Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) Suisse

Uterine Sarkome

AWMF-Registernummer

015 - 074

Leitlinienklasse

S2k

Stand

Februar 2019

Version

1.0







In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)









Inhaltsverzeichnis

۱.	LEITLINIENINFORMATIONEN	7
	Template-Version	7
	HERAUSGEBER	7
	Leitlinienkoordinator / Ansprechpartner	9
	Leitliniengruppe	10
	Leitlinienkommission der DGGG	14
	FINANZIERUNG	16
	Publikation	16
	ZITIERWEISE	
	Leitliniendokumente	16
	URHEBERRECHT	
	Besonderer Hinweis	18
П.	LEITLINIENVERWENDUNG	18
	Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas	18
	Änderungen/Neuerungen	18
	Fragestellung und Ziele	
	Versorgungsbereich	19
	PATIENTEN/INNENZIELGRUPPE	
	Anwenderzielgruppe / Adressaten	
	Externe Begutachtung	
	Verabschiedung und Gültigkeitsdauer	
	ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	
	LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	22
Ш.	METHODIK	22
	Grundlagen	22
	Empfehlungsgraduierung	
	STATEMENTS	
	Konsensusfindung –und K onsensusstärke	24
	Expertenkonsens	
	Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes	25
	LEITLINIENREPORT	25
	INTERESSENKONFLIKTE	26







1	EINLEI	TUNG	32
	1.1 1.2	EPIDEMIOLOGIE, KLASSIFIKATION, STADIENEINTEILUNGSYMPTOMATIK, ALLGEMEINE DIAGNOSTIK (INKL. BILDGEBUNG), ALLGEMEINE	32
		PATHOLOGIE	
	1.2.1	Symptomatik	
	1.2.2 1.2.3	Bildgebung	
	1.2.3.1	Allgemeine Pathologie	
	1.2.3.1	Präparate nach Hysterektomie bzw. operativer Therapie uteriner Sarkome	
	1.3	GENETISCHE PRÄDISPOSITION	
2	UTERII	NE LEIOMYOSARKOME	43
	2.1	E inführung , Klinik, Diagnostik	43
	2.2	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE	43
	2.2.1	Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen	
	2.2.2	Zytogenetik und Molekularpathologie	
	2.3	Prognose	
	2.4	OPERATIVE THERAPIE	
	2.5	ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE UND RADIATIO	
	2.6	Therapie bei Metastasen und Rezidiv	50
3	LOW-0	GRADE ENDOMETRIALE STROMASARKOME	53
	3.1	E inführung , Klinik, Diagnostik	53
	3.2	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE	53
	3.2.1	Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen	55
	3.2.2	Molekularpathologie	
	3.3	PROGNOSE	
	3.4	OPERATIVE THERAPIE	
	3.5	ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE UND RADIATIO	59
	3.6	Therapie bei Metastasen lind Rezidiv	61







4		GRADE ENDOMETRIALE STROMASARKOME UND UNDIFFERENZIERTE	
UTI	ERINE S	ARKOME	
	4.1	E inführung , Klinik, Diagnostik	
	4.2	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE	
	4.2.1	HG-ESS	
	4.2.1.1 4.2.1.2	Immunhistochemie	
	4.2.1.2	UUS	
	4.2.2.1	Immunhistochemie	
	4.2.2.2	Molekularpathologie	
	4.3	Prognose	
	4.4	Operative Therapie	
	4.5	ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE UND RADIATIO	
	4.6	THERAPIE BEI METASTASEN UND REZIDIV	
5	UTERIN	NE ADENOSARKOME	66
	5.1	E inführung , Klinik, Diagnostik	66
	5.2	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE	
	5.2.1	Molekularpathologie	
	5.3	Prognose	
	5.4	Operative Therapie	
	5.5	ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE UND RADIATIO	
	5.6	Therapie bei Metastasen und Rezidiv	69
6	RHABE	OMYOSARKOME DES UTERUS BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN	69
7	NACHS	ORGE	71
8	MORCE	ELLEMENT	72
9	PATIEN	NTINNENAUFKLÄRUNG	76
10	MÖGLI	CHE SYSTEMTHERAPIE-SCHEMATA	78
IV.	ABBILD	DUNGSVERZEICHNIS	80
٧.	TABELI	LENVERZEICHNIS	81
\/I	IITERA	THRVERZEICHNIS	82







I. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2018-11-1

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

http://www.daga.de/

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Frankgasse 8

AT-1090 Wien

oeggg@oeggg.at

http://www.oeggg.at







In Repräsentanz durch den Präsident der DGGG

Prof. Dr. Anton Scharl

Direktor der Frauenkliniken

Klinikum St. Marien Amberg

Mariahilfbergweg 7

92224 Amberg

Kliniken Nordoberpfalz AG

Söllnerstr. 16

92637 Weiden

In Repräsentanz durch Präsidentin der OEGGG

Univ. Prof. Dr. Petra Kohlberger

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Währinger Gürtel 18-20

A-1090 Wien







Leitlinienkoordinator / Ansprechpartner

Der hier genannte Koordinator hat maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

Prof. Dr. med. Dominik Denschlag

Hochtaunus-Kliniken gGmbH

Krankenhaus Bad Homburg

Frauenklinik

Zeppelinstraße 20

61352 Bad Homburg v.d.H.

Telefon: +49 (0) 6172 / 14-2580

Fax: +49 (0) 6172 / 14-102580

Dominik.Denschlag@hochtaunus-kliniken.de

<u>https://www.hochtaunus-kliniken.de/medizinische-fachabteilungen/bad-homburg/gynaekologie-geburtshilfe</u>

Journalistische Anfragen sind an den <u>Herausgeber</u> oder alternativ an die <u>Leitlinienkommission</u> dieser Leitlinie zu richten.







Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor:

Autor	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dominik Denschlag	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)

Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DEGIR)

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO)

Deutsche Gesellschaft für Hämato-Onkologie (DGHO)

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO der DGGG und DKG)

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE)

Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)*

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)*

Arbeitsgemeinschaft Erbliche Tumore (AET)*

Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)

Berufsverband der Frauenärzte (BVF)







*folgende Fachgesellschaften wurde die Leitlinie abschließend vorlegt. Eine Beteiligung an der Abstimmung der Empfehlungen und Statements fand nicht statt.

Die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) wurde angefragt, konnten jedoch nicht bei der Erstellung dieser Leitlinie aktiv mitwirken.

Die Moderation der Leitlinie wurde dankenswerterweise von Dr. M. Follmann (AWMFzertifizierter Leitlinienberater/-moderator) übernommen.

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein

Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

Die folgenden Fachgesellschaften haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt (Tabelle 4):

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. E. Petru (Graz)	ÖGGG
Prof. Dr. M. Beckmann (Erlangen)	DGGG
PD Dr. S. Ackermann* (Darmstadt), Dr. H. G. Strauss (Halle/Saale), PD Dr. P. Harter (Essen), Prof. Dr. P. Mallmann (Köln), PD Dr. F. Thiel (Göppingen)	AGO der DGGG / DKG
Prof. Dr. A. Mustea* (Greifswald)	NOGGO
Prof. Dr. U. Ulrich (Berlin), PD Dr. I. Juhasz-Boess* (Homburg)	AGE







Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. D. Schmidt* (Mannheim)	DGP
Prof. Dr. LC Horn (Leipzig)	BDP und DGP (Vertreterregelung für Prof. Schmidt)
PD Dr. P. Reichardt (Berlin)	DGHO
Prof. Dr. D. Vordermark (Halle/Saale)	DEGRO und ARO (Vertreterregelung für Prof. Lindel)
Prof. Dr. K. Lindel* (Karlsruhe)	ARO
Prof. Dr. T. Vogl (Frankfurt)	DRG und DEGIR (Vertreterregelung für Prof. Kröncke)
Prof. Dr. Th. Kröncke* (Augsburg)	DEGIR
Dr. W. Cremer (Hamburg)	BVF
Dr. K. Kast* (Dresden)	AET
Prof. Dr. G. Egerer (Heidelberg), Dr. R. Mayer- Steinacker (Ulm)	AGSMO
Heidrun Haase (Bad Homburg)	Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
PD Dr. S. Hettmer* (Freiburg)	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

^{*}die Personen haben maßgeblich an der Erstellung der Leitlinie mitgewirkt. Eine Beteiligung an der Abstimmung der Empfehlungen und Statements fand nicht statt.







Als externe Experten ohne Stimmrecht bei der Konsentierung der Empfehlungen haben folgende Kollegen mitgewirkt (Tabelle 5):

Tabelle 5: Beteiligte Experten

Prof. Dr. G. Köhler* (Greifswald)

Prof. Dr. C. Tempfer (Bochum)

Dr. M. Battista (Mainz)

*die Personen haben maßgeblich an der Erstellung der Leitlinie mitgewirkt. Eine Beteiligung an der Abstimmung der Empfehlungen und Statements fand nicht statt.







Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienprogramm ----



Präsident und Vorstand der DGGG

Prof. Dr. Anton Scharl

Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Stellv. Leitlinienbeauftragter
Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer

Leitliniensekretariat Dr. Paul Gaß, Dr. Gregor Olmes, Christina Meixner

Ehrenvorsitzende Prof. Dr. Dietrich Berg

Prof. Dr. Dietrich Berg Prof. Dr. Rolf Kreienberg

Delegierte der DGGG Leitlinienkommission

Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortmann

Prof. Dr. Tanja Fehm

ReproduktionsmedizinProf. Dr. Bettina Toth
Prof. Dr. Wolfgang Würfel

PränatalmedizinProf. Dr. Franz Kainer
Prof. Dr. Ulrich Gembruch

Junges Forum Dr. Vera Hepp Martin Weiss Wiederherstellende und plastische Gynäkologie PD Dr. Max Dieterich

PD Dr. Max Dieterich Dr. Hermann Zoche

Gynäkologische EndokrinologieProf. Dr. Ludwig Kiesel
Prof. Dr. Petra Stute

Konservative Gynäkologie PD Dr. Friederike Siedentopf Prof. Dr. Matthias David

BLFG Prof. Dr. Michael Untch Dr. Hermann Zoche Operative Gynäkologie

Prof. Dr. Uwe Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer

> **Urogynäkologie** Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler

Geburtsmedizin Prof. Dr. Holger Stepan Prof. Dr. Frank Louwen

BVF Dr. Christian Albring (Präsident) Dr. Klaus Doubek

Österreichische Vertretung (OEGGG)

Prof. Dr. Karl Tamussino Prof. Dr. Hanns Helmer Schweizerische Vertretung (SGGG)

Prof. Dr. Daniel Surbek Prof. Dr. René Hornung

Stand: November 2018 http://www.dggg.de/leitlinien © DGGG, SGGG und OEGGG 2018

https://www.dgag.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissonen/







Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Leitliniensekretariat der Leitlinienprogramme der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Dr. Gregor Olmes, Christina Meixner

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de

http://www.dagg.de/leitlinienstellungnahmen/







Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 5.000€. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen, Literaturrecherchen, Konsensuskonferenzen usw.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* (*GebFra*) des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizierten. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-074.html

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Uterine sarcoma. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/074, November 2018). http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-074.html

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine Interessenkonflikterklärung nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabellen (S2e/S3) eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel <u>Publikation</u> mehr.







Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel <u>Interessenkonflikte.</u>

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst "das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.". Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer Miturhebergemeinschaft.







Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

II. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Aufgrund der biologischen Heterogenität uteriner Sarkome und der damit einher gehenden verbreiteten Unsicherheit bzgl. eines individuell optimalen Managements soll diese Leitlinie zur Verbesserung der Versorgungsqualität und Harmonisierung von Diagnostik und Therapie beitragen.

Änderungen/Neuerungen

Zur vorigen Leitlinie aus dem Jahr 2015 ergaben sich wie folgt Änderungen:

Eigenes Kapitel zum Thema Morcellment

Zur vorigen Leitlinie aus dem Jahr 2015 ergaben sich wie folgt Neuerungen:

Eigenes Kapitel zum Thema Rhabdomyosarkome bei Kindern und Jugendlichen







Fragestellung und Ziele

Die Zielorientierung der Leitlinie beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik, die Therapie, sowie die Nachsorge uterinen Sarkom (exklusiv Karzinosarkome). Fokussiert wird hierbei auf das differenzierte Management der unterschiedlichen Subtypen. Darüber hinaus sollen die Informationen Grundlage zur Therapie-Entscheidungsfindung der Interdisziplinären Tumorkonferenzen in den DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren bzw. den im Aufbau befindlichen Sarkomzentren sein.

Versorgungsbereich

Die Zielorientierung der Leitlinie beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik, die Therapie, sowie die Nachsorge. Fokussiert wird hierbei auf das differenzierte Management der unterschiedlichen Subtypen (exklusiv Karzinosarkome). Darüber hinaus sollen die Informationen Grundlage zur Therapie-Entscheidungsfindung der Interdisziplinären Tumorkonferenzen in den im Aufbau befindlichen Gynäkologischen Krebszentren sein.

Folgende Sektoren sind betroffen:

- Stationärer Versorgungssektor
- Ambulanter Versorgungssektor

Patienten/innenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich ausschließlich an alle einem uterinen Sarkom (exklusiv Karzinosarkome) erkrankten Patientinnen.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- Gynäkologinnen/Gynäkologe in der Niederlassung
- Gynäkologinnen/Gynäkologe mit Klinikanstellung
- Pathologen







- Strahlentherapeuten
- Internistische Hämato-Onkologen
- Pädiatrische Hämato-Onkologen
- Radiologen
- Betroffene Patientinnen

Weiter Adressaten sind (zur Information):

- Pflegekräfte
- Angehörigen von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patientinnen mit uterinen Sarkomen (exklusive Karzinosarkome) befasst sind

Externe Begutachtung

Es fand keine externe bzw. öffentliche Konsultation statt.

Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der OEGGG im Dezember 2018 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.12.2018 bis 30.11.2021. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.



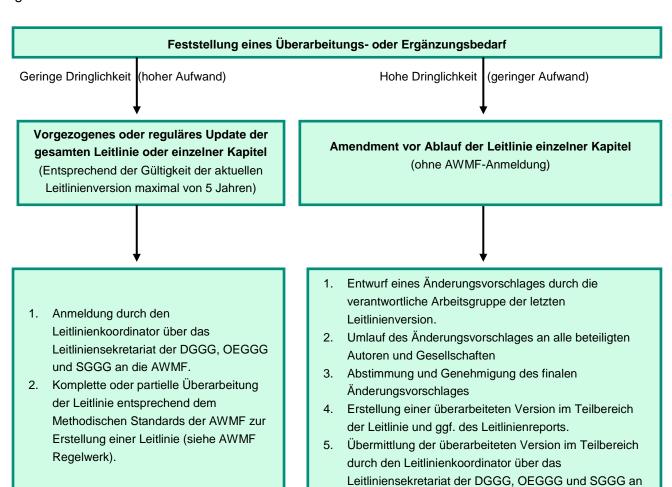




Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Zeit bis zur Aktualisierung: ca. 1-2 Jahre

die AWMF.

Zeit bis zur Aktualisierung: ca. 1 bis 6 Monate

Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführende Autoren der <u>Leitliniengruppe</u> in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die <u>Leitlinienkommission der DGGG</u>.

•







Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als "Handlungs- und Entscheidungskorridore" zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner <u>Empfehlungsgraduierungen</u> muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welcher Sie in Kapitel Leitliniendokumente finden.

Spezifische Qualitätsindikatoren wurden nicht im Rahmen des Prozesses von dieser Leitlinie abgeleitet.

III. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: S2k

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012.

http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html







Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nicht zutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht







Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als "Statements" bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

Konsensusfindung -und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturierten Konsenskonferenz nach dem NIH Typ (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, Inhaltliche Nachfragen, Vorbringen von Änderungsvorschlägen, Abstimmung aller Änderungsvorschläge. Bei nicht Erreichen eines Konsensus (>75% der Stimmen), Diskussion und erneute Abstimmung. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer die Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung				
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer				
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer				
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer				
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer				

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlender Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie "Good Clinical Practice" (GCP) oder "klinischer Konsensuspunkt" (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel <u>Empfehlungsgraduierung</u> beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch ("soll"/"soll nicht" bzw. "sollte"/"sollte nicht" oder "kann"/"kann nicht").







Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes

Gesundheitsökonomische Aspekte wurden diskutiert, spielen bei dieser Erkrankung jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Gleiches gilt für Behandlungsmethoden der Alternativmedizin. Grundsätzlich wurden die Empfehlungen unter Abwiegen von Nutzen versus Schaden / Risiken formuliert.

