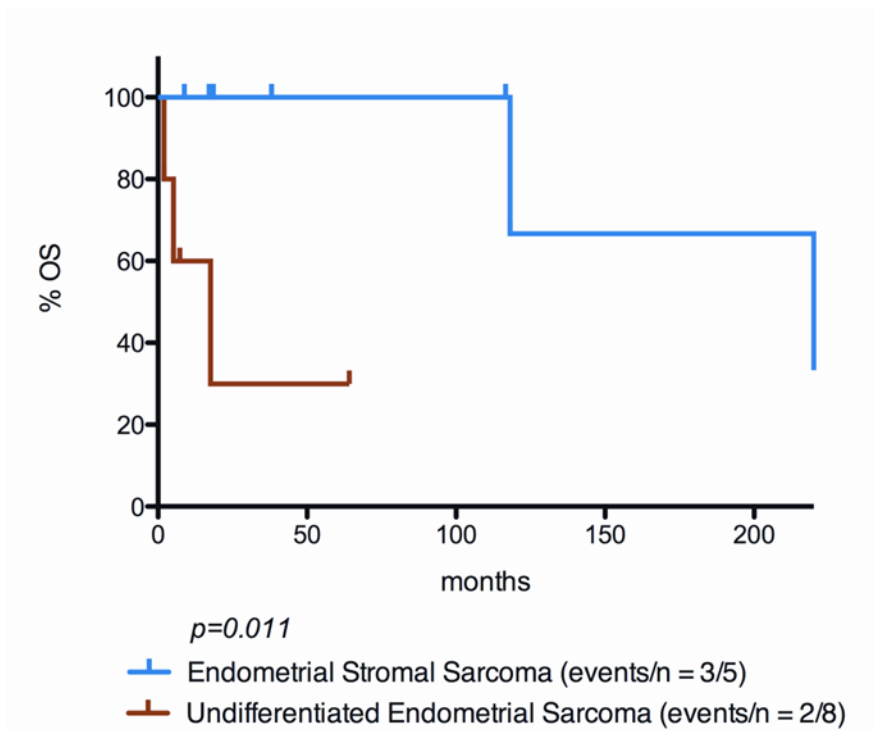


Abbildung 5: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens (OS) von Patientinnen mit ESS gegenüber Patientinnen mit UES [76]

Tabelle 6: Merkmale der Patientinnen mit ESS und Patientinnen mit UES ( $n = 17$ ) [76]

	ESS (n=10)	UES (n=7)
<b>Merkmale</b>	<b>Häufigkeit absolut (relativ [%])</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
<u>Menopausenstatus</u>		
Prämenopausal	7 (70)	1 (14)
Postmenopausal	3 (30)	6 (86)
	<u>Mittelwert, SD</u>	<u>Mittelwert, SD</u>
Diagnosealter [Jahre]	46 (11)	60 (14)
Größe der uterinen Läsion, [cm]	3 (2)	4 (3)

	ESS (n=10)	UES (n=7)
Uterines/zusammengesetztes Präparat, [g]	262 (181)	166 (78)
	<u>Anzahl (%)</u>	<u>Anzahl (%)</u>
<u>Tumor FIGO Stadium</u>		
I	3 (30)	1 (14)
II	3 (30)	2 (29)
III	3 (30)	3 (43)
IV	1 (10)	1 (14)
<u>Chirurgische Therapie</u>		
Totale abdominale Hysterektomie	6 (60)	4 (57)
Totale laparoskopische Hysterektomie	3 (30)	2 (29)
Tumorreduktion (Debulking)	1 (10)	1 (14)
Bilaterale Salpingo-Oophorektomie	10 (100)	6 (86)
<u>Lymphadenektomie</u>	7 (70)	5 (71)
Pelvin	5 (50)	3 (43)
Pelvin/ paraaortal	2 (20)	2 (29)
<u>Adjuvante Therapie</u>		
Adjuvante endokrine Therapie	4 (40)	0
Adjuvante Chemotherapie	0	1 (14)
Adjuvante Strahlentherapie	2 (20)	4 (57)
Kombinierte adjuvante Therapie	0	1 (14)

## 4. Diskussion

CS, LMS, ESS und UES sind seltene und sehr aggressive Subtypen bösartiger uteriner Geschwülste. In der Gesamtzahl machen die uterinen Sarkome jedoch nur etwa 3% aller uterinen Malignome aus [77].

Die Häufigkeit, mit der ein Sarkom in einem Hysterektomie-Präparat identifiziert wird, beträgt 0,13- 0,29% [78].

### CS:

Das CS entsteht vorwiegend bei älteren Frauen, wobei das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 62-67 Jahre beträgt [79]. Auch wurde dies in unserer Studiengruppe bestätigt, da es sich bei 83% um postmenopausale Patientinnen handelte und das Durchschnittsalter der erkrankten Frauen 65 Jahre betrug. 17% unserer Patientinnen befanden sich in der Prämenopause. In der Literatur wird von einem Vorkommen der CS in der Postmenopause von 91% gesprochen [80, 81]. Der menopausale Status der Patientinnen und das Patientinnenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnten unserer Studie zufolge als unabhängige prognostische Faktoren auf das Überleben der CS-Patientinnen dargestellt werden. Das Tumorstadium ist das mitunter wichtigste Prognosekriterium [82].

In Bezug auf die Risikofaktoren, die eine Entstehung eines CS begünstigen, muss auf Fettleibigkeit, Geburtenlosigkeit und die Einnahme von Östrogenen und Tamoxifen aufmerksam gemacht werden [83, 84]. Zudem ist auch eine vorangegangene Bestrahlung des Beckens mit einem erhöhten Risiko in Bezug auf die Entstehung eines CS vergesellschaftet [22].

Die klassische klinische Symptomtrias wie Schmerzen, Blutung und ein sich schnell vergrößernder Uterus konnten auch bei den Patientinnen unserer Studiengruppe nachgewiesen werden.

Dave und Callister et al. konnten zeigen, dass von diesen Symptomen die vaginale Blutung am häufigsten in Erscheinung trat [85, 86]. In der größten Studie, die 300 Patientinnen umfasste, konnten diese sicheren Symptome, wie die postmenopausale Blutung, die pelvinen Schmerzen und Veränderungen im Bereich der Vagina bestätigt werden [27]. Mehr als 10% dieser Patientinnen mit

einem CS hatten bereits Metastasen und 60% hatten ein extrauterines Leiden [87].

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung und der mangelnden evidenzbasierten Erkenntnisse gibt es bis dato keine therapeutische Leitlinie.

Demzufolge besteht in einzelnen Zentren ein Informationsbedarf bezüglich der Bereitstellung retrospektiver Daten hinsichtlich der pathologischen Diagnose, der chirurgischen Verfahren, adjuvanter Behandlungsmaßnahmen und klinischer Ergebnisse. Die vorliegende Studie spiegelt die Erfahrung wider, die in der Behandlung von uterinen Sarkomen (CS, LMS, ESS, UES) in einem Zeitraum von 27 Jahren in unserer Abteilung gemacht wurden.

In unserem Kollektiv wurde bei den CS Patientinnen in der adjuvanten Chemotherapie Doxorubicin angewandt. Die Bewertung der Daten konnte jedoch aufgrund der kleinen Patientinnenzahl nur eingeschränkt erfolgen.

Bei der Behandlung der CS zählen Cisplatin und Ifosfamid zu den aktiven Substanzen, wobei Ifosfamid den derzeit aktivsten Monosubstanzen angehört. Doxorubicin und Etoposid hingegen zeigten eine geringe Wirksamkeit. Bei allen Formen der Uterussarkome ergab sich ein nahezu identisches Behandlungsergebnis in Bezug auf die Anwendung einer Kombinationschemotherapie (Cisplatin und Doxorubicin) oder einer Monotherapie [88].

Die empfohlene Behandlungsmaßnahme bei den uterinen CS ist im Frühstadium der Erkrankung die chirurgische Therapie und im fortgeschrittenen Stadium die Zytoreduktion. Tanner et al. konnten zeigen, dass der Verzicht auf die grundlegende chirurgische Therapie und/oder die unvollständige Zytoreduktion unabhängige prognostische Faktoren im Hinblick auf das Überleben darstellen [38]. Infolge geringer Patientinnenzahlen stand die optimale chirurgische Behandlungsweise der uterinen CS nicht explizit im Fokus jüngster wissenschaftlicher Auswertungen. Nur wenige Patientinnen, die an einem uterinen CS erkrankt waren (41 von 2489 Patientinnen, die 1,6% der Studienpopulation darstellten), waren geeignet, um in die gynäkologisch, onkologische Gruppe (GOG) LAP2 Studie aufgenommen zu werden [89]. Die Autoren zeigten, dass ein umfassendes Staging uteriner Karzinome



laparoskopisch mit geringen Unterschieden bezüglich dem Auftreten von Rezidiven durchgeführt werden konnte [89].

Bei 4 Patientinnen (22%) unserer Studiengruppe, die sich in einem Frühstadium der Erkrankung befanden und bei denen ein laparoskopisches Staging durchgeführt wurde, konnten wir keine Rezidive feststellen. Aufgrund dieser Resultate scheint es sinnvoll, das laparoskopisch chirurgische Staging bei auserwählten CS Patientinnen in Erwägung zu ziehen [9]. Dennoch müssen die Ergebnisse bezüglich des laparoskopischen Stagings uteriner CS im Hinblick auf die geringe Patientinnenzahl und gerechtfertigter künftiger Untersuchungen zurückhaltend gewertet werden.