Leitlinienreport

Formulierung von Schlüsselfragen

Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, wurde keine strukturierte Literaturrecherche mit Beurteilung des Evidenzgrads durchgeführt. Die Leitlinienautoren haben jedoch eine orientierende Literatursuche (Medline) durchgeführt und die aktuelle Literatur entsprechend zitiert. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht.

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Grundlage des Leitlinientextes bildete eine aktuelle Literaturrecherche. Im Folgenden wurde die relevante Literatur den jeweiligen Kapiteln zugeordnet und die Kapitel inkl. Literatur den jeweilig verantwortlichen Autor zur Verfügung gestellt. Anhand der einzelnen Kapitel wurde im Anschluss eine zusammenhängende Rohfassung erstellt, welche dann im gemeinsamen Vorab-Konsens bearbeitet und verabschiedet wurde. Aus diesem Text wurden Statements und Empfehlungen (im Sinne von eindeutigen Handlungsanweisungen) extrahiert. Anschließend wurde der so überarbeitete Text erneut zirkuliert und an die Vertreter Fachgruppen als auch Experten verschickt. Diese haben z.T. Änderungsvorschläge für den Text gemacht und abschließend dem finalen Manuskript zugestimmt.

Die Statements und Empfehlungen wurden während einer Konsensuskonferenz interdisziplinär abgestimmt. Bei dieser Konsensuskonferenz, die am 21.09.2018 in Berlin stattfand, wurden die folgenden Entitäten der LL gemeinsam konsentiert:

- Leiomyosarkom
- Low-Grade ESS
- High-Grade ESS bzw. undifferenziertes uterines Sarkom
- Adenosarkom
- Rhabdomyosarkome des Uterus bei Kindern und Jugendlichen







Interessenkonflikte

An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnahme an Konsensusprozessen wurde das "AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben" (Stand: 17.01.2018) verschickt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei.

Der Umgang mit allen potenziellen Interessenkonflikten gestaltet sich in Bezug auf die redaktionelle Unabhängigkeit durch folgende vorher festgelegten Maßnahmen:

- Vor der ersten Konsensuskonferenz wurden die Formblätter vom Koordinator gesichtet und bewertet.
- Im Rahmen der ersten Konsensuskonferenz wurde vor Beginn der Konsentierung vom Moderator ein Vorschlag zum Umgang mit Interessenskonflikten gemäß AWMF Regelwerk präsentiert, in der Gruppe diskutiert und schließlich konsentiert.

Als moderater Interessenkonflikt mit der Konsequenz einer Stimmenthaltung bei Systemtherapie wurde Berater-, Gutachtertätigkeit, Drittmittelbezug und Vortragstätigkeit für die Firma Lilly gewertet. Als protektive Faktoren bezüglich Verzerrungen aufgrund von Interessen seien die Ausgewogenheit der Gruppenzusammensetzung, die offenen Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz und Einsatz formaler Konsensusfindungsprozesse erwähnt.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden:







Tabelle 8: Zusammenfassung und Umgang mit Interessenkonflikte

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenscha ft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dominik Denschlag	Nein	Roche	Serag-Wiessner	Nein	KLS Martin	Nein	Mitglied: DGGG, DKG, AGO	Keine
Sven Ackermann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGO	Keine
Marco Battista	Nein	Pfizer	PharmaMar, Roche, Astra Zeneca	Nein	Pierre Fabre	Nein	Nein	Keine
Wolfgang Cremer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVF, DGGG, ÄK Hamburg, KV Hamburg	Keine
Gerlinde Egerer	PharmaMar	MSD	PharmaMar, MSD	Nein	Nein	Pfizer, Gilead	Mitglied: ASORS; AIO, DGHO	Keine
Markus Follmann	Nein	Nein	LL-Beratung diverser Fachgesellschaf ten	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk EBM	Keine
Heidemarie Haas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Philipp Harter	Astra Zeneca	Astra Zeneca, Roche, Tesaro, Clovis,	Astra Zeneca, Roche, Tesaro	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, DKG, AGO	Systemtherapie Moderat Stimmenthaltung







	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenscha ft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		PharmaMar, Lilly						
Simone Hettmer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Lars-Christian Horn	Nein	Astra Zeneca	Novartis, Roche, Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGO, DGP	Keine
Ingolf Juahsz-Boess	Celgene	Roche, Novartis, Celgene, Pfizer, Sandoz, Amgen	Roche, Novartis, Celgene, Pfizer, Amgen	Nein	Roche, Novartis	Nein	Nein	Keine
Karin Kast	Nein	Roche	Roche, Astra Zeneca, Celgene, Pfizer	Nein	BMBF	Nein	Mitglied: Beirat BRCA-Netzwerk	Keine
Günther Köhler	Nein	Nein	Gedeon Richter, MedConcept, GWT-TUD, PharmaMar	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Thomas Kröncke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DRG, DEGIR, CIRSE	Keine
Katja Lindel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, ARO, SASTRO	Keine







	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenscha ft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Peter Mallmann	FSH	G+G	Roche, Astra Zeneca, AbbVie, Aristo, Pierre Fabre, Ferring, Medtronic, PharmaMar, Jenapharm	Nein	Astra Zeneca, Roche, Bayer, Pfizer, Sotio, Aeterna Zentaris	Nein	Mitglied: AGO	Keine
Regine Meyer- Steinacker	Chugai, Pfizer, Nutricia, PharmaMar, Lilly	MSD	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGHO, AIO	Systemtherapie Moderat Stimmenthaltung
Alexander Mustea	Nein	Roche, PharmaMar, Olympus, Tesaro, Medac, Lilly, Evidera, Daiichi Sankyo	Nein	Nein	Molecular Health, Medtronic	Nein	Nein	Systemtherapie Moderat Stimmenthaltung
Edgar Petru	Nein	Roche, PharmaMar, Eisai, Ratiopharm, Amgen, Celgene, Astra Zeneca, Angelini, Daichii	Pfizer, Pierre Fabre, Tesaro, Roche, PharmaMar, Lilly, Ratiopharm, Eisai, Amgen, Astra Zeneca, Celgene,	Nein	Roche, PharmaMar, Lilly, Ratiopharm, Amgen, Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Tesaro	Nein	Nein	Systemtherapie Moderat Stimmenthaltung







	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenscha ft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Sankyo, Janssen Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro, Pierre Fabre	Novartis					
Peter Reichardt	Nein	Novartis, Roche, GSK, BMS, Bayer, Clinigen, Merck, Lilly,	Novartis, GSK, Bayer, Amgen, Pfizer, PharmaMar, Lilly	Nein	Ja	Nein	Mitglied: CTOS, DKG, AIO, DGHO, GISG, IAWS	Systemtherapie Moderat Stimmenthaltung
Dietmar Schmidt	Roche	Medicover	Roche	Roche	Nein	Nein	Nein	Keine
Hans-Georg Strauss	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Clemens Tempfer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGO	Keine
Falk Thiel	Nein	Nein	Roche	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG	Keine
Uwe Ulrich	Nein	Nein	Ethicon	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, AGO, AGE, DKG	Keine
Thomas Vogl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DRG	Keine
Dirk Vordermark	Nein	Böhringer, Bristol Myers Squibb, Chugai,	Roche, Astra Zeneca, Merck, Lilly, Ferring	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, ARO, DKG	Systemtherapie Moderat







	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenscha ft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Merck						Stimmenthaltung
Matthias Beckmann	Roche, Oncognostics, CPF CryoProtection	Roche	Roche, MedConcept	Nein	Ja	Nein	Mitglied: DKG, DGGG Persönliche Beziehungen: German Genomics, Precision Medicine Alliance	Keine

^{1 =} Hier werden entsprechend §139b SGB V finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Folgende Frage wurde beantwortet: Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern?







^{2 =} Angaben zu Mischfonds waren nicht erforderlich

^{3 =} Hierzu wurden folgende Aspekte abgefragt: Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden; Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen; Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten; Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten; Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft; sonstige relevante Interessen

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Klassifikation, Stadieneinteilung

Kancanchaciartae Statament

Ronsensuasiertes Statement 1.31						
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++					
Uterine Sarkome (homolog) sind eine	heterogene Gruppe insgesamt selten					

Malignome (1.5-3/100.000) der Uterusmuskulatur, des endometrialen Stromas oder des uterinen Bindegewebes.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E1			
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++		
Der Terminologie und der morphologischen Diagnostik uteriner Sarkome soll die jeweils gültige Auflage der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt werden.			
Literatur: [1,2]			

Konsensbasierte Empfehlung 1.E2			
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++		
Der postoperativen Stadieneinteilung uteriner Sarkome soll die jeweils gültige pTNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden.			
Literatur: [2]			

Sie machen 3 bis 9% aller Malignome des Uterus aus. Die Inzidenz liegt bei ca. 1.5 (Kaukasier) bis 3 (Afro-Amerikaner) / 100.000 Einwohner [3].







In der WHO-Klassifikation sind folgende Entitäten als maligne mesenchymale Tumore bzw. maligne gemischte epithelial-mesenchymale Tumore aufgeführt [2,4]:

- Leiomyosarkome (LMS),
- Low-grade endometriale Stromasarkome (LG-ESS),
- High-grade endometriale Stromasarkome (HG-ESS),
- Undifferenzierte uterine Sarkome (UUS),
- Adenosarkome (AS),
- ⇒ PECome (perivascular epitheloid cell tumor), maligne Variante.

Die wesentlichen morphologischen Kriterien und die spezifischen epidemiologischen Daten dieser Tumorentitäten werden nachfolgend dargestellt.

Die Diagnostik anderer, extrem selten im Uterus vorkommender Sarkome (z.B. heterolog: Rhabdomyosarkome) soll unter Berücksichtigung der WHO-Klassifikation von Weichteilsarkomen erfolgen [5].

Unter Ausschluß dieser extrem seltenen Formen (Rhabdomyosarkom des Erwachsenenalters, Angiosarkom, Osteosarkom, Chondrosarkom, Liposarkom, Myxofibrosarkom, alveoläres Weichteilsarkom und epitheloides Sarkom), bezieht sich diese Leitlinie auf die häufigeren Entitäten (LMS, LG-ESS, HG-ESS und UUS bzw. AS). Ein Kapitel zum Thema "Rhabdomyosarkome des Uterus bei Kindern und Jugendlichen" wurde der Leitlinie hinzugefügt (Kapitel 6).

Unter den uterinen Sarkomen finden sich am häufigsten Leiomyosarkome mit 60 bis 70% bzw. 1 bis 2% aller uterinen Malignome, gefolgt von den Low-grade ESS und den High-grade ESS bzw. den undifferenzierten uterinen Sarkomen mit jeweils ca. 10% der uterinen Sarkome. Weiterhin treten Adenosarkome und heterologe Sarkome (Fibrosarkome, Liposarkome, Chondrosarkome, Osteosarkome, etc.) mit insgesamt unter 5% der uterinen Sarkome auf [6]. Das mittlere Erkrankungsalter der uterinen Sarkome liegt je nach Tumortyp zwischen 50 und 70 Jahren.

Als Risikofaktoren wurde z.B. die Einnahme von Tamoxifen identifiziert. Darüber hinaus ist bei Frauen afrikanischer Abstammung die Inzidenz an uterinen Sarkomen um das 2- bis 3-fache höher als bei Asiatinnen oder Frauen europäischer Abstammung.

Die Angabe des FIGO-Stadiums ist optional (siehe Tabelle 9 und 10).







Die in früheren Klassifikationen gleichfalls als uterine Sarkome bezeichneten Karzinosarkome (auch als Maligne Müllersche Mischtumore bezeichnet) werden nicht mehr den Uterussarkomen, sondern den Karzinomen des Uterus zugerechnet [7,8]. Daher wird diese Tumorentität von nun an im Rahmen der S3-Leitlinie "032-034OL Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom" abgehandelt [9].

<u>Tabelle 9: FIGO- und TNM-Stadien der Leiomyosarkome und endometrialen Stromasarkomen*</u>
<u>des Uterus</u>

FIGO-/TNM-Stadium		Definition		
I / T1		Tumor begrenzt auf den Uterus		
	IA/T1a	< 5cm in größter Ausdehnung		
	IB/T1b	> 5cm in größter Ausdehnung		
II/T2		Tumor breitet sich im Becken, jenseits des Uterus aus		
	IIA/T2a	Befall der Adnexe (einseitig oder beidseitig)		
	IIB/T2b	Tumorausbreitung im extrauterinen pelvinen Gewebe, andere als		
	110/120	Adnexe		
III/T3		Tumor infiltriert Strukturen des Abdomens		
	IIIA/T3a	Eine Lokalisation		
	IIIB/T3b	Mehr als eine Lokalisation		
N1	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder para-aortalen Lymphknoten		
IV/T4	IVA/T4	Tumor infiltriert Blase und/oder Rektum		
1 7 / 1 7	IVB	Fernmetastasen		

^{*}Simultane Tumore des Corpus uteri und von Ovar/Becken in Begleitung einer Endometriose von Ovar/Becken sollen als unabhängige Primärtumore klassifiziert werden







Tabelle 10: FIGO-/TNM-Stadien der Adenosarkome* des Uterus

FIGO-/TNM-Stadium		Definition	
I/T1		Tumor begrenzt auf den Uterus	
	IA/T1a	Tumor begrenzt auf Endometrium/Endozervix ohne myometrane Infiltration	
	IB/T1b	Infiltration weniger als die Hälfte des Myometriums	
	IC/T1c	Infiltration ≥50% des Myometriums	
II/T2		Tumorausbreitung im Becken	
	IIA/T2a	Befall der Adnexe (einseitig oder beidseitig)	
	IIB/T2b	Tumorausbreitung im extrauterinen pelvinen Gewebe, andere als Adnexe	
III/T3		Tumorausbreitung intra-abdominal	
	IIIA/T3a	Eine Lokalisation	
	IIIB/T3b	Mehr als eine Lokalisation	
N1	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder para-aortalen Lymphknoten	
IV/T4	IVA/T4	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut	
1 V / 1 '1	IVB	Fernmetastasen	

^{*}Simultane Tumore des Corpus uteri und von Ovar/Becken in Begleitung einer Endometriose von Ovar/Becken sollen als unabhängige Primärtumore klassifiziert werden







1.2 Symptomatik, allgemeine Diagnostik (inkl. Bildgebung), allgemeine Pathologie

1.2.1 Symptomatik

Konsensbasiertes Statement 1.S2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Es gibt keine spezifischen Symptome für uterine Sarkome.

Als suspekt gilt ganz allgemein der "schnell wachsende Uterus" bei niedrigen Östrogenspiegeln in der Postmenopause. Aufgrund der fehlenden spezifischen Symptomatik wird in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose entweder als Zufallsbefund am Hysterektomie-Präparat gestellt oder aber erst in fortgeschrittenen Stadien durch eine entsprechende sekundäre Begleitsymptomatik (z.B. Dyspnoe bei pulmonaler Metastasierung).

Bzgl. des Risikos eines Sarkoms bei "schnell wachsendem Uterus" (z.B. Größenzunahme um 6 Schwangerschaftswochen innerhalb eines Jahres [10]) ergab jedoch eine Analyse von Parker und Mitarbeitern an über 1.300 Patientinnen (hiervon ca. 350 mit "schnellem Wachstum") kein erhöhtes Sarkom-Risiko gegenüber den entsprechenden Kontrollen (0.27% vs. 0.23%) [11].

Schlussendlich lässt sich konstatieren, dass weder eine valide Definition für ein sogenanntes "schnelles Wachstum" vorliegt, noch dazugehörige Daten publiziert sind, welche eine sinnvolle Bewertung dieses Parameters bzgl. der Differenzierung zwischen Myom und Sarkom erlauben.

In ca. 2/3 der Uterussarkome findet sich hinweisend eine pathologische vaginale Blutung [12]. Im Gegensatz zu Karzinomen sind jedoch die Hysteroskopie und Abrasio nicht immer diagnostisch wegweisend. So kann das Ergebnis bei mesenchymalen Tumoren des Uterus nicht selten falsch negativ sein, d.h., letztere bleiben häufig zunächst unentdeckt, wenn sich bei Blutungsstörungen oder Postmenopausenblutungen die Indikation zur histologischen Abklärung ergibt. Somit sind diese diagnostischen Methoden nicht in der Lage, ein uterines Sarkom auszuschließen [13,14].

Bei klinischem Verdacht auf ein Malignom des Uterus sind morcellierende Verfahren kontraindiziert, da diese zu einer Prognoseverschlechterung führen [15]. In jedem Falle soll bei geplantem Morcellement auch bei klinisch nicht suspekt erscheinendem Tumor die Patientin über dieses Risiko aufgeklärt und alternative Verfahren angeboten werden.







1.2.2 Bildgebung

Konsensbasierte Empfehlung 1.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei histologisch nachgewiesenem uterinen Sarkom sollte aufgrund des hohen Metastasierungspotentials eine Schnittbildgebung (CT/MRT) von Thorax und Abdomen erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bildgebende Verfahren oder diagnostische Interventionen können ein uterines Sarkom nicht ausschließen.

Es existieren für kein bildgebendes Verfahren (Sonographie, CT, MRT, PET-CT) spezifische bzw. verlässliche Kriterien für Sarkome [16]. Da die vaginale Sonographie die gynäkologische Untersuchung auffälliger Uteri typischerweise flankiert, steht diese im Mittelpunkt der Diagnostik und ist insbesondere bei den oben genannten Hinweisen auf ein Sarkom sorgfältig durchzuführen. Ob der zusätzliche Einsatz einer Farbdopplersonographie eine bessere Differenzierung zwischen Myom und Sarkom ermöglicht, ist unklar.

Bei bereits histologisch gesicherter Diagnose oder bei dringendem klinischem Verdacht auf ein Sarkom umfasst die Bildgebung zunächst die Evaluation der Topographie des Tumors im Uterus. Dazu gehören weiterhin die Beurteilung der Invasionstiefe bzw. der Wandbegrenzung, der Infiltration benachbarter Organe, sowie des Lymphknotenstatus und die Erfassung extrauteriner Tumorabsiedlungen.

Ein wichtiges bildgebendes Kriterium bzgl. des Uterus ist die Evaluation von Nekrosezonen. Diese kann am besten mittels einer MRT mit Kontrastmittelverstärkung erfolgen, wobei ein hoher diagnostischer Vorhersagewert durch den Einsatz von speziellen Diffusions-Sequenzen (DWI-Sequenzen) erreicht wird (Accuracy bis 92%) [17].







Eine sichere Dignitätseinschätzung ist allerdings auch mittels dieser Techniken nicht möglich, abgesehen davon, dass diese weder als allgemeiner Standard angesehen werden noch in der Breite verfügbar sind.

Die abdominelle Bildgebung kann auch durch eine Computertomographie erfolgen. Diese ist v. a. zum Staging und zur Erfassung einer distanten Metastasierung geeignet.

Bei einem bekannten Sarkom sollte auch immer ein CT des Thorax als Grundlage für das aktuelle Management und ggf. als Ausgangsbefund für die Nachsorge erfolgen.

Die Rolle der Positronenemissionstomographie (FDG-PET) zur Tumorcharakterisierung, zum Staging und Management bei uterinen Sarkomen ist unklar [18,19], und kann somit nicht als allgemeiner Standard empfohlen werden.

Zusammenfassend stellt die transvaginale Sonographie das wichtigste primäre diagnostische Verfahren zur Beurteilung des Uterus dar.

1.2.3 Allgemeine Pathologie

1.2.3.1 Abradate und diagnostische Biopsien

Die Diagnostik uteriner Sarkome setzt repräsentative Gewebeentnahmen voraus. Ergibt sich im Abradat der morphologische Verdacht auf ein Sarkom und ist das übersandte Gewebe nicht bereits vollständig aufgearbeitet, erscheint es zweckmäßig, weiteres Material einzubetten. Zur histologischen Sicherung entnommenes stanzbioptisches Gewebe soll in Stufenschnitten aufgearbeitet werden. In der Regel sind 3 Stufenschnitte in einem Abstand von ca. 200µm ausreichend.

Insbesondere bei regressiven Veränderungen oder ausgedehnten Nekrosearealen im Abradat bzw. Biopsien kann die endgültige histogenetische Einordnung uteriner Sarkome problematisch sein. Dennoch sollte das Gewebe auch unter Einsatz immunhistochemischer und ggf. molekularpathologischer Methoden adäquat aufgearbeitet werden, da insbesondere bei (lokal) fortgeschrittener Erkrankung bzw. anästhesiologischer/internistischer Risikokonstellation ein definitives operatives Vorgehen problematisch sein kann, und die Biopsie dann therapierelevant ist.

Im Befundbericht soll eine Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion erwähnt werden [2,20-22].







1.2.3.2 Präparate nach Hysterektomie bzw. operativer Therapie uteriner Sarkome

Konsensbasierte Empfehlung 1.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können.

- histologischer Tumortyp nach WHO
- Grading bei ESS
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status)
- Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)
- Staging (pTNM)
- ⇒ Invasionstiefe in das Myometrium bzw. (endo-) zervikale Stroma
- dreidimensionale Tumorgröße in cm
- metrische Angabe des minimalen Abstandes des Sarkoms zu den jeweils relevanten Resektionsrändern
- R-Klassifikation (UICC)
- Estrogen- und Progesteronrezeptorexpression

Literatur: [2,20-22]

Konsensbasierte Empfehlung 1.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Da uterine Sarkome eine ausgeprägte intratumorale Heterogenität aufweisen können, sollen alle Tumoren <2cm maximaler Ausdehnung vollständig aufgearbeitet werden. Bei Tumoren >2cm soll die Einbettung von ein Paraffinblock pro Zentimeter größter Tumorausdehnung erfolgen.







Konsensbasierte Empfehlung 1.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei unklaren Befunden bzgl. Dignität oder Subtyp soll eine konsiliarpathologische Untersuchung angefordert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Alle Patientinnen mit der Diagnose eines uterinen Sarkoms soll in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Diese Vorstellung soll an einem DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum oder Sarkomzentrum erfolgen.

Im histologischen Befundbericht soll zur Größe und Beschaffenheit des Präparates (aufgerissenes Präparat, Morcellement) mit dezidierter Angabe der resezierten Strukturen Stellung genommen werden [2,21,22]. Insbesondere bei morcellierten / in mehreren Teilstücken übersandten Uteri sollte besonders auf auffällige makroskopische Befunde (z.B. Diskolorationen, Hämorrhagien, Einblutungen, ggf. unscharfe Begrenzung von Herdbefunden) geachtet werden und eine adäquate Gewebeentnahme erfolgen [23].

Die Messung des Abstandes zu den jeweiligen Resektionsrändern erfolgt von der Stelle der tiefsten Tumorinfiltration bis zum chirurgischen Resektionsrand, entweder nach Markierung auf dem Objektträger mittels eines Lineals oder bei geringen Abständen mittels Okularmikrometer.







1.3 Genetische Prädisposition

Konsensbasierte Empfehlung 1.E10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Sind die Voraussetzungen für eine Keimbahnanalyse im TP53-Gen erfüllt, soll eine genetische Beratung mit nachfolgender Analyse zum Ausschluss eines LFS angeboten werden.

Der überwiegende Teil der Sarkome tritt sporadisch auf. Dennoch kann die Diagnose eines uterinen Sarkoms im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter auf ein erbliches Tumordispositionssyndrom, das Li-Fraumeni Syndrom (LFS), hinweisen.

Voraussetzung für TP53-Genanalyse (nach NCCN-Guidelines Version 1.2019)

- ⇒ Patientin aus einer Familie mit bekannter pathogener TP53-Mutation
- klassische Kriterien des LFS [24,25]
 - Kombination einer Person mit einem Sarkom^a < 45. Lebensjahr (LJ) und
 - o einem erstgradig Verwandten mit einem Karzinom < 45. LJ und
 - einer zusätzlichen erst- oder zweitgradig verwandten Person der gleichen Linie mit einem Karzinom < 45. LJ oder einem Sarkom unabhängig vom Alter
- Chompretkriterien [26,27]:
 - Person mit einem Tumor des LFS Spektrums^b < 46. LJ und mindestens einem erst- oder zweitgradig Verwandten mit einem dieser Tumore (außer Mammakarzinom, falls der Indexpatient bereits an einem Mammakarzinom erkrankt ist) < 56. LJ oder mit Mehrfacherkrankungen unabhängig vom Alter
 - Mehrfacherkrankungen einer Person (außer mehrfaches Mammakarzinom),
 wovon zwei zum LFS Spektrum gehören mit Ersterkrankung < 46. LJ
 - Person mit einem Nebennierenrindenkarzinom oder Plexus Choroideus-Karzinom oder Rhabdomyosarkom (RMS) vom embryonalen anaplastischen







Subtyp, unabhängig vom Erkrankungsalter und von der weiteren Familienanamnese

Person mit Mammakarzinom vor dem 31. LJ

^aSarkome ohne bekannten Bezug zum LFS: Ewingsarkom, GIST, Desmoid-Tumor, Angiosarkom

Weitere erbliche Syndrome mit Ausbildung von in erster Linie nicht-uterinen Sarkomen sind die Neurofibromatose Typ 1 [28] (Nervenscheidentumore, Gliome, RMS) und eine Unterform der Familiären Adenomatösen Polyposis des Darmes (FAP), dem Gardner-Syndrom [29], mit Entstehung von Desmoid-Tumoren.

Wie häufig uterine Sarkome im Rahmen des LFS auftreten, ist bislang nicht untersucht. Osteosarkome stellen die größte Subgruppe aller Sarkome beim LFS dar. RMS werden bei Kindern mit *TP53*-Mutationen ebenfalls häufig festgestellt. Etwa 22% aller Sarkome von Anlageträgern bis zum 19. LJ sind RMS [25]. Vor allem im frühen Kindesalter werden gelegentlich auch RMS des Uterus (median 2.7; Spannweite 0.5-20 Jahre) und im späteren Kindesalter RMS der Zervix uteri (median 13.5; Spannweite 3 Monate-20.4 Jahre) beschrieben [30]. Diese weisen häufig einen embryonalen Typ auf und gehen mit einer sehr guten Prognose einher [31].

Neben dem LFS sollte bei Rhabdomyosarkomen der Zervix jedoch in erster Linie das Vorliegen eines DICER1 Syndroms, auch Pleuro-pulmonales Blastom (PPB) genannt, ausgeschlossen werden [32].

Leiomyosarkome treten dagegen auch beim LFS in der Regel erst nach dem 20. LJ (44.2 ± 14.0 Jahre) auf und nehmen einen Anteil von 7.6% aller detektierten Sarkome von *TP53*-Anlageträgerinnen ein [25]. Molekulargenetische Untersuchungen von Tumorgewebe legen aufgrund des häufigen Auftretens somatischer *TP53*-Mutationen durchaus einen Stellenwert uteriner Leiomyosarkome für das LFS nahe [33]. Dagegen sind aufgrund ihres selteneren Auftretens molekulargenetische Analysen endometrialer Stromasarkome mit Angaben zur Häufigkeit von *TP53*-Mutationen nicht verfügbar.







^bLFS Spektrum: Weichteilsarkom, Osteosarkom, ZNS Tumor, Mammakarzinom, Nebennierenrindenkarzinom

2 Uterine Leiomyosarkome

2.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

In Nordeuropa wird mit etwa 0,4 Fällen/100 000 Frauen in allen Altersgruppen die höchste Inzidenz zwischen dem 45. und 59. Lebensjahr beobachtet [34].

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren [14].

Klinisch können Blutungsstörungen (z.B. Zwischenblutungen, Postmenopausenblutung) und je nach Größe des Befundes Druckerscheinungen in der Scheide und im Abdomen angegeben werden. Diese Druckerscheinungen, wie auch eine Hypermenorrhoe treten allerdings in gleichem Maße bei Leiomyomen auf und sind somit zur Diskriminierung nicht geeignet. Oft sind die Patientinnen asymptomatisch.

Eine Abrasio und/oder Endometriumsbiopsie z.B. bei Postmenopausenblutung ist allerdings in ca 50% der Fälle falsch-negativ und gestattet somit nicht den sicheren Ausschluß [35].

Somit sind LMS in der Regel Zufallsbefunde, die sich nach Hysterektomie oder "Myom"enukleation ergeben.

Bedauerlicherweise gibt es auch in den bildgebenden Verfahren keine spezifischen Zeichen zur Differenzierung eines LMS von einem benignen Leiomyom [16]. Lediglich in der MRT weisen hohe T1- bzw. T2-gewichteten Signalintensitäten auf ein LMS, aber auch auf andere high-grade Sarkome hin [36].

2.2 Histopathologische Diagnose

Leiomyosarkome (LMS) treten entweder solitär im Uterus oder in Kombination mit Leiomyomen auf, sind dann in der Regel jedoch die größte Läsion innerhalb des Uterus. Nur ~25% der LMS sind <5cm; zwei Drittel sind intramural, 20% submukös und 10% subserös lokalisiert; ~5% finden sich in der Cervix uteri.

Die Schnittfläche ist typischerweise grau-weiß, weich, fischfleischartig und zumeist mit Nekrosen, Einblutungen (sog. bunte Schnittfläche) und zum Teil mit unscharfer Randbegrenzung assoziiert. Myxoide LMS weisen typischerweise eine myxoid-zystische Schnittfläche auf [37].

Histologisch werden in der WHO-Klassifikation das (klassische, spindelzellige) Leiomoyosarkom, sowie eine epitheloide und myxoide Variante aufgeführt [2].







Das <u>klassische oder auch spindelzellige LMS</u> stellt eine Proliferation unterschiedlich polymorpher glatter Muskelzellen dar. Mehrkernige Tumorzellen sind nur in ~50% der Fälle nachweisbar [38-41]. Die Zahl der Mitosen ist sehr variabel, jedoch in der Regel hoch (zumeist >15 Mitosen/ 10 HPF [42].

Der Bestimmung der Mitosezahl uteriner Sarkome wird eine Auszählung aller Mitosen in zehn hochauflösenden Mikroskopfeldern (high-power fields; HPF) zugrunde gelegt. In Analogie zur WHO-Klassifikation Mammakarzinom wird ein HPF als ein Blickfeld im Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung definiert [43-45]. Da zahlreiche präanalytische und färbetechnische Faktoren die Zahl der Mitoserate beeinflussen können [45], soll die Mitosezahl an gut gefärbten HE-Schnitten mit einer Schnittdicke von 4-5µm von gut fixierten und ausreichend entwässerten Paraffinblöcken bestimmt werden mittels Auszählen der Mitosen in zellreichen Abschnitten mit den am stärksten mitoseaktiven Arealen und Berücksichtigung nur definitiver Mitosen [45]. Ebenso wie beim Mammakarzinom und bei den Weichteilsarkomen soll die Mitosezahl an ausreichend fixiertem und repräsentativem Gewebe bestimmt werden [43,45,46].

Ein diagnostisch relevanter cut-off Wert wird in der WHO-Klassifikation nicht angegeben [2]. Diskutiert wird ein cut-off Wert von >10 Mitosen / 10 HPF [45,47,48]. Tumorzellnekrosen treten in etwa einem Drittel aller LMS auf. Tumorzellnekrosen sind bei Leiomyosarkomen als ein abrupter Übergang zwischen vitalem und nekrotischem Tumorgewebe [38,49,50]. Charakteristischerweise finden sich die vitalen Tumorzellen oft (manschettenartig) um Blutgefäße herum. Innerhalb der Nekroseareale finden sich mehr oder weniger gut erhaltene Tumorzellen. Von den Tumorzellnekrosen sind infarktoide Nekrosen, wie sie oft in Leiomyomata vorkommen [38,40,41], abzugrenzen.

Eine Gestagen-Therapie kann in Leiomyomata Nekrosen hervorrufen, die mit Tumornekrosen verwechselt werden können [51]. Ebenso können Gestagene ausgeprägte lymphozytäre Infiltrate induzieren, die einem Lymphom ähnlich sehen [52]. Die Differenzialdiagnose zwischen infarktoiden und Tumorzellnekrosen kann auch unter erfahrenen Pathologen problematisch sein [53], so daß in Zweifelsfällen eine Zweitmeinung eingeholt werden soll. Die WHO-Klassifikation fordert für die Diagnose eines LMS den Nachweis von Mitosen und atypischen Tumorzellen [2]. Aufgrund der zum Teil schwierigen Unterscheidung von infarktoiden Nekrosen und Tumorzellnekrosen wird dieser Parameter für die Diagnose nicht zwingend gefordert.