Vorgias et al. und Fotiou et al. berichteten, dass Lymphknotenmetastasen häufiger bei CS Patientinnen vorkommen, als bei LMS- oder ESS Patientinnen [90, 91].

Infolgedessen unterzog sich die Mehrheit der Patientinnen (83%), die in die gegenwärtige Studie eingeschlossen waren, einer systemischen Lymphonodektomie. Dennoch bleibt die genaue Rolle und das Ausmaß dieses Eingriffs bei CS Patientinnen ein umstrittenes Thema.

Während einige frühere Studien keinen Überlebensvorteil bei CS Patientinnen hinsichtlich einer systemischen Lymphonodektomie zeigten, präsentierten Nemani et al. in der bislang größten retrospektiven Studie die Auswirkungen einer Lymphonodektomie bei Patientinnen mit CS unter Anwendung der Überwachungszeiträume, der Epidemiologie und der Endergebnisse (SEER). Sie berichteten, dass CS Patientinnen, die sich einer Lymphonodektomie unterzogen, ein besseres Gesamtüberleben hatten als solche Patientinnen, die keine Lymphonodektomie erhielten [92, 93].

Der Überlebensvorteil wurde klar dargestellt, ungeachtet dessen, ob die Patientinnen sich einer Lymphonodektomie unterzogen, eine Strahlentherapie erhielten oder nicht [93]. Jedoch war die Anzahl der insgesamt entfernten Lymphknoten (<12 gegenüber ≥12), ungeachtet dessen, ob sie positiv oder negativ waren, von keinem prognostischen Wert hinsichtlich des Gesamtüberlebens und stellte die Auffassung in Frage, dass ein verbessertes Überleben auf dem therapeutischen Wert einer Lymphonodektomie basiert.

Darüber hinaus sind die in dieser Studie präsentierten Daten im Hinblick auf den Informationsgehalt einer adjuvanten Chemotherapie zu vernachlässigen und ermöglichen somit einen potentiellen Störfaktor dieser Datenanalyse zu eliminieren [94].

Demgegenüber fanden Temkin et al. in einer kleineren retrospektiven Studie heraus, dass die Anzahl entfernter Lymphknoten als einziger Risikofaktor im Hinblick auf Rezidive und das Überleben der CS Patientinnen in Beziehung gesetzt werden kann [95]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Lymphonodektomie bei Patientinnen mit uterinen CS unverzichtbar sei, um ein okkultes metastatisches Leiden festzustellen und um möglicherweise den Frauen einen therapeutischen Nutzen zu bieten [95]. In einer kürzlich erschienenen Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Center, wurde von einem neuen Konzept hinsichtlich des chirurgischen Staging der uterinen CS berichtet. Es wurde darauf hingewiesen, dass das progressionsfreie Überleben bei CS Patientinnen, die sich einem Wächterlymphknotenmapping und einer zusätzlichen adjuvanten Therapie unterzogen hatten, ähnlich war wie bei den Frauen, die mit einer systematischen Lymphadenektomie und einer zusätzlichen adjuvanten Therapie behandelt worden waren [94].

Angesichts der geringen und mangelnden Erfahrung hinsichtlich des Wächterlymphknotenmappings bei diesem Krankheitsbild, bedarf es weiterer prospektiver Studien, um die Ergebnisse zu bestätigen und um den Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen mit uterinen CS zu analysieren.

Die durchgeführte adjuvante Therapie bei unserer CS-Studiengruppe bestand aus mehreren Chemotherapien wie auch unterschiedlichen Konzepten der adjuvanten Therapie (ausschließlich Strahlentherapie im Vergleich zu kombinierter Chemo- und Strahlentherapie).

Einerseits können diese Ergebnisse durch die drei Jahrzehnte umfassende Zeitspanne erklärt werden, in der die erfassten Patientinnen behandelt wurden. Andererseits unterstreichen die Ergebnisse auch die andauernde Debatte für die optimale adjuvante Therapie für Frauen mit uterinen CS. Im Allgemeinen wird die multimodale Behandlung empfohlen und kann in allen Krankheitsstadien aufgrund der aggressiven Natur von CS erwogen werden [9].

Zunächst schloss die adjuvante Chemotherapie bei uterinen CS nur einzelne Fälle mit einer breiten Ansprechrate von 7-36% ein, wobei mit Ifosfamid die besten Ergebnisse erzielt wurden [20].

Folglich wurden Kombinationstherapien mit Ifosfamid Studien in Phase II und III hinzugefügt und zeigten einen Überlebensvorteil [9, 20]. Ein neuerlicher Cochrane Rückblick ergab, dass Frauen mit weit fortgeschrittenem uterinen CS, die eine Kombination von Chemotherapie einschließlich Ifosfamid erhielten ein geringeres Todesrisiko und Fortschreiten der Erkrankung hatten als Frauen, die nur Ifosfamid erhielten [96]. Nichtsdestoweniger wird durch das hohe Toxizitätsprofil und die komplexe Verabreichung von Ifosfamid die Suche nach Therapien, die weniger toxisch sind fortgesetzt. Gegenwärtig werden die ausgereiften Ergebnisse der GOG 261 Studie, in der in einer randomisierten Phase III Studie von Paclitaxel und Carboplatin gegenüber Ifosfamid mit Paclitaxel bei CS Patientinnen, die eine erstmalige Chemotherapie erhielten, mit Spannung erwartet.

Zusätzlich wurden einige neue gezielte Therapieverfahren [Aflibercept, AP 23573 (mTOR Inhibitor), Imatinib, Iniparib, Pazobanib, Sorafenib] untersucht, entweder als alleiniges Mittel oder in Kombination mit Chemotherapie für die Behandlung von uterinen CS. Das Ansprechen des Tumors und die erreichten Überlebensraten waren jedoch gering [97-102].

Die meisten Studien nach einer Strahlentherapie bei CS Patientinnen berichten von einer Verbesserung bei der Kontrolle des Beckens [87, 103].

Dennoch scheint es so, dass die Strahlentherapie zu keinem Überlebensvorteil führt [9]. Eine frühere SEER datenbasierte Untersuchung von Wright et al. zeigte, dass eine Strahlentherapie die Todesrate nur bei Patientinnen mit uterinen CS, die keine vorausgegangene Lymphonodektomie bekamen, reduziert; dies hatte jedoch bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten nur eine geringe Auswirkung auf die Überlebensrate [104]. Wie man schon früher festgestellt hatte, ergab sich im Gegensatz zu dieser Studie ein Überlebensvorteil, den man zuvor allein der Lymphadenektomie zuschrieb, aber im Gegensatz dazu keiner bei zusätzlicher Strahlentherapie mit oder ohne Lymphadenektomie [9, 105].

Bei der europäischen Organisation für Erforschung und Behandlung von Krebs wurde in einer gynäkologischen Gruppenstudie (Protokoll 55874) festgestellt, dass Patientinnen mit uterinen Sarkomen der Stadien I und II randomisiert wurden, um sie entweder zu beobachten oder sie einer Beckenbestrahlung zu unterziehen [106].

Die Studie zeigte weder im gesamten Überlebenszeitraum noch im krankheitsfreien Überleben einen Unterschied, aber eine erhöhte lokale Untersuchungsrate bei Patientinnen mit uterinen CS, die eine Strahlentherapie erhielten [106].

Als Schlussfolgerung scheint eine adjuvante Strahlentherapie bei Patientinnen mit uterinen CS die pelvine Rezidivrate zu reduzieren, aber dennoch bleibt ein hoher Anteil von Metastasierung, der gleichzeitig die Notwendigkeit von zusätzlicher systemischer Behandlung aufzeigt [9]. Die wichtigsten begrenzenden Faktoren dieser Studie sind ihr retrospektives Design und die kleine Anzahl von CS Patientinnen, die darin eingeschlossen sind. Jedoch vergrößert die danach folgende Langzeitbeobachtung die Beurteilung klinischer Charakteristika. Zukünftige Studien mit einem größeren Patientinnengut und einem längeren Beobachtungszeitraum, darin eingeschlossen neue prognostische Faktoren, wären wichtig, um die Prognose bei CS Patientinnen vorhersagen zu können und um einen besseren Einblick in die Pathogenese dieser sehr seltenen Erkrankung zu gewinnen. Daneben sollten prospektive Studien zahlreiche Institutionen miteinschließen und die Rolle des Wächterlymphknotens und systematischer Lymphadenektomie ansprechen. Damit verbunden werden sollte das Kriterium der Patientinnenauswahl, zusätzliche Therapiemaßnahmen (Chemotherapie, Strahlentherapie), darin eingeschlossen zielgerichtete Therapiekomponenten sowie eine optimale Reihenfolge der Behandlungsabläufe bei uterinen CS.

Wie auch bei den anderen uterinen Sarkomen, stellt die Operation, die als abdominale Hysterektomie mit Entfernung beider Adnexen durchgeführt werden sollte, den Standardeingriff dar. Auch wenn einige Autoren eine Lymphonodektomie bei allen CS Patientinnen für indiziert halten [79], ist der Nutzen bislang nicht sicher belegt [107, 108]. In unserer CS- Studiengruppe

wurden bei 15 Patientinnen die Lymphknoten entfernt, jedoch konnten wir aufgrund des retrospektiven Designs und der geringen Anzahl an Patientinnen keinen positiven Einfluss auf das Überleben feststellen.