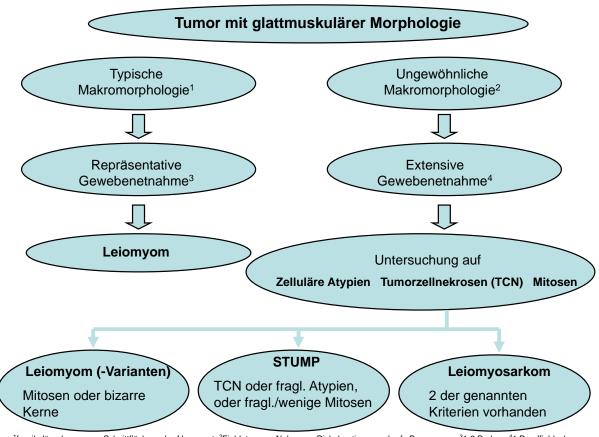
In einem Teil der Fälle lässt sich ein infiltratives Wachstum in das umgebende Myometrium nachweisen.

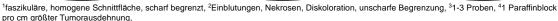
Ein Grading von uterinen LMS ist in der WHO-Klassifikation nicht vorgesehen [2];

Die Diagnose eines glattmuskulären Tumors mit unsicherem Malignitätspotenzial (<u>STUMP</u>; <u>smooth muscle tumor of uncertain malignant potential</u> [50] sollte nur in Ausnahmefällen gestellt werden, wenn es nicht gelingt, eine sichere Unterscheidung zwischen einem (klassischen) LMS und einem Leiomyom zu treffen [6,39,40]. Beim Nachweis von p53 und p16 in einem STUMP wurde von aggressiveren Verläufen berichtet [54], siehe auch Abschnitt Immunhistochemie.

Ungeachtet der Berücksichtigung aller morphologischen Kriterien und auch nach Einbettung zusätzlichen Tumorgewebes kann bei einem Teil der glattmuskulären Tumoren eine definitive morphologische Kategorisierung unmöglich sein [55]. Ein diagnostischer Algorithmus glattmuskulärer Tumoren ist in Abbildung 2 [38-41,50,56] zusammengefasst.

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus glattmuskulärer Tumoren des Uterus











<u>Epitheloide LMS</u> sind definiert als eine Proliferation runder und/oder polygonaler glattmuskulärer Zellen mit eosinophilem oder klarem Zytoplasma [50,57]. Die zelluläre und nukleäre Polymorphie ist in der Regel gering. Die Mitosezahl ist in der Regel >3 Mitosen/10 HPF oder es sollten Tumorzellnekrosen vorhanden sein [2,39,57].

<u>Myxoide LMS</u> sind durch eine sehr unterschiedlich zellreiche Proliferation spindeliger glattmuskulärer Zellen mit viel myxoidem Stroma gekennzeichnet. Die zelluläre Polymorphie kann, ebenso wie die Mitoserate, sehr gering sein [39,58,59].

Die diagnostischen Kriterien für ein myxoides LMS sind: entweder eine ausgeprägte zytologische Atypie (mäßig bis stark), Tumorzellnekrosen, mehr als 2 Mitosen/10 HPF oder destruktive Infiltration des angrenzenden Myometriums [58].

Das <u>dedifferenzierte LMS</u> des Uterus ist extrem selten [60] und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Es hat jedoch noch keinen Eingang in die aktuelle WHO-Klassifikation gefunden [50]. Morphologisch ist diese Entität durch das Nebeneinander eines klassischen (spindelzelligen) Leiomyosarkoms und einer undifferenzierten Tumorkomponente gekennzeichnet, in der sich auch immunhistochemisch keine myogene Differenzierung nachweisen lässt.

2.2.1 Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen

Leiomyosarkome exprimieren glattmuskuläres Aktin, muskelspezifisches Aktin, Desmin, H-Caldesmon und Vimentin [61]. Sie können auch für WT1 [62], Bcl-2 [63], ER, PR [64] und CD10 [65] positiv reagieren. In bis zu 25 bis 30% der Fälle lässt sich insbesondere bei den epitheloiden Varianten eine zumeist fokal ausgebildete Expression von Zytokeratin nachweisen. Andererseits finden sich bei 25 bis 30% der epitheloiden und myxoiden Leiomyosarkome keine nennenswerte Expression myogener Marker. Obwohl Leiomyosarkome häufiger und stärker p53, MIB 1 und p16 und weniger häufig Bcl-2, ER und PR als Leiomyome exprimieren, eignet sich dieses Markerpanel nicht für die Differenzialdiagnose zwischen benignen und malignen glattmuskulären Tumoren. Grund hierfür ist die Tatsache, dass das Expressionsmuster der genannten Marker nur einen graduellen Unterschied zeigt und keinen Positiv-Negativ Unterschied [66,67].

Der immunhistochemische Nachweis von p53 und p16 in einem STUMP soll auf aggressivere Verläufe hinweisend sein [54], wobei in diesen Fällen zu diskutieren ist, ob es sich bei STUMP mit p53- und p16-Positivität nicht um gut differenzierte LMS handelt, bei denen die definitive Diagnose möglicherweise aufgrund einer inadäquaten Aufarbeitung nicht gestellt worden ist.







Die Bedeutung von Stahmin-1 bei der Unterscheidung zwischen Leiomyomata und spindelzelligen LMS ist derzeit noch unklar [68]. LMS, insbesondere schlecht differenzierte Tumoren, zeigen in der Regel eine höhere Rate an Ki-67 positiven Zellen [69,70]. CD 117 und DOG-1 können in LMS fokal positiv sein (<50% der Zellen; [71,72]). In Zweifelsfällen sowie bei diffuser CD 117- bzw. DOG-1-Positivität kann zum Ausschluß eines extra-intestinalen GIST [73] eine Mutationsanalyse notwendig sein [74].

2.2.2 Zytogenetik und Molekularpathologie

Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass Leiomyosarkome zytogenetisch wesentlich komplexere Veränderungen als typische Leiomyome aufweisen. Dabei handelt es sich sowohl um numerische als auch strukturelle Veränderungen. Sie führen in den LMS zu einer hohen genetischen Instabilität. In einer 2018 publizierten Studie mit Exom- und Transcriptom-Sequenzierung fanden sich erste Hinweise auf eine substantielle Heterogenität der Mutationen, eine nahezu universelle Inaktivierung von TP53 und RB1, ausgeprägte DNA copy number häufige Duplikationen Veränderungen. des gesamten Genoms. alternative Telomerverlängerungen und rekurrente Veränderungen in den Telomer Maintenance Genen ATRX, RBCL2 und SP100. Tumorzellen, bei denen Veränderungen, wie auch bei BRCA Mutationen gefunden werden, weisen eine therapeutische Empfindlichkeit gegenüber Olaparib und Cis-Platin auf [75].

2.3 Prognose

LMS sind hoch aggressive Tumoren mit einer ungünstigen Prognose. Die Rezidivraten schwanken zwischen 53 und 71% und das durchschnittliche 5-Jahres Gesamtüberleben liegt zwischen 40 und 50% [42,76].

Nach einer norwegischen Untersuchung ist die Prognose mit einem 5-Jahres Gesamtüberleben von 51% im Stadium I und lediglich 25% im Stadium II eindeutig vom Tumorstadium abhängig [55]. Bereits im Stadium I zeigt sich darüber hinaus eine signifikante prognostische Abhängigkeit von der Tumorgröße. Dementsprechend lag nach einer umfangreichen Studie (n=819) das 5-Jahres Gesamtüberleben im Stadium IA bei 76,6% und im Stadium IB nur noch bei 48,4% [77].

Weitere Prognosefaktoren sind das Alter, der tumorfreie Absetzungsrand, der Mitoseindex sowie eine Gefäßinvasion [42,77]. Darüber hinaus sind die wichtigsten iatrogen bedingten negativen Prognosefaktoren ein Morcellement bzw. eine Tumorverletzung z. B. durch eine "Myomektomie" [78].







2.4 Operative Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 2.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Frühstadium sollen die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement und eine Adnexexstirpation bds. erfolgen.

Bei prämenopausalen Patientinnen können die Ovarien belassen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E12

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie sollte bei diagnostisch unauffälligen LK nicht durchgeführt werden.

Die totale Hysterektomie bildet bei auf den Uterus begrenztem LMS den Goldstandard des operativen Managements. Die Indikation zur Adnexexstirpation kann fakultativ in Abhängigkeit vom Menopausenstatus gestellt werden. Tatsächlich können bei jungen Frauen die Ovarien ohne Einfluss auf die Prognose erhalten werden [77,79,80]. Ovarielle Metastasen sind mit lediglich 3% ohnehin selten und kommen fast ausschließlich bei einer auch anderweitigen intraperitonealen Ausbreitung vor [80].

Die Inzidenz von primären pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen ist beim LMS niedrig. Sind die Lymphknoten – hierbei häufig bereits intraoperativ auffällig - befallen, liegt meist auch schon eine extrauterine bzw. hämatogene Metastasierung vor. Insofern ist eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie nicht mit einer verbesserten Prognose verbunden und wird im Allgemeinen nicht empfohlen [79,81,82].

Suspekte Lymphknoten sollten dennoch entfernt werden.

Bezüglich eines fertilitätserhaltenden Vorgehens liegen lediglich Fallberichte mit meist unglücklichem Ausgang vor, so dass dieses nicht empfohlen werden kann.

Bei ausgedehnten, fortgeschrittenen Befunden sollte der Versuch einer operativen Tumorreduktion erfolgen [79,83].







Bei postoperativ klinischer Tumorfreiheit wurde im Rahmen einer retrospektiven Analyse von insgesamt 96 Patientinnen eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 14 vs. 7 Monate bei R1/R2-Resektion) und des Gesamtüberlebens erzielt (32 vs. 20 Monate) [84].

2.5 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

Konsensbasierte Empfehlung 2.E13	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Fine adjuntante Chemotheranie collte n	ight gangrall durchgaführt kann ahar in

Eine adjuvante Chemotherapie sollte nicht generell durchgeführt, kann aber in Abhängigkeit von Risikofaktoren (z.B. höheres Tumorstadium) nach individueller Schaden/Nutzen Abwägung mit der Patientin eingesetzt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E14		
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
Eine Strahlentherapie nach Komplettresektion eines LMS im Stadium I/II sollte nich durchgeführt werden.		

Eine adjuvante systemische Therapie ist nicht generell indiziert, da bislang in keiner randomisiert-kontrollierten Studie ein Vorteil im Gesamtüberleben nachgewiesen werden konnte [85].

Aus den bisher vorliegenden Ergebnissen sowohl von prospektiven Phase II-Studien als auch einer Phase III-Studie scheinen aber Patientinnen mit Leiomyosarkom, bei denen der Tumor auf den Uterus begrenzt ist (Stadium I – III A mit ausschließlichem Befall der Uterusserosa) evtl. doch von einer systemischen Therapie nach Operation ohne Resttumor zu profitieren.

Eine Kombination aus Doxorubicin/Ifosfamid/Cisplatin ergab in diesem Zusammenhang im Rahmen einer kleinen Phase-III Studie (n=81 – hiervon allerdings 19 Patientinnen mit einem Karzinosarkom) einen signifikanten positiven Effekt auf das 3 Jahres-progressionsfreie Überleben (55% mit zusätzlicher Radiotherapie vs. 41% in der Kontrollgruppe mit alleiniger Radiotherapie), jedoch mit deutlich höheren Toxizitäten einhergehend [86].







Ähnlich gute Ergebnisse bezogen auf das PFS, mit jedoch geringerer Toxizität ergab sich in einer Phase-II Studie (n=47) für eine Kombinations-Chemotherapie mit Docetaxel und Gemcitabine gefolgt von Doxorubicin (3-Jahre PFS 57%) [87,88].

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint eine adjuvante Chemotherapie zumindest individuell diskutabel, auch wenn der Nachweis eines signifikant verbesserten Gesamtüberlebens bis dato nicht gezeigt werden konnte.

Darüber hinaus gibt es keine Daten bzgl. des Nutzens einer adjuvanten endokrinen Therapie bei Leiomyosarkomen des Uterus.

Die adjuvante Beckenbestrahlung mit 50.4 Gy im Stadium I oder II zeigte in einer randomisierten Studie [89] zwar eine verbesserte lokale Kontrolle für das Gesamtkollektiv mit unterschiedlichen Sarkomentitäten, jedoch in der Subgruppe der Patientinnen mit Leiomyosarkomen (n=99) weder einen Effekt auf die Lokalrezidivrate (20% mit Strahlentherapie - 24% ohne Strahlentherapie) noch bezüglich des Gesamtüberlebens. Somit ist eine Strahlentherapie bei Komplettresektion eines LMS im Stadium I/II im Allgemeinen nicht indiziert. Bei R1/2-Resektionen bei lokal fortgeschrittenem auf das Becken begrenzten Tumor kann diese erwogen werden.

2.6 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

Konsensbasierte	Empfehlung 2.E15
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Diagnose eines metastasierten LMS eingesetzt werden.	S soll als Erstlinien-Therapie Doxorubicin

Bei Rezidiven bzw. Metastasen uteriner Leiomyosarkome gibt es Hinweise, dass die operative Komplettresektion mit einer verbesserten Prognose gegenüber einer alleinigen Chemo-und/oder Radiotherapie assoziiert ist [90-93]. So zeigten zwei Studien bei einem selektierten Patientenkollektiv ein verbessertes Überleben (medianes Überleben 45 vs. 31 Monate bzw. 2.0 vs. 1.1 Jahre) nach kompletter Resektion von Metastasen bei Leiomyosarkomen [90,94]. Bei ausgewählten Patientinnen könnte insbesondere die Resektion von einzelnen Lungen-und/oder Lebermetastasen das Überleben verlängern [95,96]. Es sollte deshalb bei jedem







Rezidiv bzw. isolierten Metastasen mittels Bildgebung geprüft werden, inwieweit eine Komplettresektion möglich und sinnvoll ist.

In einer retrospektiven Analyse von 130 Patientinnen war lediglich eine komplette Metastasenresektion (speziell bei "spätem" Auftreten: >12 Monate nach Primärdiagnose) in multivariater Analyse mit einem signifikant verlängerten Überleben assoziiert (HR 0.49; p=0.015) [97].

Eine palliative systemische Therapie ist bei einer diffusen Metastasierung und bei Rezidiven/Metastasen, die einer Operation nicht (mehr) zugänglich sind, angezeigt. Eine solche Therapie sollte unter Berücksichtigung der Toxizität ausführlich mit der Pat. gesprochen werden.

Für die Mono-Chemotherapie gibt es nur wenige wirksame Substanzen, wie Ifosfamid, Gemcitabine oder Doxorubicin mit moderaten Ansprech-Raten (Partielle oder Komplette Remission) zwischen 17% und 25% [98,99].

Paclitaxel, Cisplatin, Topotecan und Etoposid sind bei geringen Ansprech-Raten von <10% wenig wirksam [100-103].

Demgegenüber erzielen Kombinations-Chemotherapien im Vergleich zu Mono-Therapien zwar höhere Ansprechraten zu erzielen, jedoch auf Kosten einer gesteigerten Toxizität [104-106].

Eine Überlegenheit einer Kombinations- über eine Mono-Chemotherapie bzgl. des Überlebens konnte bislang jedoch in dieser Situation nur durch eine prospektiv-randomisierte Phase II-Studie für die Kombination Docetaxel / Gemcitabine gezeigt werden [107]. Eine weitere Studie mit vergleichbarem Design konnte diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen, sodass es schlussendlich unklar ist, ob diese Kombination einen Benefit für die Patientinnen bringt [108].

Neueren Daten aus einer Phase III Studie zufolge hat eine Kombination aus Docetaxel und Gemcitabine keinen Vorteil gegenüber einer Mono-Therapie mit Doxorubicin sowohl im Gesamtkollektiv der Weichteilsarkome als auch in der Untergruppe der uterinen LMS mit sich zu bringen (Medianes Gesamtüberleben 67 vs. 76 Wochen, HR 1·14, 95% CI 0·83–1·57; p=0·41 im Gesamtkollektiv N=257 [109].

Darüber hinaus wurde in einer randomisierten Phase-II Studie an 133 Patientien/-innen mit vorwiegend LMS durch die zusätzliche Applikation des Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörper Olaratumab das Gesamtüberleben von 15 auf 27 Monate signifikant gesteigert. Für eine abschließende Beurteilung sind allerdings derzeit noch laufende Phase III-Studien abzuwarten [110].







Die Hinzunahme von Bevacizumab zur Chemotherapie ist bislang ohne Nutzen geblieben. So musste eine randomisierte Phase-3 Studie bei metastasiertem uterinen LMS nach Einschluß von 107 Patientinnen abgebrochen werden, da die Überlegenheit des experimentellen Arms (Gemcitabine-Docetaxel + Bevacizumab) gegenüber dem Standardarm (Gemcitabine-Docetaxel) nicht mehr zu erreichen war (Medianes PFS 4 vs. 6 Monate; HR 1.12, p=0.58 / Medianes OS 23 vs. 27 Monate; HR 1.07, p=0.81) [111].

Trabectedin ist als second-line Chemotherapie in der Metastasierung nach Anwendung von Anthrazyklinen in Phase II-Studien untersucht worden und sollte in dieser Indikation bevorzugt eingesetzt werden. Zwar dürfen nur sehr geringe Remissionsraten erwartet werden, in bis zu 50% der Fälle wird aber eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht [112].

Mit dem Multi-Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib wurde eine weitere second-line Therapieoption durch eine doppel-blinde, placebokontrollierte Phase III-Studie mit Einschluß allerdings unterschiedlicher histologischer Sarkom-Typen in der Metastasierung untersucht. Hinsichtlich der Remissionsraten und der Häufigkeit einer Stabilisierung der Erkrankung gilt die gleiche Aussage wie zu Trabectedin. In dieser Studie wurde sowohl das progressionsfreie Erkrankungsintervall im Gesamtkollektiv als auch in der Subgruppe der Leiomyosarkome durch Pazopanib signifikant verlängert [113].

Es gibt keine validen Daten für den primären Einsatz einer endokrinen Therapie. Gleichwohl kann eine solche Behandlung bei Patientinnen, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wird, als Alternative eingesetzt werden. In einer Phase-2 Studie an 27 Patientinnen mit inoperablem LMS zeigte sich ein Ansprechen auf den Aromatasehemmer Letrozol (2.5 mg) (50% Progressions-freies Überleben nach 3 Monaten). Als Voraussetzung gelten eine diffuse Expression von Estrogen- und Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe [114].

Eine perkutane Strahlentherapie kann bei nicht resektablen lokoregionären Rezidiven gezielt zur Palliation eingesetzt werden [115]. Bei isolierten Befunden kann zudem eine postoperative Strahlentherapie zur ggf. besseren lokalen Kontrolle ohne nachgewiesenen Nutzen auf das Gesamtüberleben erwogen werden.







3 Low-grade Endometriale Stromasarkome

3.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

Das mediane Erkrankungsalter liegt in der 6. Lebensdekade [14].

In der Regel werden diese Tumoren durch pathologische Blutungen, evtl. einhergehend mit einer vergrößerten Gebärmutter mit ggf. entsprechenden Beschwerden auffällig. Spezifische diagnostische Zeichen für Low-grade ESS fehlen auch hier in den bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT) [16]. Gleiches gilt für eine Abrasio bei abnormaler Blutung, welche oft nicht zur korrekten Diagnose führt (z. B. bei intramuralem Sitz) [14].

3.2 Histopathologische Diagnose

Die WHO-Klassifikation unterscheidet bei den malignen, vom endometrialen Stroma ausgehenden Tumoren (siehe Abbildung 3) die

- low-grade endometrialen Stromasarkome,
- high-grade endometrialen Stromasarkome und die
- undifferenzierten uterinen Sarkome [50].







Abbildung 3: Synopsis der Morphologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie endometrialer Stromasarkome (ESS) und undifferenzierter uteriner Sarkome (UUS)

Low grade ESS high grade ESS undiff. uterine Sarkome (UES) Morphologie * ähneln endometr. Stromazellen * oft Übergang LG- in HG-ESS * keine Ähnlichkeit zu ESS * geringe Polymorphie * stärkere Polymorphie * hochgradige Polymorphie * selten (mikrosk.) Nekrosen * mikro-/makrosk. Nekrosen * i.d.R. makrosk. Nekrosen * zungenförmige myom. Infiltration * destruierendes Wachstum * destruierendes Wachstum * wenige/keine Mitosen * viele Mitosen (meist >10/10 HPF) * sehr mitosereich **Immunhistochemie** * CD 10+ve, ER/PR +ve * CD 10 -ve, ER/PR -ve * CD 10, ER/PR variabel, heterogen * cyclin D1_{nucl} +ve i.d.R. <10% * cyclin D1_{nucl} +ve >70% der * cyclin D1_{nucl} +ve/-ve der Tumorzellen der Tumorzellen * SMA, EMA, CKs, Desmin variabel * SMA (+ve), CD 117 -ve * CD 117 +ve, DOG-1 -ve * BCOR +ve (>70%) Molekularpathologie JAZF1-SUZ12 Komplexe YWHE-FAM22 genetische Andere (s.Tab.) ZC3H7B-BCOR Veränderungen **Prognose** intermediär schlecht

Low-grade ESS (LG-ESS) sind definiert als maligne Tumoren bestehend aus mesenchymalen Zellen, die dem endometrialen Stroma des Endometriums in der Proliferationsphase ähneln [50,116,117]. Der Nachweis intratumoraler Hämorrhagien und/oder Nekrosen ist variabel. LG-ESS zeigen eine myometrane Infiltration mit oder ohne Lymph-, häufiger jedoch eine Blutgefäßinfiltration; letztere kann sich gelegentlich in extrauterine Gefäße ausbreiten. Eine nukleäre bzw. zelluläre Polymorphie kann fehlen oder ist gering ausgeprägt, die mitotische Aktivität ebenso.

LG-ESS und endometriale Stromaknoten (s.u.) können glattmuskuläre Anteile, myxoide Veränderungen, eine sex cord-ähnliche Struktur sowie ein pseudoglanduläres Wachstum aufweisen. Andere (metaplastische) Strukturen sind selten. Probleme bei der Abgrenzung gegenüber einer Endometriose können LG-ESS mit fokaler glandulärer Differenzierung bereiten







[118]. Hilfreich ist hier eine extensive Einbettung mit dem Nachweis "typischer" LG-ESS-Anteile ohne Drüsen. Gleiches gilt für den Nachweis von LG-ESS mit papillärem/pseudo-papillärem Wachstum [119], welches zumeist nur fokal vorhanden ist.

In der Retikulinfaserdarstellung (Gomori-Färbung) findet sich ein dichtes Netzwerk, das Einzelzellen oder kleine Zellgruppen umgibt. Kennzeichnend und gegenüber dem LMS differenzialdiagnostisch bedeutsam, ist ein hoher Gehalt an arteriolären Gefäßen, die an Spiralarterien erinnern.

Gegenüber dem LG-ESS ist der endometriale Stromaknoten abzugrenzen, bei dem es sich um eine zumeist submukös bzw. intramural, seltener subserös gelegene i.d.R. scharf begrenzte Läsion endometrialer Stromazellen unterschiedlicher (meist geringer) mitotischer Aktivität handelt [2,50,117]. Fingerähnliche Projektionen oder Tumozellnester, die nicht mehr als 0,3cm vom Haupttumor entfernt sein dürfen und die Zahl von 3 nicht überschreiten, sind mit der Diagnose vereinbar [50]. Beim Nachweis von Lymph- oder Veneninfiltraten handelt es sich unabhängig von der Außenkontur und nachweisbarer Infiltration oder Satellitenherden um ein low-grade ESS [50].

Der Einsatz der Immuhistochemie, ggf. molekularpathologische Analysen können die Diagnosestellung erleichtern [120].

3.2.1 Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen

LG-ESS exprimieren in der Majorität CD 10, WT-1 und sind positiv für Estrogen- und Progesteronrezeptoren [50,65,68,121-123]. Gelegentlich können glattmuskuläres Aktin, β-Catenin, der Androgenrezeptor und Pan-Zytokeratine nachgewiesen werden; CD 117 ist negativ [4,65,124,125]. Cyclin D1 zeigt eine variable und heterogene nukleäre Expression (in der Majorität der Fälle in <10% der Zellen [50,126,127], die differenzialdiagnostisch wichtig zur Abgrenzung gegen ein HG-ESS sein kann [4].

IFITM-1 ist ein neuer, kürzlich publizierter endometrialer Stromamarker, der eine bessere Abgrenzung von glattmuskulären Tumoren erlauben soll [128,129]. Diese Ergebnisse müssen jedoch in weiteren Studien validiert werden. Eine Synopsis der Immunhistochemie findet sich in Abbildung 3 / Tabelle 14.







Tabelle 11: Morphologische Differenzierungsmerkmale endometrialer Stromasarkome

	low-grade ESS	high-grade ESS
Histologie		
Mitosen	<10/10 HPF	zumeist >10/10 HPF
Nekrosen	keine, selten	oft
	 emie [126,127,130-133]	
CD 10	+++	-/fokal +/+++ ¹
SMA	fokal +	fokal +
ER/PR/AR	+++	-
p53	wildtype	wildtype
Cylin D-1	- / fokal +	diffus + (>70% stark, nukleär)
CD 117	- / fokal	+ 2
DOG-1	-	-
IFITM-1 ³	+	?
BCOR	-	diffus + (>70% stark, nukleär)
Prognose [134-	 ·138]	
Lymphknotenmo	etastasen	
	keine	keine / ja ⁴
5-Jahres Gesan	ntüberleben	
	>90% (FIGO-Stadium I)	YWHAE: 33% (stadienunabhängig) BCOR: 23.5% (stadienunabhängig)

¹ BCOR-assoziierte Tumoren können eine diffuse Positivität zeigen [139,140])







² jedoch kein Nachweis einer c-kit-Mutation [133]

³ IFITM-1 ist ein kürzlich beschriebener Marker für endometriale Stromadifferenzierung, verbessert Abgrenzung zu glattmuskulären Tumoren [129], Erfahrungen bei HG-ESS und UUS eingeschränkt

⁴ BCOR-assoziierte HG-ESS können LKM aufweisen [139]

Tabelle 12: Molekulare Merkmale endometrialer Stromasarkome

endometriale Stromaknoten und low-grade-ESS

→ bei den low-grade ESS besteht keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation in Bezug auf die Histopathologie (außer möglicherweise bei den sehr seltenen LG-ESS mit sex-cord-like Elementen (D´Angelo et al. 2013), die zumeist das Fusionsprodukt *PHF1* aufweisen;

high-grade ESS

chromsomale Translokation Fusionsprodukt t(10;17) YWHAE-NUTM2 t(X;22) 2 ZC3H7B-BCOR

? ³ internal tandem duplication (ITD) für

JAZF1-BCOR L1

3.2.2 Molekularpathologie

ESS sind molekularpathologisch heterogen, zeigen jedoch wiederkehrende genetische Veränderungen [120]. Diese sind In Korrelation zur Prognose und Morphologie in Abbildung 3/Tabelle 14 zusammengefasst. Wichtig ist, dass es diesbezüglich keine eindeutige Korrelation zwischen Morphologie und zugrundeliegenden molekularen Veränderungen gibt (Genotyp-Phänotyp-Korrelation; [120]).

3.3 Prognose

Beim Low-grade ESS ist das Stadium der wichtigste prognostische Faktor [125]. Die Rate für das krankheitsspezifische 5-Jahres-Überleben beträgt bei Low-grade ESS 80-90% und das 10-Jahres-Überleben ca. 70% [134,144]. Ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose auf den Uterus







¹ häufigsteTranslokation bei LG-ESS`s mit einer Nachweisrate von 50-65% [141,142]

² Genlokus unsicher

³ Einzelfallbericht [143]

58

begrenzt (Stadium I), betragen die Raten sogar 100% bzw. 90%. In höheren Stadien fällt die Rate auf ca. 40% [82].

Positive Hormonrezeptoren gelten bzgl. des Gesamtüberlebens als günstiger Prognosefaktor hinsichtlich [145].

3.4 Operative Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 3.E16		
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
Im Frühstadium sollen die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellment und		
eine Adnexexstirpation bds. erfolgen.		

Konsensbasierte Empfehlung 3.E17		
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
Es gibt keine Daten zur onkologischen Sicherheit des Einsatzes einer Hormonersatz- Therapie nach durchgeführter Primär-Behandlung eines Low-grade ESS. Aufgrund		
der Tumorbiologie des Low-grade ESS mit hoher Östrogen-Abhängigkeit sollte von		
einer Hormonersatz-Therapie abgeraten werden.		
Literatur: [146]		

Konsensbasierte Empfehlung 3.E18		
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie sollte be diagnostisch unauffälligen LK nicht durchgeführt werden.		

Die Therapie der Wahl ist die totale Hysterektomie (ohne Morcellement) mit Entfernung beider Adnexe [147]







Die endokrine Abhängigkeit des LG-ESS ist gut belegt. So zeigt eine retrospektive Analyse von 153 LG-ESS Patientinnen eine signifikant erhöhte Rezidiv-Rate bei Belassen der Ovarien bei prämenopausalen Patientinnen. Sowohl in dieser Analyse als auch in zwei weiteren Auswertungen der SEER Datenbank ergab sich allerdings kein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben. Insofern sollten die Vorteile eines Ovarerhaltes bei jungen Patientinnen gegenüber dem Risiko einer höheren Rezidiv-Wahrscheinlichkeit sorgfältig abgewogen und mit den Patientinnen kritisch diskutiert werden [148-150].

Ein Lymphknotenbefall scheint keinen Einfluss auf die Prognose zu haben. Insofern ist von einer systematischen Lymphadenektomie, als auch von darauf aufbauenden adjuvanten Therapie-Optionen kein verlängertes Überleben zu erwarten, so dass die Lymphadenektomie nicht als Standard empfohlen werden kann [16,144,150,151].

Eine fertilitätserhaltende Therapie kann generell nicht empfohlen werden, da hierzu lediglich vereinzelte Fallserien publiziert wurden [152,153].

Sollte eine Patientin mit unbedingtem Kinderwunsch dennoch eine Fertilitäts-erhaltende Alternative wünschen, sollte lediglich bei einer umschriebenen polypoiden Läsion im Stadium T1a eine hysteroskopische R0-Resektion mit anschließender adjuvanter Megesterolacetat-Therapie 160 mg/die über mindestens 6 Monate erfolgen. Ein solch abweichendes Management vom Standard Hysterektomie soll intensiv an einem in der Behandlung dieser Tumorentität erfahrenen Zentrum überwacht (MRT, Sonographie) werden.

Ob bei fortgeschrittenen Tumoren eine Zytoreduktion einen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat, ist unklar [154]. Die Indikation hierzu ergibt sich – ggf. in palliativer Intention – aus dem klinischen Beschwerdebild der Patientin.

3.5 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

Konsensbasierte Empfehlung 3.E19 Expertenkonsens Konsensusstärke +++ Eine adiuwante endekring Therapia sellte nicht generall durchgeführt, kann aber in

Eine adjuvante endokrine Therapie sollte nicht generell durchgeführt, kann aber in Abhängigkeit von Risikofaktoren (z.B. höheres Tumorstadium) nach individueller Schaden/Nutzen Abwägung mit der Patientin eingesetzt werden.







Konsensbasierte Empfehlung 3.E20

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine adjuvante Chemotherapie soll nicht durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E21

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine adjuvante Strahlentherapie soll nicht durchgeführt werden.

Eine postoperative adjuvante endokrine Therapie kann mit der Patientin ab Stadium FIGO III als auch nach akzidentellem Morcellement diskutiert werden, obwohl prospektive Studien dazu fehlen. Die Daten aus vergleichenden retrospektiven Analysen zur adjuvanten Therapie sprechen für den Einsatz von entweder Medroxyprogesteronacetat 200mg/die (in Deutschland lediglich als 250mg Dosis erhältlich) bzw. Megesterolacetat 160 mg/die oder alternativ für einen Aromatasehemmer (Letrozol 2.5 mg/die, Anastrozol 1mg/die oder Exemestan 25 mg/die). Die adjuvante Therapiedauer ist unzureichend untersucht. Es wird eine Zeitdauer von 5 Jahren diskutiert [155-157].

Für eine adjuvante Chemotherapie liegen keine validen Daten vor.