Nemani et al. und Park et al. konnten zeigen, dass eine Lymphonodektomie zu einer signifikanten Erhöhung des Gesamtüberlebens bei CS- Patientinnen führt [93, 109]. In dieser, zu einer der größten retrospektiven Studien zählenden Untersuchung mit 1855 Frauen, die sich im Stadium I-III der CS- Erkrankung befanden, betrug das mediane Überleben mit Lymphonodektomie 54 Monate im Vergleich zu 25 Monaten ohne Eingriff. Daher wird empfohlen, dass sich Patientinnen, die an einem CS erkrankt sind, einer Lymphonodektomie unterziehen sollten [93].

Der Nutzen einer adjuvanten Therapie, in Form einer Radiotherapie, ist nicht nachgewiesen [27, 110]. Bei 8 CS-Patientinnen unserer Studiengruppe wurde sie durchgeführt.

In einer großen Studie mit 300 Patientinnen (53% wurden operiert und bestrahlt) ergab sich durch die adjuvante Radiotherapie eine niedrigere Rate an pelvinen Metastasen im Vergleich zu der alleinig durchgeführten Operation (28 versus 48 Prozent,  $p=0,0002$ ), was über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren gezeigt werden konnte. Jedoch ergab sich durch die adjuvante Radiotherapie kein Unterschied im Hinblick auf das 5- Jahres Gesamtüberleben (27 gegenüber 36 Prozent,  $p= 0,10$ ) [27].

Das Tumorstadium ist der wichtigste prognostische Faktor bei Patientinnen mit einem CS [93]. In einer Studie, die 121 operierte CS- Patientinnen umfasste, wurden nachfolgend 35 (29%) nachbeobachtet, 46 (38%) erhielten Strahlentherapie und 40 Frauen erhielten Chemotherapie (33%). Unabhängig von der Behandlung betrug die jeweilige 5-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate, 59, 22 und 9 Prozent für die Frauen mit Krankheitsstadium I/ II, III, oder IV [111].

Laut Vaida et al. beträgt das mediane Überleben im Stadium I und II 26 und in den Stadien I-IV nur 18 Monate [108]. Die Studie von Nemani et al. verzeichnet in den Stadien I-III 40 Monate [93].

In unserer Studie betrug das mediane krankheitsfreie Überleben 49 Monate und das mittlere Gesamtüberleben lag bei 50 Monaten.

Unsere Ergebnisse stimmen mit früher veröffentlichten Studien überein, in denen von 5-Jahres-Überlebensraten für uterine CS von 33-39% berichtet wurde [9]. In unserer Fallserie ist das Gesamtüberleben unbedeutend länger im Vergleich zu dem krankheitsfreien Überleben. Ein möglicher Grund für dieses ziemlich paradoxe Ergebnis ist die Tatsache, dass zwei Patientinnen innerhalb von zwei Monaten nach der Erstdiagnose des uterinen CS verstarben; folglich verstarben diese Frauen aufgrund ihrer Ersterkrankung und nicht in Folge eines Rezidivs.

Die Tiefe der Myometriuminvasion, die Lymphgefäßinvasion, das Alter, ein spätes Einsetzen der Menopause, lediger Familienstand und das Vorkommen von Überresten der Erkrankung werden mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht [112-115].

Bei einem CS können erhöhte Werte von CA 125, CA 15-3, CEA und CA 19-9 vorkommen. Ein hoher CA-125-Wert ist häufig schon bei der Erstdiagnose nachweisbar und deutet meist auf ein fortgeschrittenes Leiden der Patientin hin [24].

Präoperative Patientinnen, die ein erhöhtes CA-125 aufwiesen, hatten einem Bericht zufolge postoperativ eine schlechte Prognose. In dieser Studie, in der 54 Patientinnen eingeschlossen waren, war ein erhöhtes postoperatives CA-125 ebenfalls mit einem erhöhten Sterberisiko vergesellschaftet [37].

Bei unseren Patientinnen, die an einem LMS erkrankten, fanden sich erhöhte Werte von CA-125, CEA und CA 15-3, wobei jedoch hierdurch kein therapeutischer Vorteil im Hinblick auf die Überlebenschancen dargestellt werden konnte.

Bei den Frauen, bei denen ein großer klinischer Verdacht auf ein uterines Sarkom besteht (großes uterines Volumen, Blutung und/ oder Schmerzen), sollten Probeentnahmen der Gebärmutter Schleimhaut durchgeführt werden. Handelt es sich um eine negative Probeentnahme, kann dennoch das uterine CS nicht ausgeschlossen werden und es bedarf weiterer Untersuchungen und Diagnosestellungen.

LMS:

Das Vorkommen der LMS liegt mit zunehmendem Alter nach Literaturangaben bei 58% [80, 81].

Im Fall unserer 32 LMS Patientinnen erhielten 8 eine adjuvante Chemotherapie. Als Substanz wurde Doxorubicin, Doxorubicin mit Ifosfamid, nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin mit Carboplatin und Epirubicin zusammen mit Ifosfamid angewandt.

Nach dem Kenntnisstand vom November 2013, berichtete das DKSM, dass etwa 50% der LMS primär als Leiomyome operiert wurden. Durch diese „fehlerhafte“ Operationsindikation kommt es bei mehr als einem Drittel der Tumore zu einer Morcellierung, die infolgedessen bereits nach einer Woche Tumorimplantationen im kleinen Becken zur Folge haben kann. Desweiteren ist durch die Uterus- bzw. Tumorverletzung eine Verschlechterung des progressionsfreien Intervalls anzunehmen [116-118].

Aufgrund der raschen hämatogenen Metastasierung bestehen in bis zu 50% der Fälle schon bei der Erstdiagnose Fernmetastasen [35, 119].

Bei den LMS Patientinnen unserer Studiengruppe wiesen 13% schon Fernmetastasen auf.

Bei den LMS Patientinnen war die pelvine Massenzunahme das am häufigsten vorkommende Kennzeichen, gefolgt von abdominalen Schmerzen, anomalen Blutungen und letztlich auftretenden Schmerzen in Kombination mit einer abnormen Blutung.

In der Literatur finden sich Angaben, bei denen prämenopausale LMS Patientinnen ein signifikant besseres 5-Jahres Überleben aufwiesen als postmenopausale Patientinnen [82].

Der Menopausenstatus und das Patientinnenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind in mehreren Studien als unabhängiger prognostischer Faktor in Bezug auf das Überleben der Frauen, die an einem uterinen LMS erkrankten, dargestellt worden [120-122]. Die Inzidenz für ein LMS liegt schätzungsweise bei 0,67 pro 100.000 Frauen pro Jahr, mit einem Altersmedian zwischen 50 und 55 Jahren [123, 124].

Postmenopausale Patientinnen mit einem uterinen LMS haben im Vergleich zu prämenopausalen Patientinnen mit einem LMS eine schlechtere Prognose [125, 126]. Unsere Ergebnisse entsprachen jedoch den Auswertungen von Barter et al. und Mayerhofer et al., die keinen signifikanten Einfluss des menopausalen Status auf das Überleben der Patientinnen mit uterinen LMS feststellen konnten [127, 128].

Das Tumorstadium stellt den wichtigsten prognostischen Faktor dar und verdeutlicht somit den Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit einem weit vorangeschrittenen Tumorleiden oder einem Rezidiv, das nur noch palliativ therapiert werden kann. Es wurde berichtet, dass bei jüngeren Frauen mit uterinen LMS ein höheres Gesamtüberleben gezeigt werden konnte [10, 56, 120, 129, 130].

Im Gegensatz dazu ergab sich bei unserem Patientinnengut in Übereinstimmung mit früheren veröffentlichten Daten kein bedeutender Einfluss des Alters (< 50 Jahre gegenüber  $\geq$  50 Jahre) auf das Überleben [126, 128]. Die 5-Jahres Überlebensraten der uterinen LMS schwankten bei allen Krankheitsstadien zwischen 4% und 75%.

Kapp et al. deuteten diese große Spannweite als Ergebnis vieler Faktoren: kleine Gruppengrößen, Nichtbenutzen standardisierter histopathologischer Maßstäbe, unterschiedliche Verhältnisse von Patientinnen in frühen oder fortgeschrittenen Stadien und die Einbeziehung von Frauen mit unterschiedlichen Behandlungsmethoden [10]. Übereinstimmend mit zahlreichen anderen Studien, stellten wir eine 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von 30% fest: Hannigan et al. beobachteten eine 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von 29%, Blom et al. berichteten von einer 33 prozentigen 5-Jahres Gesamtüberlebensrate und Loizzi et al. stellten eine 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von 32% fest [126, 131, 132].

Im Gegensatz zu der Mehrzahl der an Patientinnen mit uterinen Sarkomen durchgeführten Studien, in welchen das Tumorstadium der Frauen in engen Zusammenhang mit der Prognose gebracht wurde, konnten wir keinerlei Zusammenhang zwischen dieser Variablen und dem Überleben feststellen [14, 133, 134]. Eine mögliche Erklärung für diesen Widerspruch zu früher



veröffentlichten Ergebnissen, könnte an der in unserer Studie geringen Fallzahl der Patientinnen liegen.

Ein weiterer Streitpunkt bezüglich der prognostischen Wertschätzung bei Patientinnen mit uterinen Sarkomen stellt die Zellteilungsrate dar. In Übereinstimmung mit einigen anderen Studien konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Zellteilungsrate, dem krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben feststellen [132, 135].

Im Gegensatz dazu gibt es andere Studien, die zumindest eine bedeutende Verbindung zwischen der Zellteilungsrate und dem Überleben bei Teilgruppen der Patientinnen mit uterinen LMS fanden [125, 127, 136].