Eine große epidemiologische Studie aus den USA an 3.650 Patientinnen mit Uterussarkomen ergab sowohl einen signifikant positiven Einfluss einer adjuvanten Beckenbestrahlung (± Brachytherapie) auf das lokoregionär-rezidivfreie Überleben im gesamten Kollektiv [158], als auch in der Subgruppe der Patientinnen mit ESS (n=361: nach 5 Jahren 97% vs. 93% bzw. nach 8 Jahren 97% vs. 87%). Eine weitere große epidemiologische Studie aus den USA an insgesamt 1.010 Patientinnen mit ESS konnte jedoch bzgl. des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Benefit einer adjuvanten Strahlentherapie nachweisen [144]. In der einzigen relevanten randomisierten Studie zur Beckenbestrahlung bei uterinen Sarkomen [89] in welcher 30 Patientinnen mit endometrialem Stromasarkom inkludiert waren, wurde das Überleben nicht separat für diese Subgruppe analysiert. Aufgrund dieser unklaren Datenlage und in Anbetracht der mittel- und langfristigen Nebenwirkungen einer adjuvanten Strahlentherapie bei ohnehin guter lokoregionärer Kontrolle besteht keine Indikation für eine solche Behandlung.







3.6 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

Konsensbasierte Empfehlung 3.E22

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei LG-ESS ist die Anwendung von Tamoxifen kontraindiziert.

Endometriale Stromasarkome haben im Vergleich zu Leiomyosarkomen in der Regel eine bessere Prognose. Teilweise treten jedoch Rezidive noch nach Jahrzehnten auf [159]. Bei jedem Rezidiv bzw. Metastasen sollte überprüft werden, ob eine Operation mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion möglich ist [160]. Aufgrund ihres langsamen Wachstums können ggf. auch wiederholte Resektionen bei Low-grade endometrialen Stromasarkomen einen Benefit mit sich bringen [16].

Zur Palliation bei Lokal- bzw. lokoregionären Rezidiven, welche nicht komplett resektabel sind, kann eine perkutane Strahlentherapie gezielt eingesetzt werden [161,162].

Bei postoperativem Residualtumor, inoperablen Rezidiven oder Fernmetastasen von Low-grade endometrialen Stromasarkomen kann eine Systemtherapie zum Einsatz kommen. Aufgrund ihrer hohen Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren werden bei Low-grade endometrialen Stromasarkomen Gestagene oder Aromatasehemmer angewendet [163-166].

Retrospektive Analysen von kleinen Fallserien sprechen für eine gute Wirksamkeit von Medroxyprogesteronacetat 200mg/die (in Deutschland als 250mg Dosis erhältlich) oder Megesterolacetat 160 mg/die. Es sind Ansprechraten bis 82% beschrieben [164]. Obwohl weniger Daten vorliegen, scheinen alternativ auch Aromatasehemmer (Letrozol 2.5 mg/die, Anastrozol 1mg/die oder Exemestan 25 mg/die) ebenso einen positiven Effekt zu haben [165].

Tamoxifen als Risikofaktor für Uterine Sarkome soll nicht als endokrine Therapie eingesetzt werden [167].

Eine laufende Tamoxifentherapie sollte abgesetzt werden. Bei gegebener Indikation wegen eines Mammakarzinoms sollte ein Umstieg auf Aromatasehemmer erfolgen.

Eine Chemotherapie sollte nur eingesetzt werden, wenn andere Optionen erschöpft sind. Studien, die eine Überlegenheit einer Kombinations- über eine Monotherapie zeigen, existieren







nicht. Die Datenlage stützt sich nur auf Kasuistiken und Phase II-Studien, in denen auch andere Uterussarkome behandelt wurden [168,169].

4 High-grade Endometriale Stromasarkome und undifferenzierte uterine Sarkome

4.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

Zwischen den HG-ESS und UUS gibt es zwar deutliche pathologisch anatomische Unterschiede, aber in der Inzidenz, der klinischen Präsentation, der Prognose und auch hinsichtlich der Therapie weisen beide Entitäten zahlreiche Gemeinsamkeiten auf, so dass sie hier zusammen besprochen werden. Die Stadieneinteilung entspricht der des LMS.

Das mediane Erkrankungsalter beträgt ca. 60 Jahre. In der Regel können diese Tumoren ebenso durch pathologische Blutungen auffällig werden, evtl. einhergehend mit einer vergrößerten Gebärmutter mit ggf. entsprechenden Beschwerden. Die Diagnose wird aufgrund der Aggressivität der Tumore oft erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt.

4.2 Histopathologische Diagnose

4.2.1 HG-ESS

High-grade endometriale Stromasarkome (HG-ESS) sind Tumoren ausgehend vom endometrialen Stroma der Proliferationsphase des Endometriums mit infiltrativem und destruierendem Wachstum [120], zumeist bis in die äußere Hälfte des Myometriums und oft nachweisbarer extrauteriner Ausbreitung. Die Majorität der HG-ESS zeigt intratumorale Nekrosen (mikroskopisch oder makroskopisch).

Histologisch sind HG-ESS zellreich mit häufig ausgeprägter Polymorphie. Die Mitoserate ist oft höher als 10 Mitosen in 10 HPF. Ein Teil der Tumoren zeigt Übergänge zwischen LG- und HG-ESS. Der Einsatz der Immunhistochemie als auch der Molekularpathologie kann die Diagnosestellung erleichtern [120].

4.2.1.1 Immunhistochemie

Eine in HG-ESS vorkommende low-grade Komponente zeigt einen identischen Immunphänotyp wie reine LG-ESS, wohingegen der high-grade Anteil, aufgrund einer t(10;17)-Translokation negativ gegenüber CD 10 sowie Estrogen- und Progesteronrezeptor ist, aber eine starke und diffuse (>70%) nukleäre Raektivität gegenüber Cyclin D1 aufweist [122,126,127,141,170].







Speziell für YWHAE-assoziierte ESS besteht für diesen Marker eine sehr hohe Sensitivität (100%) und Spezifität [126] (99%; [126] Croce et al. 2013). Die differenzialdiagnostische Bedeutung von β-Catenin wird kontrovers beurteilt [170,171]. CD 117 zeigt ein positives Reaktionsergebnis [133]. m Gegensatz zu den GIST korreliert die CD 117-Positivität bei den HG-ESS nicht mit einer c-kit-Mutation [133]; DOG1, ein weiterer diagnostischer Marker für den GIST, ist im HG-ESS negativ [133]. Als weitere diagnostisch hilfreicher Marker für YWHAE-assoziierte ESS würde kürzlich BCOR mit ebenfalls diffuser und starker nukleärer Reaktivität publiziert [172]. Auch dieser Marker muß in weiteren Studien evaluiert werden. p53 zeigt eine sog. Wildtyp-Färbung [126,141], die als eine schwache bzw. mäßige nukleäre Reaktivität in <70% der Tumorzellkerne definiert ist.

Eine Synopsis der Immunhistochemie findet sich in Abbildung 3/Tabelle 13.

4.2.1.2 Molekularpathologie

Die WHO-Klassifikation von 2014 bezieht sich auf die bis dahin bekannten HG-ESS mit einer t(10:17) Translokation, was zu einer YWHAE-NTM-2-Proteinfusion führt. Untersuchungen der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, daß auch andere molekularpathologische Veränderungen morphologisch das Bild eines HG-ESS zeigen, so daß offenbar auch beim HG-ESS eine molekularpathologische Heterogenität vorliegt [120], welche in Abbildung 3/Tabelle 14 zusammengefaßt ist.

4.2.2 UUS

<u>Undifferenzierte uterine Sarkome (UUS)</u> sind high-grade maligne mesenchymale Tumoren des Endo- oder Myometriums, die keine Ähnlichkeit mit dem endometrialen Stroma aufweisen und sich morphologisch keinem histogenetischen Typ zuordnen lassen [50]. Morphologisch handelt es sich um sehr polymorphe mitotisch hochaktive Tumoren mit zahlreichen atypischen Mitosen und einem infiltrativ-destruktivem Wachstum mit z.T. rhabdoider und myxoider Struktur und Gefäßinfiltration [50].

Wie bereits erwähnt, ist der Terminus "undifferenziertes endometriales Sarkom (UES)", der noch in der WHO-Klassifikation von 2003 geführt wurde [173], in der aktuellen WHO-Klassifikation nicht mehr enthalten [2] und sollte somit nicht mehr verwendet werden.

4.2.2.1 Immunhistochemie

Die Steroidhormonrezeptorexpression ist in der Regel negativ, CD 10 zeigt eine variable Expression [170,174]. Cyclin D1 ist variabel positiv, weist jedoch keine diffuse und starke







64

Expression auf, wie sie in *YWHAE*-assoziierten HG-ESS (s.o.) beobachtet wird. Eine aberrante p53-Expression wird in 32-50% beobachtet [141,174].

4.2.2.2 Molekularpathologie

Undifferenzierte uterine Sarkome weisen komplexe genetische Veränderungen an zahlreichen Chromsomen auf [175], jedoch ohne spezifische chromosomale Aberrationen.

4.3 Prognose

Bzgl. Prognose stehen die HG-ESS im Allgemeinen zwischen den prognostisch günstigeren LG-ESS und den aggressiv verlaufenden undifferenzierten uterinen Sarkomen (UUS) [176]. Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, daß ein Grenzwert von >25 Mitosen in 10 HPF diesbezüglich prognostisch relevant ist [174,177].

Generell ist jedoch auch aufgrund der häufigen Detektion in fortgeschrittenen Stadien die Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von 1-2 Jahren ungünstig [178,179]. Als weiterer Prognosefaktor bzgl. des Überlebens als auch der lokalen Kontrolle wird neben dem Tumorstadium auch das das Alter (≤60 vs. >60 Jahre) postuliert [180].

4.4 Operative Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 4.E23	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Im Frühstadium sollen die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellment un eine Adnexexstirpation bds. erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E24		
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie sollte be diagnostisch unauffälligen LK nicht durchgeführt werden.		

Die Therapie der Wahl besteht auch hier in einer totalen Hysterektomie (ohne Morcellement) und einer Adnexexstirpation bds. Ob die Adnexe in der Prämenopause belassen werden können ist unklar.







diskutiert werden.

Zwar sind positive pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten mit einer schlechteren Prognose assoziiert, allerdings gibt es keinen Hinweis darauf, dass durch die operative Entfernung und darauf aufbauende adjuvante Therapie-Optionen diese eingeschränkte Prognose verbessert wird.

Ob bei fortgeschrittenen Tumoren eine Zytoreduktion einen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat, ist unklar. Eine multizentrische retrospektive Analyse konnte jedoch diesbezüglich - im Gegensatz zu den Low-Grade ESS - einen positiven Effekt einer Zytoreduktion auf das Überleben nachweisen [154].

4.5 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

Konsensbasierte Empfehlung 4.E25	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
· ·	icht generell durchgeführt, kann aber in (z.B. höheres Tumorstadium) individuell

Für eine postoperative endokrine Therapie gibt es selbst bei dem seltenen Nachweis von Hormonrezptoren keine validen Daten, welche auf einen Benefit für die Patientinnen hinweisen.

Für eine adjuvante Chemotherapie liegen keine validen Daten vor, so dass dies individuell besprochen werden sollte.

Bzgl. einer adjuvanten Strahlentherapie ist die Datenlage ebenso limitiert. In einer multizentrischen retrospektiven Analyse wurden 59 Patientinnen mit endometrialen Stromatumoren untersucht, davon 29 mit undifferenziertem uterinen Sarkom (58% in den Stadien I und II (FIGO 1988) [180]). 86% der Patientinnen erhielten eine Teletherapie des Beckens (mediane Dosis im Gesamtkollektiv 48 Gy) bzw. 51% eine Brachytherapie. Für die Patientinnen mit undifferenziertem uterinen Sarkom betrug nach 5 Jahren das Gesamtüberleben 65% und die lokoregionäre Kontrolle 40%. Die Beckenbestrahlung war in der Gesamtgruppe (endometriales Stromasarkom und undifferenziertes uterines Sarkom) in multivariater Analyse mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben assoziiert.

Definitive Schlussfolgerungen können allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen und der retrospektiven Analyse nicht gezogen werden.







4.6 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

Es gibt Hinweise, dass sich ein Teil der Rezidive histologisch heterogen (Anteile von high- und low-Grade Tumore) darstellt, und sich die Wirkung einer endokrinen Therapie bei nachgewiesenen Rezeptoren lediglich im low-Grade Anteil zeigt, wohingegen der die Prognose bestimmende high-grade-Anteil von einer Hormontherapie nicht erfasst wird [181].

Daher spielt im Allgemeinen eine endokrine Therapie im Gegensatz zum LG-ESS keine Rolle.

Chemotherapeutisch kann diese Tumorentität in Analogie zu anderen High-Grade Weichteilsarkomen behandelt werden, wobei spezifische Daten hierfür insgesamt limitiert sind.

5 Uterine Adenosarkome

5.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

Diese seltene Entität kommt in allen Altersklassen vor [182], mit einem Gipfel im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Sie scheint etwas häufiger als andere Sarkome durch Regeltempo- und Regeltypusstörungen aufzufallen, evtl. ebenso einhergehend mit einer vergrößerten Gebärmutter mit ggf. entsprechenden Beschwerden. In Analogie zu den übrigen Entitäten fehlen auch hier spezifische Hinweise in den bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT).

5.2 Histopathologische Diagnose

Entsprechend der WHO-Klassifikation werden Adenosarkome (AS) definiert als gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren des Uterus mit benigner epithelialer und maligner mesenchymaler Komponente [183,184]. Dabei zeigt die mesenchymale Komponente in ~90% der Fälle eine low-grade Histologie.

Daher kann die histomorphologische Abgrenzung des Adenosarkoms von einem Adenofibrom Schwierigkeiten bereiten [183].

Bei Patientinnen mit einem zeitnahen Rezidiv eines "Adenofibroms" sollte die Primär-Histologie kritisch re-evaluiert (ggf. konsiliar-pathologisch) werden.

Entspricht die mesenchymale Komponente einem high-grade Sarkom (hochgradige Polymorphie, höhere Mitoserate, ggf. myometrane bzw. zervikale Stromainvasion und Veneneinbrühe mit z.T. Nachweis heterologer Elemente) und ist diese in >25% des Tumors nachweisbar, ergibt sich die Diagnose eines <u>AS mit sarkomatöser Überwucherung (sarcomatous overgrowth)</u> [185].







Die mesenchymale Komponente der Adenosarkome weist in den meisten Fällen eine Expression von CD 10 sowie ER und PR auf, die im Falle einer sarkomatösen Überwucherung verloren gehen können [186-189]. Ki-67 und p53 zeigen dem gegenüber eine starke Reaktivität [186,189].

Die wichtigsten Unterscheidungskriterien zwischen einem Adenosarkom und atypischen Polypen des Uterus sind der Nachweis einer papillären/phylloiden Architektur und von Atypien im Stroma [190].

5.2.1 Molekularpathologie

Bislang liegen nur wenige Daten zu molekularen Veränderungen bei AS vor. In einer Untersuchung fanden sich bei Anwendung der NGS Technik keine Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl von Mutationen bei AS mit bzw. ohne sarkomatöser Überwucherung. Allerdings war die Zahl der copy number variations (CNV's) in den AS mit sarkomatöser Überwucherung signifikant erhöht. Eine Amplifikation betraf am häufigsten die Gene MDM2 und CDK4. Alterationen im *PIK3CA/AKT/PTEN pathway* traten in 72% der Fälle auf. TP53 Mutationen waren auch in den Fällen mit sarkomatöser Überwucherung selten. Chromosomale Rearrangements wurden nicht beobachtet [191].

In einer anderen Untersuchung wurden demgegenüber häufige Alterationen des TP53 pathway bei high-grade AS häufig (in 7/9 Fällen; 78) nachgewiesen [192].

Eine weitere Studie konnte eine häufige 12q Amplifikation mit Targets zeigen, die möglicherweise einer Pharmakotherapie zugänglich sind [193].

5.3 Prognose

Die Rezidivrate beim Adenosarkom ohne sarkomatöse Überwucherung beträgt 15-25%, bei den Fällen mit sarkomatöser Überwucherung jedoch 45-70%. Eine erhöhte Rezidivrate wird auch Lymphgefäßinvasion, bei tiefer myometraner Invasion, hochmaligner Stromakomponte und/oder einer extrauterinen Ausbreitung beobachtet. Rezidive finden sich vornehmlich im Becken oder in der Vagina. Fernmetastasen (vor allem pulmonal) kommen in ca. 5 % der Fälle vor [194]. Die Mortalität des typischen Adenosarkoms beträgt 10-25%, bei sarkomatösen Überwucherung jedoch bis zu 75%. Aus einem umfangreichen Vergleich von über 500 Patientinnen mit Adenosarkom mit fast 5.000 Patientinnen mit einem Karzinosarkom geht hervor, dass Patientinnen mit Adenosarkom eine deutlich günstigere Prognose haben. So betrug das 5-Jahres Gesamtüberleben im Frühstadium 79% und im Stadium III immerhin noch 48% im Gegensatz zum Karzinosarkom mit lediglich 51% im Frühstadium bzw. 24% im Stadium III [195].







5.4 Operative Therapie

Wie bei den anderen Sarkomen steht die Hysterektomie ohne Morcellement im Vordergrund. Ob die Adnexe ebenso entfernt werden sollen ist unklar. Der Stellenwert einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie ist ebenso unklar [155].

Die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls beträgt lediglich 3-4% [196].

Aufgrund dieser geringen Inzidenz und der Tatsache, dass in dieser Analyse der Lymphknoten-Status keinen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hatte, wird eine systematische Lymphadenektomie nicht als Standard empfohlen.

Eine fertilitätserhaltende Therapie kann generell nicht empfohlen werden, da hierzu lediglich vereinzelte Fallserien publiziert wurden [197].

Sollte eine Patientin mit unbedingtem Kinderwunsch dennoch eine Fertilitäts-erhaltende Alternative wünschen, so kann bei Tumoren ohne sarkomatöse Überwucherung bzw. ohne high-grade mesenchymale Komponente lediglich bei einer umschriebenen polypoiden Läsion im Stadium T1a eine hysteroskopische R0-Resektion mit anschließender adjuvanter Megesterolacetat-Therapie 160 mg/die über mindestens 6 Monate erfolgen. Ein solch abweichendes Management vom Standard Hysterektomie soll intensiv an einem in der Behandlung dieser Tumorentität erfahrenen Zentrum überwacht (MRT, Sonographie) werden.

In Fällen von fortgeschrittenen Befunden ist auch beim AS die maximale operative Tumorreduktion anzustreben.

5.5 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

Ein Nutzen jeglicher adjuvanten Therapie konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Anhand von 1.884 Fällen der National Cancer Datebase hatte eine Chemotherapie keinen und eine postoperative Radiotherapie sogar einen negativen Effekt auf das Überleben [196].

Sie gelten beide gegenwärtig nach kompletter Operation in Analogie zu den anderen uterinen Sarkomen als nicht indiziert.

Nach inkompletter Operation oder bei fortgeschrittenen Befunden kann man sich am Auftreten einer sarkomatösen Überwucherung und/oder der Expression von Hormonrezptoren orientieren und in Analogie zum HG-ESS oder LG-ESS vorgehen.







5.6 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

Aufgrund fehlender Daten wird anaolg zu den anderen uterinen Sarkomen die Überprüfung eines operativen Ansatzes mit Komplettresektion empfohlen.

Eine Strahlentherapie kann zur Palliation von Lokalrezidiven bei Inoperabilität eingesetzt werden bzw. postoperativ bei isolierten Befunden erwogen werden.

Ein optimales Regime bezüglich einer Systemtherapie fehlt. Rezidive von Adenosarkomen mit sarcomatous overgrowth sollten in Analogie zu anderen high-grade Sarkomen therapiert werden [198]. Rezidive von Adenosarkomen ohne sarkomatöse Überwucherung mit Homonrezeptor-Expression sollten in Analogie zu LG-ESS therapiert werden.

6 Rhabdomyosarkome des Uterus bei Kindern und Jugendlichen

Im Kindes- und Jugendalter sind Vagina, Zervix und Uterus Prädilektionsstellen für das Auftreten von Rhabdomyosarkomen. Ungefähr 10% aller bei Mädchen diagnostizierten Rhabdomyosarkome treten im weiblichen Genitaltrakt auf. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 1,9 Jahren für vaginale, 2,7 Jahren für uterine und 13,5 Jahren für zervikale Rhabdomyosarkome. 97% aller Rhabdomyosarkome des weiblichen Genitaltrakts ergeben einen nicht-alveolären histologischen Befund. Bei 5% aller Patienten liegt ein regionaler Lymphknotenbefall vor. Das Überleben der Kinder ist sehr gut (10-Jahre ereignisfreies Überleben 74%, 10-Jahre Gesamtüberleben 92%) [30,199].

Bei einer Raumforderung an Vagina, Zervix und/ oder Uterus bei einem Kind oder Jugendlichen besteht immer Verdacht auf ein Rhabdomyosarkom. In jedem Fall ist zunächst eine bioptische Sicherung der Diagnose anzustreben und eine mutilierende Operation zu vermeiden [30]. Die notwendige multimodale Behandlung sollte entsprechend den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuß (§ 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V) in einem kinderonkologischen Zentrum erfolgen.

Im Rahmen der Staging Untersuchungen werden die folgenden diagnostischen Massnahmen empfohlen: CT Thorax, Ultraschall oder MRT des Abdomens und Beckens zur Darstellung der abführenden Lymphknotenstationen, Knochenmarkbiopsien an 2 Stellen, Knochenszintigraphie [200].

Die initiale Risikostratifikation erfolgt anhand der folgenden klinischen Parameter (Tabelle 15):







Tabelle 13: Risikostratifikation nach klinischen Parametern bei Rhabdomyosarkome

Risiko	Parameter
Niedriges Risiko	Nicht alveoläre Histologie
	Tumordurchmesser = 5cm und Alter bei Diagnose < 10 Jahre</td
	NO, MO
	Primäre R0 Resektion
	Nicht alveoläre Histologie
Standard Risiko	N0, M0
	Primäre R1/ R2 Resektion
Hohes Risiko	Nicht-alveoläre Histologie und N1
	Alveoläre Histologie und N0
	МО
Sehr hohes Risiko	Alveoläre Histologie und N1
	МО
Systemisch metastasiert	M1

Nach bioptischer Sicherung der Diagnose ist eine primäre Operation nur in den seltenen Fällen anzustreben, bei denen eine organerhaltende R0 Resektion möglich ist. Alle anderen Tumore werden einer neoadjuvanten Polychemotherapie zugeführt. Die Intensität der Chemotherapie hängt von der initialen Risikostratifikation ab [30,200].

Die definitive Lokaltherapie ist nach 10 Wochen neoadjuvanter Chemotherapie vorgesehen. Mutilierende Operationen sind zu vermeiden [30,200].

Nach einer initialen R0 Resektion besteht bei nicht-alveolären Tumoren keine Indikation zur adjuvanten Radiotherapie[30,200]. Sonst ist eine Radiotherapie immer zu erwägen; gegebenenfalls im Rahmen einer organ-erhaltenden Operation in Kombination mit einer Brachytherapie in entsprechend spezialisierten Zentren [30,201].







Alle Kinder und Jugendlichen mit Rhabdomyosarkomen des weiblichen Genitaltrakts erhalten eine adjuvante Chemotherapie [30,200]. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie ist unabhängig vom Resektionszeitpunkt und Resektionsstatus. Die Intensität der Chemotherapie hängt von der initialen Risikostratifikation und dem Ergebnis der Resektion ab [30,200].

7 Nachsorge

Konsensbasierte Empfehlung 7.E26		
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
In den ersten 2-3 Jahren nach Primärtherapie sollte eine regelmäßige Nachsorge alle		

In den ersten 2-3 Jahren nach Primärtherapie sollte eine regelmäßige Nachsorge alle drei Monate mit Spekulumeinstellung, vaginaler und rektaler Untersuchung und gegebenenfalls Ultraschall erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E27		
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
Eine weiterführende bildgebende Diagnostik zur Früherkennung von Metastasen kann sinnvoll sein.		

Die Nachsorge dient der Sicherung des Heilerfolges und der Lebensqualität.

Die tumorspezifisch orientierte Nachsorge der Patientin mit Spekulumeinstellung, vaginaler und rektaler Untersuchung und ggf. Ultraschall sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen.

Ob eine lokale Intervention bei frühzeitig detektiertem uni-lokulärem Rezidiv zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt ist unklar.

Gleichwohl kann eine weiterführende bildgebende Diagnostik zur Früherkennung von Metastasen sinnvoll sein (siehe auch spezielle Kapitel der einzelnen Entitäten).







Die allgemeine Nachsorge der Patientin zielt auf die psychosozialen und sozialmedizinischen Aspekte.

Die Betreuung soll auch berücksichtigen, dass eventuelle Begleiterkrankungen den Schweregrad der kurz-, mittel- und langfristigen Therapienebenwirkungen nach einer OP und/oder perkutanen Radiatio sowie einer medikamentösen/zytostatischen Behandlung erhöhen können.

Die Therapie dieser Nebenwirkungen sollte in Anlehnung an die S3-Leitlinie "032-054OL Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie" erfolgen [202].

8 Morcellement

Konsensbasierte	Empfehlung 8.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
Die Verwendung von Morcellierungstechniken bei uterinen Sarkomen führt zu einer		
Verschlechterung der Prognose. Darüber soll die Patientin aufgeklärt werden.		

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
Bei einer Patientin in der Postmenopause soll von einem Morcellement Abstand		
genommen werden, wenn ein neu aufgetretenes "Myom", ein größen-progredientes		
"Myom", oder ein erstmalig symptomatisches "Myom" diagnostiziert worden ist.		

Konsensbasierte Empfehlung 8.E29

Konsensbasierte Empfehlung 8.E30		
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++	
Eine Disseminierung von Tumorzellen kann durch die Verwendung von Bergesäcken beim Morcellement nicht ausgeschlossen werden.		







Konsensbasierte Empfehlung 8.E31

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle einer Morcellierung eines Uterussarkoms soll zeitnah eine Vorstellung an einem DKG-zertifizerten Gyn. Krebszentrum erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine adjuvante Systemtherapie sollte nicht generell durchgeführt werden, gleichwohl soll aufgrund des erhöhten Rezidiv-Risikos nach Morcellement eine Systemtherapie in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp diskutiert werden.

Im Rahmen von Uterus-erhaltenden Myomoperationen, bzw. totalen und subtotalen Hysterektomien kann es zu einer Morcellierung von vermeintlich benignem Gewebe kommen, welches sich postoperativ als Uterussarkom herausstellt. Die Morcellierung des Uterus oder von Teilen des Uterus wie Myomen und Uteruscorpus kann sowohl im Rahmen von endoskopischen als auch von vaginalen Eingriffen erfolgen.

Die Prävalenz von unerkannten Uterussarkomen im Rahmen von Hysterektomien und Myomoperationen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 1/204 und 1/7400 (0,49%-0,014%) [203]. Eine zusammenfassende Analyse der Frequenz akzidentiell operierter Uterussarkome in 10 internationalen Studien mit 8753 Operationen ergab eine Häufigkeit von 0,24% [203]. Eine Meta-Analyse von 10120 Patientinnen aus 9 Studien ergab eine vergleichbare Häufigkeit akzidentiell operierter Uterussarkome von 0,29% [204]. Eine deutsche Analyse aus dem Jahr 2017 von 475 Morcellierungsoperationen aus den Jahren 2004 bis 2014 fand ein Risiko von 0,35% (1/280) für die akzidentielle Morcellation eines vorab unbekannten Uterussarkoms im Rahmen einer Hysterektomie und keinen Fall von Uterussarkomen im Rahmen von 195 Myommorcellationen (0/195) [205]. Eine weitere deutsche Studie mit 10731 LASH-Operationen fand eine Rate von 0,06% Uterussarkomen und 0,07% Endometriumkarzinomen [206].







Insbesondere die endoskopische intraabdominale Morcellierung von unerkannten Sarkomen im Rahmen von Hysterektomien, konservativen Myomoperationen und laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomien (LASH) wurde mit einer Verschlechterung der onkologischen Prognose hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in Verbindung gebracht [203,207-212].

In einer systematischen Literaturübersicht und Meta-Analyse von 4 Studien mit 202 Patientinnen (75 mit und 127 ohne Morcellierung) aus dem Jahr 2015 war die Rezidivrate nach Morcellation erhöht (62% versus 39%; odds ratio [OR] 3,16; 95% Konfidenzintervall [KI] 1,38-7,26), ebenso die intraabdominale Rezidivrate (39% versus 9%; OR 4,11; 95% KI 1,92-8,81). Die Gesamtüberlebensrate war nach Morcellierung ebenfalls signifikant schlechter (48% versus 29%; OR 2,42; 95% KI 1,19-4,92) [213]. Die extraabdominale Rezidivrate hingegen war nicht unterschiedlich. Diese Daten wurden durch weitere [15,214-217], nicht jedoch alle Studien [218-221] bestätigt. Bei allen Studien handelt es sich um retrospektive Beobachtungsstudien.

Zur Frage der Prognose von Patientinnen mit akzidentell morcelliertem Uterusmalignom nach vaginaler Hysterektomie liegen nur wenige Daten vor. Wasson et al. analysierten 2296 vaginale Hysterektomien, von denen in 611 Fällen eine Morcellierung erfolgte [222]. Die Inzidenz akzdentiell morcellierter Malignome betrug 0,82% (5/611), wobei es sich in 3 Fällen um Endometriumkarzinome und in 2 Fällen um Sarkome handelte. In 5/5 Fällen wurde kein Rezidiv beobachtet, die mittlere krankheitsfreie Überlebensdauer betrug 48 Monate. Eine weitere Analyse von über 3.000 Hysterektomien mit insgesamt 18 Sarkomen bestätigt die Beobachtung, dass durch ein transvaginales Morcellment die Rezidivrate nicht gesteigert wird [223].

Ein sicherer präoperativer Ausschluß von Uterussarkomen mittels klinischer Symptomatik, Wachstumsdynamik, Ultraschall, CT, PET-CT oder MR ist nicht möglich [203,224]. Die International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE) empfiehlt in einer Publikation aus dem Jahr 2018 die Verwendung eines Risiko-Scores, der klinische Kriterien, Ultraschallkriterien und MR-Kriterien zusammenfasst [211]. Eine Validierung dieses Scores z.B an einem prospektiven Kollektiv liegt allerdings bislang nicht vor. Gleiches gilt auch für den rPRESS-Score, welcher zudem auf sehr kleinen Fallzahlen basiert [225]. Daher kann die Verwendung dieser Scores nicht empfohlen werden.

Vorsicht sollte immer geboten sein, wenn Risikofaktoren vorliegen: ein allgemein anerkannter Risikofaktor für Uterussarkome ist neben dem Alter z.B. eine laufende oder abgeschlossene Tamoxifentherapie [226].







75

Darüber hinaus stellen hereditäre Tumorsyndrome wie das Li-Fraumeni Syndrom (assoziiert mit Sarkomen) bzw. das Lynch-Syndrom und das PTEN-Syndrom (assoziiert mit Endometriumkarzinomen) gleichfalls eine Kontraindikation für ein Morcellement dar [227].

Das Neuauftreten von sonographisch sichtbaren oder tastbaren Tumoren des Uterus in der Postmenopause ist unphysiologisch, ebenso das Grössenwachstum eines bekannten "Myoms". Obwohl diese Faktoren isoliert oder in Kombination bisher nicht als Risikofaktoren für ein Uterussarkom nachgewiesen wurden, erscheint es klinisch und pathophysiologisch sinnvoll, in diesen Fällen ein erhöhtes Risiko für ein Uterussarkom zu unterstellen.

Die Verwendung von Bergesäcken zur Vermeidung der Disseminierung von malignen Zellen im Rahmen einer Morcellierungsoperation wurde in diversen Studien beschrieben [228-231]. Eine klinische Validierung der Technik der in-bag-Morcellation liegt allerdings nicht vor, sodass über die onkologische Sicherheit dieser Technik keine zuverlässige Aussage gemacht werden kann [203,211,212].

Insgesamt kann man sich hinsichtlich des Vorgehens nach einem Morcellement eines Sarkoms an den Aussagen des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [203] und an den internationalen Empfehlungen und Stellungnahmen orientieren [207-212]. Diese Aussagen gelten auch für offene oder endoskopische Tumorexstirpationen unabhängig von einem Morcellement [219]. Demnach besteht Konsens, zeitnah eine adäqaute onkologische Operation nachzuholen, wie sie bei den einzelnen Entitäten empfohlen wird. Ob diese Maßnahme einen Einfluss auf das Gesamtüberlaben hat, ist jedoch unbewiesen.







9 Patientinnenaufklärung

Konsensbasierte Empfehlung 9.E33

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Den Patientinnen soll angeboten werden, den Partner/die Partnerin oder Angehörige in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.

Konsensbasierte Empfehlung 9.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin soll auf die Möglichkeit Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.