Die Operation stellt das wichtigste Behandlungselement bei Patientinnen mit uterinen LMS dar. Das Unterlassen der anfänglichen Operation und/ oder einer unvollständigen Zellverkleinerung konnten als unabhängige prognostische Faktoren im Hinblick auf das Überleben gezeigt werden [134]. Kapp et al. empfiehlt eine totale Gebärmutterentfernung mit beidseitiger Entfernung der Eierstöcke und der Eileiter sowie eine zusätzliche Lymphknotenausräumung als Standardtherapie bei Patientinnen mit operablen uterinen LMS [10].

Die Beweislage bezüglich der beidseitigen Entfernung der Eierstöcke und der Eileiter als auch der Lymphknotenentfernung bei uterinen LMS ist umstritten.

Acht- von 10 prämenopausalen Patientinnen aus unserer Gruppe unterzogen sich bei der Erstoperation einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie. Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Thematik, ob eine Erhaltung der Eierstöcke und der Eileiter bei Frauen vor den Wechseljahren mit uterinen LMS sinnvoll sei und stellten fest, dass sich eine Erhaltung nicht nachteilig auf den Behandlungserfolg auswirkte [125, 137, 138].

Eine beidseitige Adnexektomie ist sowohl bei prä- als auch postmenopausalen Patientinnen indiziert, da die Ovarien als häufige Lokalisation von Metastasen gelten. In der Literatur finden sich Angaben von 30% [139]. Durch die Entfernung der Adnexen ergeben sich durch die fehlende Hormonproduktion Erscheinungen, die denen in den Wechseljahren entsprechen. Auch sind depressive Episoden und eine Änderung des Libidoverhaltens bekannt.

Giuntoli et al. fanden jedoch heraus, dass es einen bedeutenden Zusammenhang zwischen der Erhaltung der Eileiter und der Eierstöcke und einem damit verbesserten Überleben bei 208 Patientinnen mit uterinen LMS gab [56].

Eine Studie mit 1396 an einem LMS erkrankten Patientinnen konnte keine Beeinflussung der Prognose durch eine Adnexektomie aufzeigen [10]. Desweiteren wurde dargestellt, dass bei prämenopausalen Patientinnen, die an einem nicht hormonsensitiven LMS erkrankt waren, das onkologische Ergebnis durch Erhaltung der Adnexen nicht gefährdet wurde.

Die Bedeutung der Lymphknotenausräumung bei Patientinnen mit uterinen LMS ist ebenso unklar, da die Literatur über Lymphknotenmetastasen, die in Verbindung mit LMS gebracht werden, begrenzt ist und hauptsächlich auf kleinen, retrospektiven Fallstudien basiert.

In Übereinstimmung mit unserer Studiengruppe, wird das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit uterinen LMS in zahlreichen anderen Studien als niedrig beschrieben und schwankt zwischen 7 und 9% [10, 107, 140]. Desweiteren wird ein Befall der Lymphknoten bei Patientinnen mit uterinen LMS oft mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium oder mit einer makroskopisch sichtbaren Vergrößerung der Lymphknoten in einem frühen Krankheitsstadium in Verbindung gebracht.

In einer Reihe von 1396 Patientinnen stellte die Lymphknotenentfernung in Bezug auf das Überleben keinen unabhängigen prognostischen Faktor dar [10]. Demzufolge sollte die Lymphknotenentfernung bei uterinen LMS für Patientinnen mit klinisch verdächtigen Lymphknoten vorbehalten bleiben [140].

In unserer Studie bekamen 19 von 32 Frauen mit uterinen LMS ein Rezidiv. In Einklang mit anderen Studien handelte es sich bei der Mehrzahl der Rezidive um eine Metastasierung außerhalb des Beckens [68, 127, 137].

Die Anwendung einer adjuvanten Therapie, die darauf abzielt, die Entstehungsrate lokaler und entfernter Rezidive zu verringern, könnte bei Patientinnen mit uterinen LMS eine Möglichkeit darstellen, jedoch sind die Erkenntnisse in der Anwendung bei uterinen LMS beschränkt [134].

In Übereinstimmung mit früheren Berichten konnten wir keinen signifikanten Unterschied bei dem krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben der Frauen finden, die eine adjuvante Therapie erhielten und denjenigen, die keine erhielten [78, 137, 141].

Die adjuvante Strahlentherapie scheint in Bezug auf das Überleben bei LMS keinen Vorteil mit sich zu bringen, obgleich sie die lokale Rezidivrate bei Frauen mit dem FIGO- Stadium II-IV verringern könnte [124, 142].

Anhand einer retrospektiven Studie konnte ein Vorteil in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben der Frauen gezeigt werden, die eine adjuvante Chemotherapie aufgrund ihres LMS erhielten [123].

Wesentliche Einschränkungen dieser Studie waren ihr retrospektives Design und die geringe Anzahl an Patientinnen mit uterinen Sarkomen. Jedoch verbessern die langen Nachbeobachtungszeiten zunehmend die Einschätzung der für diese Krankheit kennzeichnenden klinischen Merkmale.

#### ESS und UES:

Die Entstehung der ESS wird durch eine länger dauernde Hormonersatztherapie (HRT) begünstigt, da diese Neoplasien über Östrogen- und Progesteronrezeptoren verfügen [143]. Als gesicherte weitere Risikofaktoren gelten ein höheres Lebensalter, eine Tamoxifen Therapie [6, 7, 144, 145], bestimmte seltene genetische Dispositionen und eine anamnestische Radiatio des Beckens.

Die 5- Jahres Überlebensrate für Patientinnen mit ESS schwanken in der Literatur zwischen 84-98% im Stadium I der Erkrankung und zwischen 62-66% im Stadium II, III und IV [146-149].

Im Gegensatz dazu konnten wir eine 5-Jahres Überlebensrate von nur 50% bei Patientinnen mit einem ESS feststellen. Eine mögliche Erklärung für diese Abweichung zu früher veröffentlichten Daten könnte die kleine Stichprobengröße unserer Studie sein, sowie die Einbeziehung eines hohen Anteils von ESS Patientinnen mit weit fortgeschrittener Erkrankung. Darüber hinaus erschwert die Nichtnutzung standardisierter histopathologischer Kriterien in einigen Studien und die Einbeziehung von Patientinnen mit unterschiedlichen

Behandlungsmethoden einen Überlebensvergleich zwischen den verschiedenen Kohortenstudien der Patientinnen mit ESS.

Die 5- Jahres Überlebensrate von 20% der Patientinnen mit UES entspricht zahlreichen anderen Studien, die von 5- Jahres Überlebensraten zwischen 25-55% berichteten [79, 150].

Es ist bekannt, dass sich UES durch ein besonders aggressives biologisches Verhalten auszeichnen, seitdem nahezu in allen Fallstudien auf die Überlebensdaten hingewiesen wurde [69, 72].

Die Operation stellt ebenso wie beim CS und dem LMS das wichtigste Behandlungselement bei Patientinnen mit ESS und UES dar. Als Goldstandard gilt für die betroffenen Patientinnen die totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie.

Auch wenn die chirurgische Totaloperation (bilaterale Adnexektomie) einen logischen Eingriff bei hormon-sensitiven Erkrankungen darstellt, bleibt der klinische Nutzen unbewiesen [69]. Dennoch unterzogen sich alle prämenopausalen Patientinnen unserer Studie bei der ersten Operation einer beidseitigen Entfernung der Adnexen. Somit bedarf dieses Thema aufgrund der unerwünschten Nebenwirkungen, die mit der beidseitigen Adnexektomie bei prämenopausalen Patientinnen in Zusammenhang gebracht werden, einer kritischen Überprüfung.

Einerseits hat eine kürzlich erschienene retrospektive Studie bei 114 Patientinnen mit ESS gezeigt, dass die Erhaltung der Adnexen als unabhängiger Indikator für ein schlechteres rezidivfreies Überleben angesehen werden kann [151]. Andererseits wiesen verschiedene kleine und große nicht-randomisierte Studien, die auf die Frage der Erhaltung der Adnexen bei prämenopausalen Patientinnen mit ESS eingingen, darauf hin, dass die Erhaltung der Eileiter und der Eierstöcke das Ergebnis nicht negativ beeinflusst [59, 152-155].

In einer Studie mit 22 an einem ESS erkrankten Patientinnen, wurde die Einnahme von Östrogen als Folgetherapie in Bezug auf das klinische Ergebnis untersucht. Dabei zeigte sich, dass 4 von 5 Frauen (80%) ein Rezidiv entwickelten. Somit scheint eine Östrogensersatztherapie einen negativen Effekt

bei der Behandlung von ESS Patientinnen zu haben [152]. Um diese Auswirkung bestätigen zu können, bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen mit größeren Fallzahlen.

Amant et al. wiesen darauf hin, dass eine Hysterektomie ohne Adnexektomie eine geeignete Behandlung bei unter 35-jährigen Frauen mit kleinen Tumoren (< 2-3 cm) darstellen kann [69]. Bei jungen Patientinnen, die sich im Anfangsstadium eines ESS befinden, sollte demnach hinsichtlich der Adnexektomie individuell therapiert werden.

Bisher ist noch unklar, welche Rolle die Lymphonodektomie bei Patientinnen mit ESS und UES spielt. Ungeachtet dessen hat sich ein großer Teil der Patientinnen, die in die aktuelle Studie miteinbezogen wurden, einer pelvinen und/ oder paraaortalen Lymphadenektomie unterzogen. Der beobachtete Anteil positiver Lymphknoten bei Patientinnen beider Gruppen (10% in der ESS Gruppe und 14 % in der UES Gruppe) stand im Einklang mit anderen Studien. Die höchste Rate an Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit ESS betrug 45%, wohingegen die 2 größten Studien, die 1214 Patientinnen umfassten, bezüglich positiver Lymphknoten von Zahlen zwischen 7% und 10% der Patientinnen berichteten [60, 61, 148, 156, 157].

In beiden Studien wurde gezeigt, dass ein positiver Lymphknotenbefund als unabhängiger Indikator für ein schlechteres Überleben angesehen werden kann [61, 148]. Bezugnehmend auf die Studie von Shah et al., konnte nachgewiesen werden, dass weder Lymphknotenmetastasen noch der Erhalt der Ovarien bei Patientinnen mit einem ESS das Gesamtüberleben zu beeinflussen vermag [61, 148].

Goff et al. berichteten in einer Studie mit LMS und ESS Patientinnen, dass Lymphknotenmetastasen nur im Zusammenhang mit einem extrauterinen Leiden auftraten und dass in all diesen Fällen von einem schnellen Voranschreiten des Sarkoms und somit einem fortgeschrittenen Stadium auszugehen war. Bei Frauen, die keine extrauterine Krankheit aufwiesen, waren keine Lymphknotenmetastasen vorhanden. Kenntnisse bezüglich des Lymphknotenstatus scheinen einen minimalen Einfluss hinsichtlich der

klinischen Behandlung und prognostischen Einschätzung von Patientinnen mit einem LMS und ESS zu haben [68].

Somit sollte eine Lymphadenektomie bei fortgeschrittenem Tumorstadium, beziehungsweise makroskopisch auffälligen Lymphknoten durchgeführt werden [69]. Bei unseren Patientinnen entwickelte ein großer Teil der Frauen ein Rezidiv, sowohl von der ESS als auch der UES Gruppe. Die Mehrzahl der Rezidive betraf, in Übereinstimmung mit anderen Studien, bei ESS das Becken/Abdomen [117, 146, 155].

Bei Patientinnen mit ESS sollten sekundäre und tertiäre Debulking Verfahren, welche die Resektion von Fernmetastasen beinhalten, in Betracht gezogen werden [69].

Es wurde darauf hingewiesen, dass einige der pelvinen und abdominalen Rezidive von einem unbeabsichtigten Zerstückeln des Tumors während der ersten Operation entstehen können [72]. Bei 2 Patientinnen unserer Studiengruppe, bei denen zunächst ein Myom angenommen wurde, wurde der Tumor morcelliert. Eine Patientin entwickelte daraufhin ein rezidivierendes ESS. Das DKSM berichtete nach dem Kenntnisstand vom November 2013 davon, dass etwa 71% der ESS primär als Leiomyome operiert wurden. Durch diese „fehlerhafte“ Operationsindikation kommt es bei mehr als einem Drittel der Tumore zu einer Morcellierung (UES 12%), die infolgedessen bereits nach einer Woche Tumorimplantationen im kleinen Becken zur Folge haben kann. Desweiteren ist durch die Uterus- bzw. Tumorverletzung eine Verschlechterung des progressionsfreien Intervalls anzunehmen [116-118].

Im Fall der ESS Patientinnen unserer Studiengruppe, hatten 10% bereits Fernmetastasen, bei den UES Patientinnen waren es 14%.

Park et al. zeigten, dass bei Patientinnen mit einem frühen ESS des Uterus, eine versehentliche Zerteilung des Tumors während der Operation mit einer erheblich höheren Rezidivrate im Bauch- und Beckenbereich und einer erheblich niedrigeren Rate in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben in Verbindung gebracht wird [81]. Die meisten Patientinnen, die nach dem ersten operativen Eingriff ein Rezidiv im Bauch- und Beckenbereich entwickelten, zeigten nach der zweiten Operation mit anschließender systemischer und/ oder

Strahlentherapie kein erhöhtes Gesamtüberleben [81]. Die Operateure sollten dennoch jede Anstrengung unternehmen, um ein unbeabsichtigtes Zerschneiden des Tumors während der Operation bei Patientinnen mit ESS zu vermeiden.

Um lokale und entfernte Rezidive zu vermeiden oder zu verringern, wäre die Anwendung einer adjuvanten Therapie eine Möglichkeit bei Patientinnen mit ESS und UES. Dennoch konnte bisher bei Patientinnen mit ESS nur vereinzelt ein positiver Effekt nachgewiesen werden; bei Patientinnen mit UES ist der positive Effekt einer adjuvanten Therapie noch nicht bestätigt [69, 70, 72]. Von den 7 UES Patientinnen unserer Studiengruppe erhielt 1 Frau eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin.

Amant et al. konnten bereits zeigen, dass bei einer adjuvanten Hormonbehandlung die Anzahl an Rezidiven bei Patientinnen mit ESS reduziert wurde [153]. Patientinnen mit metastasierenden oder rezidivierenden ESS könnten auch Kandidaten für eine Hormonbehandlung sein. In kleinen Studien wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Medroxyprogesteron, Megestrol und Aromatasehemmern, sowohl adjuvant als auch palliativ angewandt, einen Vorteil mit sich bringen kann [77, 152, 153]. Dennoch sind die zur Verfügung stehenden Daten nicht in der Lage, Entscheidungen bezüglich der Behandlungsdauer zu liefern. Die Einflüsse des menopausalen Status sind unbekannt [69].

Da es sich bei den ESS typischerweise um hormon-sensitive Tumore mit einem indolenten Wachstum handelt, sind die Progesteron- und Östrogenrezeptoren wichtige Angriffspunkte in der Hormontherapie bei fortgeschrittenen oder rezidivierenden ESS [133].

Bei Patientinnen mit einem ESS, bei denen ein Fortschreiten der Erkrankung nach der Hormonbehandlung zu beobachten war, könnte nach Amant und Rauh-Hain et al. eine Chemotherapie mit Ifosfamid oder Doxorubicin angezeigt sein [69, 72]. Darüber hinaus könnte eine Chemotherapie auch bei Patientinnen mit einem UES indiziert sein [70, 72]. Jedoch ist bislang der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei ESS nicht mit validen Daten belegbar und auch in der Literatur finden sich widersprüchliche Ergebnisse. Es wurde von einem

möglichen Effekt hinsichtlich einer Senkung von Fernmetastasen, jedoch ohne signifikanten nachweisbaren Überlebensvorteil berichtet [158, 159]. In unserer Studie erhielten 4 ESS Patientinnen eine adjuvante endokrine Therapie. Eine Patientin, die an einem UES erkrankt war und sich im FIGO Stadium III befand, erhielt eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und eine adjuvante Strahlentherapie.

Bezüglich der Strahlentherapie konnten bislang keine prospektiven und randomisierten Studien einen Überlebensvorteil bei Patientinnen mit ESS aufzeigen [72].



## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Erfahrungen bezüglich der klinischen Charakteristika, des operativen Managements, der pathologischen Diagnosen, der adjuvanten Therapien und der klinischen Ergebnisse in der Behandlung der uterinen Sarkome dargestellt. Diese retrospektive Studie wurde bei Patientinnen in der Zeit vom 01.01.1983 bis zum 31.01.2010 am Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt, die aufgrund eines histologisch gesicherten uterinen CS, LMS, ESS oder UES behandelt wurden.

Die Studiengruppe umfasste bei den CS 18 Patientinnen, bei den LMS waren es 32 Frauen, bei den ESS 10 Frauen und bei den UES 7 Frauen.

In der CS Gruppe erhielten 12 Frauen (67%) eine totale abdominale Hysterektomie, 4 (22%) eine totale laparoskopische Hysterektomie und bei 2 Patientinnen (11%) wurde ein Tumordebulking durchgeführt. Es erfolgte bei 17 Frauen (94%) eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO). Die Lymphonodektomie wurde bei 15 Frauen (83%) angewandt, wobei 6 von ihnen (33%) eine pelvine Lymphonodektomie und 9 (50%) eine pelvine/paraaortale Lymphonodektomie erhielten. Adjuvante Therapiemaßnahmen wurden bei 17 Frauen (94%) durchgeführt, von denen 2 (11%) eine adjuvante Chemotherapie, 8 (44%) eine adjuvante Strahlentherapie und 7 (39%) eine kombinierte adjuvante Therapie erhielten. Das mediane DFS betrug 49 Monate (95% CI: 0-157) und das mediane OS betrug 50 Monate (95% CI: 0-108). Die 5-Jahres Überlebensrate betrug 40%.

Bei den LMS Patientinnen erhielten 28 (88%) eine totale abdominale Hysterektomie und 4 Frauen (12%) eine totale laparoskopische Hysterektomie. Bei 27 Patientinnen (84%) wurde eine BSO durchgeführt. Die Lymphknoten wurden bei 17 Frauen (53%) untersucht. Zwölf Frauen unterzogen sich einer pelvinen Lymphonodektomie und 5 Patientinnen einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie. Ein positiver Lymphknoten zeigte sich bei 1 Patientin. Siebzehn Frauen (53%) bekamen eine adjuvante Therapie, von

denen die Mehrzahl (25%) eine adjuvante Chemotherapie, 14% eine adjuvante Strahlentherapie und 13% eine kombinierte adjuvante Therapie bekamen. Das mediane follow-up für das DFS betrug 36 Monate und das mediane DFS lag bei 27 Monaten für alle Patientinnen. Das mediane follow-up für das OS lag bei 51 Monaten und das mediane OS lag bei 28 Monaten für unsere Studiengruppe. Die 5-Jahres Überlebensrate lag bei 30%. Es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das DFS ( $p = 0,76$ ) und das OS ( $p = 0,51$ ) zwischen den Patientinnen festgestellt werden, die eine adjuvante Therapie erhielten und denen, die keine bekamen.

Die totale abdominale Hysterektomie wurde bei 6 Patientinnen (60%) der ESS-Gruppe und bei 4 Patientinnen (57%) der UES-Gruppe durchgeführt. Die totale laparoskopische Hysterektomie wurde bei 3 Frauen (30%) der ESS-Gruppe und bei 2 (29%) der UES-Gruppe durchgeführt. Jeweils 1 Patientin (10%) der ESS-Gruppe und 1 Patientin (14%) der UES-Gruppe unterzog sich einem Tumordebulking. Alle Patientinnen (100%) der ESS-Gruppe und 6 Frauen (86%) der UES-Gruppe unterzogen sich einer BSO. Bei 7 Patientinnen (70%) der ESS-Gruppe und bei 5 Patientinnen (71%) der UES-Gruppe wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt. Das mediane DFS lag bei 84 Monaten (95% CI: 81-87) und das mediane OS lag bei 233 (95% CI: 49-416) für Patientinnen mit einem ESS; das mediane DFS lag bei 13 Monaten (95% CI: 0-284) und das mediane OS lag bei 18 (95% CI: 0-37) für Patientinnen mit einem UES. Es gab keinen bedeutsamen Unterschied im DFS ( $p = 0,243$ ) zwischen Frauen mit einem ESS und Frauen mit einem UES. Jedoch hatten die ESS-Patientinnen ein signifikant besseres OS im Vergleich zu den UES-Patientinnen ( $p = 0,011$ ). Uterine CS sind seltene und sehr aggressive Arten uteriner Geschwülste. Die anfänglich empfohlene Behandlungsweise für Patientinnen, die sich im Frühstadium der Erkrankung befinden, stellt die operative Therapie dar, die als Hysterektomie mit beidseitiger Salpingo-Oophorektomie und systemischer Lymphadenektomie bezeichnet wird.

Wird das CS erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, sollte die zytoreduktive Chirurgie mit einer vollständigen makroskopischen Resektion in Erwägung gezogen werden. Hinsichtlich der adjuvanten Therapie wird eine

Kombinationschemotherapie mit oder ohne zusätzliche Bestrahlung empfohlen und kann in jedem Stadium der Erkrankung bezüglich der Aggressivität in Betracht gezogen werden.

Die uterinen LMS verkörpern sehr seltene und aggressive uterine Tumore, die ein hohes Rezidiv- und ein gesteigertes Metastasierungspotential besitzen. Auch bei dieser Tumorart stellt die operative Therapie, bestehend aus einer kompletten Hysterektomie mit oder ohne bilaterale Salpingo-Oophorektomie, das wichtigste Behandlungselement dar. Die Lymphonodektomie sollte für Patientinnen mit klinisch auffälligen Lymphknoten vorbehalten bleiben. LMS-Patientinnen, die ein erhöhtes Risiko für lokale Rezidive besitzen, könnten von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren. Jedoch wird der standardmäßige Gebrauch einer adjuvanten Chemotherapie außerhalb klinischer Studien nicht befürwortet.

ESS und UES sind ebenso sehr selten vorkommende uterine Geschwülste. Auch bei dieser Entität besteht die operative Therapie aus der vollständigen Hysterektomie mit oder ohne bilaterale Salpingo-Oophorektomie.

Prospektive Untersuchungen mit größeren Kontrollgruppen, die neue prognostische Faktoren miteinschließen, wären wichtig, um die Prognose der Patientinnen mit uterinen Sarkomen vorhersagen zu können und um in einer besseren Weise einen Einblick in die Krankheitsentstehung dieser seltenen Erkrankungsgruppe zu bekommen. Zusätzlich sollten künftige prospektive Studien die Rolle der operativen und adjuvanten Therapie, die Auswahlkriterien der Patientinnen und optimale Behandlungsmethoden in der adjuvanten und palliativen Therapie bei uterinen Sarkomen ansprechen.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Köhler G, Evert M. Uterine Sarkome und Mischtumoren. Berlin, New York: de Gruyter; 2009.
- [2] Nam J-H, Park J-Y. Update on treatment of uterine sarcoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:36-42.
- [3] Tavassoli F. A. DP. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: WHO, editor. Lyon: IARC Press; 2003.
- [4] Baltzer J. MH-G, Bahnsen J. . Praxis der gynäkologischen Onkologie-Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In: J. B, editor. Stuttgart2000. p. 263-9.
- [5] Köhler G. EM, Zygmunt M. Uterine Sarkome-ein kritisches Update. *Journal Onkologie* 2012;6.
- [6] Arenas M, Rovirosa, A., Hernández, V., Ordi, J., Jorcano, S., Mellado, B., Biete, A. Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen2006.
- [7] Moinfar F. AM, Tavassoli FA. Uterine sarcomas. *Pathology* 2007;39:55-71.
- [8] Köhler G. EM, Zygmunt M. Diagnostik und Differentialdiagnose der uterinen Sarkome und Mischtumore. *Frauenarzt* 2010;51:749.
- [9] Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol* 2015;137:581-8.
- [10] Kapp D. S. SJY, Chan J. K. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008;112:820-30.
- [11] Inthasorn P, Carte J., Valmadr S., Beale P., Russell P., Dalrymple C., . Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Müllerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:348-53.
- [12] Mourton S. M. XGB, Leiserowitz G. S. Survival of patients with uterine carcinosarcoma: Analysis of risk factors. *Gynecol Oncol* 2008;108:32-3.
- [13] Yamada S. D. BRA, Brewster W. R., Anton D., Kohler M. F., Monk B. J. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000;88:2782-6.
- [14] Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, Jacks LM, Zhou Q, Abu-Rustum NR, et al. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics

- and american joint committee on cancer staging systems. *J Clin Oncol* 2009;27:2066-72.
- [15] Dudenhausen J. W. SHPG, Bastert G. *Frauenheilkunde und Geburtshilfe* 2003.
- [16] Memarzadeh S. BJ. Uterine sarcoma: Classification, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*; 2014.
- [17] Hanker L. C. KM. Seltene gynäkologische Tumoren. *Der Onkologe* 2009;3.
- [18] Pradhan TS, Stevens EE, Ablavsky M, Salame G, Lee YC, Abulafia O. FIGO staging for carcinosarcoma: can the revised staging system predict overall survival? *Gynecol Oncol* 2011;123:221-4.
- [19] Moinfar F, Azodi, M., Tavassoli, F. A. Uterine sarcomas. *Pathology* 39 2007:55-71.
- [20] Artioli G, Wabersich J, Ludwig K, Gardiman MP, Borgato L, Garbin F. Rare uterine cancer: carcinosarcomas. Review from histology to treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:98-104.
- [21] Erickson BK, Doo DW, Zhang B, Huh WK, Leath CA, 3rd. Black race independently predicts worse survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2014;133:238-41.
- [22] Varela-Duran J. NLE, Prem K. A., Dehner L. P. Postirradiation mixed müllerian tumors of the uterus: a comparative clinicopathologic study. *Cancer* 45 1980:1625-31.
- [23] T. L. Funktionelle Morphologie und Pathologie des Myometriums 2001.
- [24] Ozguroglu M. BA, Ilvan S., Turna H., Atalay B., Mandel N., Sahinler I. Determining predominating histologic component in malignant mixed müllerian tumors: is it worth it? *Int J Gynecol Cancer* 2008:809-12.
- [25] Booth C. ZCM, McBroom J., Maxwell G. L. Retroperitoneal müllerian carcinosarcoma associated with endometriosis: a case report 2004.
- [26] Leng J. LJ, Guo L., Li H., Liu Z. Carcinosarcoma arising from atypical endometriosis in a cesarean section scar. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:432-5.
- [27] Callister M RL, Jhingran A, et al. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:786.
- [28] Ramondetta L. M. BTW, Jhingran A., Schmandt R., Bevers M. W., Wolf J. K., Levenback C. F., Broaddus R. A phase II trial of cisplatin, ifosfamide, and mesna in patients with advanced or recurrent uterine malignant mixed müllerian tumors with evaluation of potential molecular targets. *Gynecol Oncol* 2003:529-36.
- [29] Amant F. DIRM, Dorfling C. M., van der Walt L., Dreyer G., Dreyer L., Vergote I., Lindeque B. G., Van Rensburg E. J. PTEN mutations in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2002:165-699.

- [30] Nucci M. R. QBJ. Uterine mesenchymal tumors. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006.
- [31] Silverberg S. G. MFJ, Blessing J. Fetter B., Askin F. B., Liao S. Y., Miller A. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990:1-19.
- [32] Sreenan J. J. HWR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995:666-74.
- [33] Cormio G. LV, Nardelli C., Fattizzi N., Selvaggi L. Non-puerperal uterine inversion due to uterine sarcoma. *Gynecol Obstet Invest* 2006:171-3.
- [34] Hanprasertpong J. WV, Hanprasertpong T. J.. Non-puerperal uterine inversion and uterine sarcoma (malignant mixed müllerian tumor):report of an unusual case. *Obstet Gynaecol Res* 2004:105-8.
- [35] El Maalouf G. DP, Rey A., Morice P., Haie-Meder Ch., Lhommé C., Pautier P. Clinical features, recurrence patterns and treatment in endometrial stromal sarcomas: a thirty-year single-institution experience. *J Clin Oncol* 2008.
- [36] Hoskins P. J. LN, . Preoperative tumor markers at diagnosis in women with malignant mixed müllerian tumors/carcinosarcoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2008:1200-1.
- [37] Huang G. S. CLG, Gebb J. S., Gunter M. J., Sukumvanich P., Goldberg G. L., Einstein M. H. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007:513-7.
- [38] Tanner EJ, Leitao MM, Jr., Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, et al. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2011;123:548-52.
- [39] Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, O'Malley D, Liotta M, Secord AA, et al. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2012;127:22-6.
- [40] Pothuri B. KM, Wright T., Herzog T., . Clinical outcome of atypical uterine smooth muscle tumors. *ASCO*2006.
- [41] Quade B. J. WTY, Sornberger K., Dal Cin P., Mutter G. L., Morton C. C. Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. *Genes Chromosomes. Cancer* 2004:97-108.
- [42] Clement P. B. YRH. Atlas of gynaecologic surgical pathology: Elsevier Saunders; 2008.
- [43] Giuntoli RL, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology* 2007;106:82-8.
- [44] Toledo G. OE. Smooth muscle tumors of the uterus2008.

- [45] Pautier P. GC, Rey A., Morice P., Roche B., Lhomme C., Haie-Meder C., Duvillard P. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;1425-31.
- [46] Zaloudek C. HMR. Mesenchymal tumors of the uterus: Fifth Ed. Springer; 2002.
- [47] D. SM. Sarcoma of the uterus: 7th ed. Mosby Elsevier; 2007.
- [48] Sutton G. KJ, Wolfson A., Tornos C., . Corpus: mesenchymal tumors. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005.
- [49] Fukunishi H. FK, Ikuma K., Kaji Y., Sugimura K., Kitazawa R., Kitazawa S. Unsuspected uterine leiomyosarcoma: magnetic resonance imaging findings before and after focused ultrasound surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2007;724-8.
- [50] Iihara K. HK, Fujioka Y., Sakamoto A. Leiomyosarcoma with dedifferentiation in a premenopausal patient discovered after uterine artery embolization. *Pathol Int* 2007;57:681-7.
- [51] Milman D. ZY, Biran H., Open M., Caspi B., Hagay Z., Dgani R. Unsuspected uterine leiomyosarcoma discovered during treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue: a case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;237-40.
- [52] Papadia A. SEM, Fulcheri E., Ragni N. Uterine sarcoma occurring in a premenopausal patient after uterine artery embolization: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007;260-3.
- [53] Vilos G. A. H-CJ, Abu-Rafea B., Allen H. H., Inculet R., Kirk M. E. Leiomyosarcoma diagnosed six years after laparoscopic electromyolysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:500-4.
- [54] Goto A. TS, Sugimura K., Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:354-61.
- [55] S. RN. The management of uterine sarcomas. *Clin Oncol* 2008;20:470-8.
- [56] Giuntoli R. L. n, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460-9.
- [57] Shah JP. BC, Kumar S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008;112:1102-8.
- [58] GP S. Endometrial stromal sarcomas-Clarification. *Gynecol Oncol* 2008;111:158.

- [59] Kim W. Y. LJW, Choi C. H., Kang H., Kim T.-J., Kim G. B., Lee J.-H., Bae D.-S. Low grade endometrial stromal sarcoma: a single center's experience with 22 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1084-9.
- [60] Leath III C. A. HWK, Hyde Jr. J., Cohn D. E., Resnick K. E., Taylor N. P., Powell M. A., Mutch D. G., Bradley W. H., Geller M. A., Argenta P. A., Gold M. A. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:630-4.
- [61] Shah J. P. BCS, Kumar S., Ali-Fehmi R., Malone J. M., Morris R. T. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008;112:1102-8.
- [62] Reich O NF, Regauer S. Gonadotropin-releasing hormone receptor expression in endometrial stromal sarcomas: an immunohistochemical study. *Modern Pathology* 2005;18:573-6.
- [63] Moriya T ST, Pilichowska M, et al. Immunohistochemical expression of gonadotropin releasing hormone receptor in human breast carcinoma. *Pathol Int* 2001;51:333-7.
- [64] Emons G GC, Gunthert AR, et al. GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers. *Endocrinol Relat Cancer* 2003;10:291-9.
- [65] Moinfar F. RP, Tabrizi A. D., Denk H., Tavassoli F. A. Expression of androgen receptors in benign and malignant stromal neoplasms. *Virchows Arch* 2004;444:410-4.
- [66] Moinfar F. G-KM, Sommersacher A., Regitnig P., Man Y. G., Zatloukal K., Denk H., Tavassoli F. A. Endometrial stromal sarcomas frequently express epidermal growth factor receptor (EGFR, HER-1): potential basis for a new therapeutic approach. *Am J Surg Pathol* 2005;29:485-90.
- [67] Bansal N. HTJ, Burke W., Cohen C. J., Wright J. D. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2008;110:43-8.
- [68] Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D, Muntz HG, Falkenberry SS, Nikrui N, et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993;50:105-9.
- [69] Amant F., Coosemans A., Debiec-Rychter M., Timmerman D., I. V. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10:1188-98.
- [70] D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131-9.
- [71] Garcia-Martinez E, Egea Prefasi L, Garcia-Donas J, Escolar-Perez PP, Pastor F, Gonzalez-Martin A. Current management of uterine sarcomas. *Clin Transl Oncol* 2011;13:307-14.
- [72] Rauh-Hain JA dCM. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013;122:676-83.



- [73] Kurihara S, OY, 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;32:1228-38.
- [74] Wallwiener C, Hartkopf A, Kommos S, Joachim C, Wallwiener M, Taran FA, et al. Clinical Characteristics, Surgical Management and Adjuvant Therapy of Patients with Uterine Carcinosarcoma: A Retrospective Case Series. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76:188-93.
- [75] Rothmund R, Huebner M, Joachim C, Hartkopf A, Fehm T, Bamberg M, et al. Clinical Characteristics, Surgical Management and Adjuvant Therapy of Patients with Uterine Leiomyosarcoma: 27 Years of Experience. *Geburtsh Frauenheilk* 2011;71:1085-9.
- [76] Rothmund R, Hartkopf A, Joachim C, Walter CB, Wallwiener M, Kraemer B, et al. Clinical characteristics, pathological reevaluation, surgical management and adjuvant therapy of patients with endometrial stromal tumors. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:1195-2000.
- [77] Maluf FC, Sabbatini P, Schwartz L, Xia J, Aghajanian C. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol Oncol* 2001;82:384-8.
- [78] George M, Pejovic MH, Kramar A. Uterine sarcomas: prognostic factors and treatment modalities--study on 209 patients. *Gynecol Oncol* 1986;24:58-67.
- [79] Gadducci A. CS, Romanini A., Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:129-42.
- [80] Park JY, Park SK, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2011;122:255-9.
- [81] 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;18:3453-61.
- [82] Kaufmann M CS-D, Scharl A. *Die Gynäkologie* 2013.
- [83] Zelmanowicz A. HA, Sherman ME., et al. Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed müllerian tumors. *Gynecol Oncol* 1998;69:253.
- [84] Evans MJ LN, Kitchener HC, Miller ID. Is there an association between long-term tamoxifen treatment and the development of carcinosarcoma (malignant mixed Müllerian tumor) of the uterus? *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:310.
- [85] Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure,

- prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:786-96.
- [86] Dave KS CA, Bhansali R, et al. Uterine carcinosarcomas: 8-year single center experience of 25 cases. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011;32:149.
- [87] Salazar OM BT, Patten SF, et al. Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978;42:1152.
- [88] G. MH. Kompendium Internistische Onkologie; Teil 2. In: Schmoll H. J. HK, Possinger K., editor. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1997.
- [89] Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695-700.
- [90] Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumours): a critical literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:659-64.
- [91] Fotiou S, Zarganis P, Vorgias G, Trivizaki E, Velentzas K, Akrivos T, et al. Clinical value of preoperative lymphoscintigraphy in patients with early cervical cancer considered for intraoperative lymphatic mapping. *Anticancer Res* 2010;30:183-8.
- [92] Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, et al. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology* 2004;67:33-9.
- [93] Nemani D. MN, Guo M., Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2008;111:82-8.
- [94] Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, Leitao MM, Jr., Levine DA, Soslow RA, et al. Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann Surg Oncol* 2015.
- [95] Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:215-9.
- [96] Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A, et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006812.
- [97] Aghajanian C, Sill MW, Secord AA, Powell MA, Steinhoff M. Iniparib plus paclitaxel and carboplatin as initial treatment of advanced or recurrent uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2012;126:424-7.
- [98] Nimeiri HS, Oza AM, Morgan RJ, Huo D, Elit L, Knost JA, et al. A phase II study of sorafenib in advanced uterine carcinoma/carcinosarcoma: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *Gynecol Oncol* 2010;117:37-40.

- [99] Huh WK, Sill MW, Darcy KM, Elias KM, Hoffman JS, Boggess JF, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate (Gleevec) and immunohistochemical expression of c-Kit and PDGFR-beta in a Gynecologic Oncology Group Phase II Trial in women with recurrent or persistent carcinosarcomas of the uterus. *Gynecol Oncol* 2010;117:248-54.
- [100] Mackay HJ, Buckanovich RJ, Hirte H, Correa R, Hoskins P, Biagi J, et al. A phase II study single agent of aflibercept (VEGF Trap) in patients with recurrent or metastatic gynecologic carcinosarcomas and uterine leiomyosarcoma. A trial of the Princess Margaret Hospital, Chicago and California Cancer Phase II Consortia. *Gynecol Oncol* 2012;125:136-40.
- [101] Campos SM, Brady WE, Moxley KM, O'Cearbhaill RE, Lee PS, DiSilvestro PA, et al. A phase II evaluation of pazopanib in the treatment of recurrent or persistent carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2014;133:537-41.
- [102] Colombo N, McMeekin DS, Schwartz PE, Sessa C, Gehrig PA, Holloway R, et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2013;108:1021-6.
- [103] Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, Rescigno J, Brown CL. The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 1997;65:493-8.
- [104] Wright JD, Seshan VE, Shah M, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, et al. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:536 e1-8.
- [105] Nemani D MN, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2008;111:82.
- [106] Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808-18.
- [107] Major F. J. BJA, Silverberg S. G., Morrow C. P., Creasman W. T., Currie J. L., Yordan E., Brady M. F. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993;71:1702-9.
- [108] Vaida A. P. HNS, Oliva E., Halpern E. F., Duska L. R. Uterine malignant mullerian tumors should not be included in studies of endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2006;103:684-7.
- [109] Park JY KD, Kim JH, et al. The role of pelvic and/ or para-aortic lymphadenectomy in surgical management of apparently early carcinosarcoma of uterus. *Ann Surg Oncol* 2010;17:861.

- [110] Sorbe B JB. Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in uterine sarcomas. *Int J Oncol* 2008;32:1111.
- [111] Gonzalez Bosquet J TS, Cliby WA, et al. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas. *Gynecol Oncol* 2010;116:419.
- [112] Arrastia CD FR, Clark M, et al. Uterine carcinosarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecol Oncol* 1997;65:158.
- [113] Bodner-Adler B BK, Obermair A, et al. Prognostic parameters in carcinosarcomas of the uterus: a clinico-pathologic study. *Anticancer Res* 2001;21:3059.
- [114] Macasaet MA WM, Fruchter RG, et al. Prognostic factors in malignant mesodermal (mullerian) mixed tumors of the uterus. *Gynecol Oncol* 1985;20:32.
- [115] Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, Beale P, Russell P, Dalrymple C. Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Mullerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:348-53.
- [116] Dos Santos LA, Garg K, Diaz JP, Soslow RA, Hensley ML, Alektiar KM, et al. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2011;121:319-22.
- [117] Gadducci A. Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:783-95.
- [118] Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecol Oncol* 2008;111:74-81.
- [119] Albrektsen G HI, Wik E, Salvesen HB. Prognostic impact of parity in 493 uterine sarcoma patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1062-107.
- [120] Kahanpaa K. V. ea. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* 1986;67:417-24.
- [121] Van Dinh T. WJD. Leiomyosarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:817-23.
- [122] Livi L. ea. Uterine sarcoma: twenty- seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1366-73.
- [123] Wu TI, Chang TC, Hsueh S, Hsu KH, Chou HH, Huang HJ, et al. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;100:166-72.
- [124] Mahdavi A, Monk BJ, Ragazzo J, Hunter MI, Lentz SE, Vasilev SA, et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1080-4.

- [125] Larson B. ea. Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936-1981. *Acta Oncol* 1990;29:185-91.
- [126] Loizzi V. ea. Prognostic factors and outcomes in 28 cases of uterine leiomyosarcoma. *Oncology* 2011 Oct 3;81:91-7.
- [127] Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G, Petru E, Kaider A, Hefler L, et al. Leiomyosarcoma of the Uterus: A Clinicopathologic Multicenter Study of 71 Cases. *Gynecologic Oncology* 1999;74:196-201.
- [128] Barter J. F. ea. Leiomyosarcoma of the uterus: clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol* 1985;21:220-7.
- [129] Bodner K. ea. Evaluating prognostic parameters in women with uterine leiomyosarcoma. A clinicopathologic study. *J Reprod Med* 2003;48:95-100.
- [130] Gadducci A. ea. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996;62:25-32.
- [131] Hannigan EV, Gomez LG. Uterine leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:557-64.
- [132] Blom R, Guerrieri C, Stal O, Malmstrom H, Simonsen E. Leiomyosarcoma of the uterus: A clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecol Oncol* 1998;68:54-61.
- [133] Amant F. ea. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10:1188-98.
- [134] Seddon BM, Davda R. Uterine sarcomas--recent progress and future challenges. *Eur J Radiol* 2011;78:30-40.
- [135] Nola M, Babic D, Ilic J, Marusic M, Uzarevic B, Petrovecki M, et al. Prognostic parameters for survival of patients with malignant mesenchymal tumors of the uterus. *Cancer* 1996;78:2543-50.
- [136] Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Yoon JH, Kim JH, Kim BG, et al. Uterine leiomyosarcoma: 14-year two-center experience of 31 cases. *Cancer Res Treat* 2009;41:24-8.
- [137] Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, et al. Uterine Leiomyosarcoma: Analysis of Treatment Failures and Survival. *Gynecologic Oncology* 1996;62:25-32.
- [138] Aaro LA, Symmonds RE, Dockerty MB. Sarcoma of the uterus. A clinical and pathologic study of 177 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:101-9.
- [139] J. S. Medizinische Therapie: Springer; 2007.
- [140] Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91:209-12.
- [141] Giuntoli RL, 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of

- the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460-9.
- [142] Livi L, Paiar F, Shah N, Blake P, Villanucci A, Amunni G, et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1366-73.
- [143] Jaakkola S ea. Use of estradiol-progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2011;122:260-3.
- [144] Christie D. B. 3rd DJD, Moore A. B., Chapman J. R., Nakayama D. K., Conforti A. M. Endometrial stromal sarcoma development after hysterectomy and tamoxifen therapy. *Am Surg* 2008;74:726-8.
- [145] P. R. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol* 2012;23.
- [146] Chang KL CG, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1990 May;14:415-38.
- [147] Nordal RR KG, Kaern J., Stenwig AE, Pettersen EO, Tropé CG. The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 1996;62:254-9.
- [148] Chan J, Kavar N, Shin J, Osann K, Chen L-m, Powell C, et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *British Journal of Cancer* 2008;99:1210-5.
- [149] 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.
- [150] Evans HL. Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer* 1982;50:2170-82.
- [151] Yoon A, Park JY, Lee YY, Kim TJ, Choi CH, Bae DS, et al. Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: a multicenter review of 114 cases. *Gynecol Oncol* 2014;132:70-5.
- [152] Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz PE. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 2003;90:170-6.
- [153] Amant F, De Knijf A, Van Calster B, Leunen K, Neven P, Berteloot P, et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer* 2007;97:1194-9.
- [154] Li AJ, Giuntoli RL, 2nd, Drake R, Byun SY, Rojas F, Barbuto D, et al. Ovarian preservation in stage I low-grade endometrial stromal sarcomas. *Obstet Gynecol* 2005;106:1304-8.

- [155] Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Urgesi A, et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996;63:247-53.
- [156] Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Tetu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005;96:402-6.
- [157] Dos Santos LA GK, 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 May 1;121:319-22.
- [158] Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto A-M, Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: Experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecologic Oncology* 2008;111:74-81.
- [159] Li N, Wu L-Y, Zhang H-T, An J-S, Li X-G, Ma S-K. Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: A retrospective analysis of 53 cases. *Gynecologic Oncology* 2008;108:306-11.

## 7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik, Institut für Frauengesundheit Tübingen unter Betreuung von Herrn Professor Dr. med. Florin-Andrei Taran durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Andreas Hartkopf.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Alle Ausführungen, die anderen Schriften wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, kenntlich gemacht sind und die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Fassung noch nicht Bestandteil einer Studien- oder Prüfungsleistung war.

---

Ort/Datum/Unterschrift



## 8. Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Rothmund R, Huebner M, **Joachim C**, Hartkopf A, Fehm T, Bamberg M, Wallwiener M, Brucker S, Taran FA. Clinical Characteristics, Surgical Management and Adjuvant Therapy of Patients with Uterine Leiomyosarcoma: 27 Years of Experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2011; 71: 1085-1089.

Rothmund R, Hartkopf A, **Joachim C**, Walter CB, Wallwiener M, Kraemer B, Brucker SY, Staebler A, Taran FA. Clinical characteristics, pathological reevaluation, surgical management and adjuvant therapy of patients with endometrial stromal tumors. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 29: 1195-1200.

Wallwiener C, Hartkopf A, Kommos S, **Joachim C**, Wallwiener M, Taran F-A., Brucker S. Clinical Characteristics, Surgical Management and Adjuvant Therapy of Patients with Uterine Carcinosarcoma: a Retrospective Case Series *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016; 76(2): 188-193.

## 9. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Florin-Andrei Taran, für die Überlassung dieses Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ganz besonders will ich mich auch für die ausgezeichnete Betreuung meiner Promotionsarbeit, seine ständige Unterstützung und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens herzlich bedanken.

Ich bedanke mich auch bei Herrn PD Dr. med. Amir Yazdi für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Diethelm Wallwiener, ärztlicher Direktor des Departments für Frauengesundheit.

Weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Tanja Fehm als Erstbetreuerin meiner Arbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Andreas Hartkopf für die gute Betreuung und Anleitung, die Unterstützung bei der Konzeption der Arbeit und für die vielen hilfreichen Korrekturvorschläge.

Weiter bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Universitäts-Frauenklinik Tübingen für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und bei den Archivmitarbeitern in dem universitären Zentralarchiv in Bodelshausen für die Einarbeitung in die Archivarbeit zur Daten- Recherche.

Zusätzlich gilt ein Dank meiner Familie und Tom Felbeck für die Unterstützung beim Schreiben meiner Arbeit.