Die Aufklärung der Patientin über Diagnose, Prognose und Behandlungsmaßnahmen bei uterinen Sarkomen ist eine der zentralen Aufgaben des Arztes und entscheidender Bestandteil der Arzt-Patient-Kommunikation. Sie dient dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses und der aktiven Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patientin. Der Wunsch nach Aufklärung ist bei Patientinnen erfahrungsgemäß groß. In der Regel erfolgt die Aufklärung nicht nur in einem einzigen Gespräch, sondern ist ein behandlungsbegleitender Prozess. Idealerweise mündet sie in einen gemeinsamen Entscheidungsprozess (shared decision making).

Eine gelungene Aufklärung wirkt sich positiv z.B. auf die Compliance, die Toleranz von Nebenwirkungen und die Behandlungszufriedenheit aus.

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber den Patientinnen sind seit 2013 im neuen "Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten" (PatRechteG) [in Kraft getreten am 26.02.2013] geregelt. Der Deutsche Bundestag hat am 29. November 2012 die Gesetzesvorlage angenommen. Folgende Aspekte sind Gegenstand des Gesetzes: Die Informationspflichten zwischen Behandler und Patient, die Einwilligung, die Aufklärungspflichten, die Dokumentation der Behandlung, die Einsichtnahme in die Patientinnenakte und die Beweislast der Haftung bei Behandlungs- und Aufklärungsfehlern. Mit







dieser gesetzlichen Regelung verbunden sind Verpflichtungen mit Gesetzescharakter, die über den Rahmen von Empfehlungen einer Leitlinie hinausgehen.

Folgende Aspekte gilt es im Rahmen der Aufklärung zu beachten: Ein angemessener Rahmen (störungsfreie und angenehme Umgebung, ausreichend Zeit) sollte gewährleistet sein. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner, Angehörige oder Dritte einbezogen werden sollen. Förderlich für die Gesprächsführung sind aktives Zuhören und das Ausdrücken von Empathie sowie die Ermutigung der Patientin, Gefühle auszudrücken und Fragen zu stellen. Es wurden eine Reihe von Trainingsprogrammen entwickelt, um Ärzten die Möglichkeit zu geben, Gesprächsführung patientenzentrierte und den Umgang mit schwierigen Kommunikationssituationen einzuüben. Die Aufklärung sollte umfassend, verständlich (möglichst unter Verzicht auf medizinische Fachbegriffe) und wahrheitsgemäß sein. Hierbei ist insbesondere auf das Informationsbedürfnis und die Belastbarkeit der Patientin Rücksicht zu nehmen. Die Aufklärung ist in der Krankenakte zu dokumentieren.

Die alleinige Aufklärung von Angehörigen einer einsichtsfähigen Patientin ist in der Regel unzulässig, es sei denn, die Patientin hat dem ausdrücklich zugestimmt.

In Bezug auf die Diagnose soll der Arzt die Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll je nach individueller Ausgangssituation der Erkrankung der Hoffnung auf Heilung oder Linderung genug Raum gegeben werden. In jedem Fall sollte der Arzt klären, ob die Informationen bei der Patientin wie intendiert angekommen sind. Im Rahmen der Aufklärung sollte auch auf weiterführende Hilfen hingewiesen werden, vor allem auf Unterstützung durch Psychoonkologen, Seelsorge oder Selbsthilfegruppen. Im Falle des Fortschreitens der Erkrankung ist es wichtig, dass die notwendige wahrheitsgemäße Aufklärung im Einklang mit der Vermittlung von Hoffnung stehen soll. Wenn keine Heilung mehr möglich ist, kann das Aufzeigen einer bestmöglichen Linderung von Beschwerden hilfreich sein.

Hinsichtlich der Behandlung sollten die Grundsätze der Behandlung in Bezug auf Zweck, Art, Umfang und Durchführung sowie den Nutzen wie auch das mit den Behandlungsmaßnahmen verbundene Risiko dargestellt werden. Alternativen in der Behandlung, z.B. im Rahmen einer Teilnahme an klinischen Studien, sind zu erklären. Auch die Nebenwirkungen oder mögliche Spätfolgen einer Behandlung mit ihren Auswirkungen auf die Lebensführung und Lebensqualität der Patientin sind zur erörtern. Auf das Recht, eine zweite Meinung einzuholen, soll hingewiesen werden. Die Notwendigkeit einer onkologischen Nachsorge und die Möglichkeiten der Rehabilitation nach abgeschlossener Behandlung sollen ebenfalls







angesprochen werden, wie auch vorhandene Angebote psychoonkologischer und sozialrechtlicher Unterstützung sowie Leistungen durch Selbsthilfegruppen.

10 Mögliche Systemtherapie-Schemata

Leiomyosarkom adjuvant:

(GCSF Tag 9) über 4 Zyklen

Gemcitabine 900 mg/ m2 i.v. (90 min-Infusion) - Tag 1 und 8+ Docetaxel 75-100 mg/ m2 i.v. (60 min-Infusion) - Tag 8, q3wks

gefolgt von Doxorubicin 60 mg/ m2 i.v. - Tag 1, q3wks über 4 Zyklen

Leiomyosarkom mit postoperativem Resttumor oder Fernmetastasen:

Monotherapie (preferentiell):

Doxorubicin 75 mg/ m2 i.v., Tag 1, q 3wks

Ggf. in Kombination mit dem Antikörper Olaratumab 15mg/kg i.v., Tag 1+8

Ifosfamid 1,5g/m2 i.v., Tag 1-5, q 3wks

Gemcitabine 1000 mg/ m2 i.v., Tag 1, 8, 15, q 4wks

Kombinationen:

Gemcitabine 900 mg/ m2 i.v. (90 min-Infusion) - Tag 1 und 8+

Docetaxel 75-100 mg/ m2 i.v. (60 min-Infusion) - Tag 8, q 3wks

(GCSF Tag 9)

Doxorubicin 60 mg/ m2 i.v. - Tag 1 + Ifosfamid 2g/ m2 i.v. - Tag 1-3, q 3wks

Second line metastasiert:

Trabectedin 1.5 mg/ m2 i.v. (24 h-Infusion), Tag 1, q 3wks

Pazopanib 800 mg kontinuierlich per os







<u>High-Grade Endometriales Stromasarkom und undifferenziertes Sarkom mit postoperativem Resttumor oder Fernmetastasen:</u>

Monotherapie (preferentiell):

Doxorubicin 75 mg/ m2 i.v. - Tag 1, q 3wks

Ggf. in Kombination mit dem Antikörper Olaratumab 15mg/kg i.v., Tag 1+8

Ifosfamid 1.5 g/m2 i.v. Tag 1 bis 5, q 3 wks

Kombinationen:

Doxorubicin 60 mg/ m2 i.v. - Tag 1 + Ifosfamid 2g/ m2 i.v. - Tag 1-3, q 3wks

Pegliposomales Doxorubicin 40 mg/ m2 i.v. - Tag 1 + Carboplatin AUC 6 i.v. - Tag 1, q 4wks







IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission	14
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus glattmuskulärer Tumoren des Uterus	
Abbildung 3: Synopsis der Morphologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie endometrialer	
Stromasarkome (FSS) und undifferenzierter uteriner Sarkome (UUS)	54







V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor:	10
Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe	10
Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe	11
Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:	11
Tabelle 5: Beteiligte Experten	
Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)	
Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung	
Tabelle 8: Zusammenfassung und Umgang mit Interessenkonflikte	27
Tabelle 9: FIGO- und TNM-Stadien der Leiomyosarkome und endometrialen Stromasarkomen* des Uterus	34
Tabelle 10: FIGO-/TNM-Stadien der Adenosarkome* des Uterus	35
Tabelle 11: Morphologische Differenzierungsmerkmale endometrialer Stromasarkome	
Tabelle 12: Molekulare Merkmale endometrialer Stromasarkome	57
Tahelle 13: Risikostratifikation nach klinischen Parametern hei Rhahdomyosarkome	







VI. Literaturverzeichnis

- 1. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VHC Verlag; 2010
- 2. Oliva E, Carcangiu ML, Carinelli SG, Ip P, Loening T, Longacre TA, Nucci MR, Prat J, Zaloudek CJ. Mesenchymal Tumors of the Uterus. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, Hrsg. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract. Lyon: IARC Press; 2014:135-147
- 3. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. Gynecologic oncology 2004; 93: 204-208
- 4. Conklin CM, Longacre TA. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. Advances in anatomic pathology 2014; 21: 383-393
- 5. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2013
- 6. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecologic oncology 2010; 116: 131-139
- 7. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? Journal of clinical pathology 2002; 55: 321-325
- 8. Lopez-Garcia MA, Palacios J. Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas. Seminars in diagnostic pathology 2010; 27: 274-286
- 9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/. In
- 10. Buttram VC, Jr., Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. Fertility and sterility 1981; 36: 433-445
- 11. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstetrics and gynecology 1994; 83: 414-418
- 12. Liao Q, Wang J, Han J. [Clinical and pathological analysis on 106 cases with uterine sarcoma]. Zhonghua fu chan ke za zhi 2001; 36: 104-107
- 13. Sreenan JJ, Hart WR. 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. The American journal of surgical pathology 1995; 19: 666-674
- 14. Zaloudek CJ, Hendrickson MR, Soslow RA. Mesenchymal Tumors of the Uterus. In: Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Hrsg. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6. Aufl. New York, Dodrecht, Heidelberg, London: Springer; 2011
- 15. Park JY, Park SK, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. Gynecologic oncology 2011; 122: 255-259
- 16. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. The Lancet Oncology 2009; 10: 1188-1198
- 17. Santos P, Cunha TM. Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. Diagnostic and interventional radiology 2015; 21: 4-9
- 18. Dubreuil J, Tordo J, Rubello D, Giammarile F, Skanjeti A. Diffusion-weighted MRI and 18F-FDG-PET/CT imaging: competition or synergy as diagnostic methods to manage sarcoma of the uterus? A systematic review of the literature. Nuclear medicine communications 2017; 38: 84-90
- 19. Muheremu A, Ma J, Amudong A, Ma Y, Niyazi M, Ou Y, Ma Y. Positron emission tomography/computed tomography for osseous and soft tissue sarcomas: A systematic review of the literature and meta-analysis. Molecular and clinical oncology 2017; 7: 461-467







- 20. Coffey D, Kaplan AL, Ramzy I. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. Archives of pathology & laboratory medicine 2005; 129: 1544-1557
- 21. Otis CN, Ocampo AC, Nucci MR, McCluggage WG. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Sarcoma. In; 2013
- 22. McCluggage WG, Fisher C, Hirschowitz L. Dataset for histological reporting of uterine sarcomas. 2014, DOI:
- 23. Ehdaivand S, Simon RA, Sung CJ, Steinhoff MM, Lawrence WD, Quddus MR. Incidental gynecologic neoplasms in morcellated uterine specimens: a case series with follow-up. Human pathology 2014; 45: 2311-2317
- 24. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988; 48: 5358-5362
- Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. Cancer 2012; 118: 1387-1396
- 26. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Consolino E, Brugieres L, Caron O, Benusiglio PR, Bressac-de Paillerets B, Bonadona V, Bonaiti-Pellie C, Tinat J, Baert-Desurmont S, Frebourg T. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. J Clin Oncol 2015; 33: 2345-2352
- 27. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugieres L, Pages S, Feunteun J, Bonaiti-Pellie C. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. J Med Genet 2001; 38: 43-47
- 28. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. N Engl J Med 1986; 314: 1010-1015
- 29. Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. World J Gastroenterol 2005; 11: 5408-5411
- 30. Minard-Colin V, Walterhouse D, Bisogno G, Martelli H, Anderson J, Rodeberg DA, Ferrari A, Jenney M, Wolden S, De Salvo G, Arndt C, Merks JHM, Gallego S, Schwob D, Haie-Meder C, Bergeron C, Stevens MCG, Oberlin O, Hawkins D, International Society of Pediatric Oncology Sarcoma Committee tCsOGtICSTSG, the European pediatric Soft tissue sarcoma Study G. Localized vaginal/uterine rhabdomyosarcoma-results of a pooled analysis from four international cooperative groups. Pediatr Blood Cancer 2018; 65: e27096
- 31. Kirsch CH, Goodman M, Esiashvili N. Outcome of female pediatric patients diagnosed with genital tract rhabdomyosarcoma based on analysis of cases registered in SEER database between 1973 and 2006. Am J Clin Oncol 2014; 37: 47-50
- 32. Stewart CJ, Charles A, Foulkes WD. Gynecologic Manifestations of the DICER1 Syndrome. Surg Pathol Clin 2016; 9: 227-241
- 33. Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address edsc, Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. Cell 2017; 171: 950-965 e928
- 34. Koivisto-Korander R, Martinsen JI, Weiderpass E, Leminen A, Pukkala E. Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: results from NORDCAN and NOCCA databases. Maturitas 2012; 72: 56-60
- 35. Skorstad M, Kent A, Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica 2016; 95: 1228-1234
- 36. Kaganov H, Ades A, Fraser DS. Preoperative Magnetic Resonance Imaging Diagnostic Features of Uterine Leiomyosarcomas: A Systematic Review. International journal of technology assessment in health care 2018; 34: 172-179
- 37. King ME, Dickersin GR, Scully RE. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases. The American journal of surgical pathology 1982; 6: 589-598
- 38. Toledo G, Oliva E. Smooth muscle tumors of the uterus: a practical approach. Archives of pathology & laboratory medicine 2008; 132: 595-605







- 39. Ip PP, Cheung AN. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology 2011; 25: 691-704
- 40. Clement PB. The pathology of uterine smooth muscle tumors and mixed endometrial stromal-smooth muscle tumors: a selective review with emphasis on recent advances. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2000; 19: 39-55
- 41. Hart WR. Symposium 2: mesenchymal lesions of the uterus. Histopathology 2002; 41: 12-31
- 42. Pelmus M, Penault-Llorca F, Guillou L, Collin F, Bertrand G, Trassard M, Leroux A, Floquet A, Stoeckle E, Thomas L, MacGrogan G. Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2009; 19: 385-390
- 43. Ellis IO, Simpson JF, Reis-Filho JS, Decker C. Grading of breast cancer. In: Lakhani SR, Ellis IO, Tan PH, van de Vijver MJ, Hrsg. WHO Classification of Tumours of the Breast: IARC Press; 2012:19-20
- D'Angelo E, Espinosa I, Ali R, Gilks CB, Rijn M, Lee CH, Prat J. Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki67, and BcI-2 identify two groups with different prognosis. Gynecologic oncology 2011; 121: 328-333
- 45. Quade BA, Robboy SJ. Uterine smooth muscle tumors. In: Robboy SJ, Prat J, Hrsg. Robboy's pathology of the female reproductive tract. New York: Churchill Livingstone; 2009:457-484
- 46. Coindre JM. Grading and staging of sarcoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, Hrsg. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2013:17-18
- 47. Hendrickson MR, Kempson RL, Bell SW. Problematic uterine smooth muscle neoplasms a response. The American journal of surgical pathology 1997; 21: 253-255
- 48. Robby SJ, Mehta K, Norris HJ. Malignant potential and pathology of leiomyomatous tumors of the uterus. Clin Consult Obstet Gynecol 1990; 2: 2-9
- 49. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. The American journal of surgical pathology 1994; 18: 535-558
- 50. Oliva E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2014; 33: 374-384
- 51. Boyd C, McCluggage WG. Unusual morphological features of uterine leiomyomas treated with progestogens. Journal of clinical pathology 2011; 64: 485-489
- 52. Paik SS, Oh YH, Jang KS, Han HX, Cho SH. Uterine leiomyoma with massive lymphoid infiltration: case report and review of the literature. Pathology international 2004; 54: 343-348
- 53. Lim D, Alvarez T, Nucci MR, Gilks B, Longacre T, Soslow RA, Oliva E. Interobserver variability in the interpretation of tumor cell necrosis in uterine leiomyosarcoma. The American journal of surgical pathology 2013; 37: 650-658
- 54. Ip PP, Cheung AN, Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases. The American journal of surgical pathology 2009; 33: 992-1005
- Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. Histopathology 2009; 54: 355-364
- 56. Ly A, Mills AM, McKenney JK, Balzer BL, Kempson RL, Hendrickson MR, Longacre TA. Atypical leiomyomas of the uterus: a clinicopathologic study of 51 cases. The American journal of surgical pathology 2013; 37: 643-649
- 57. Prayson RA, Goldblum JR, Hart WR. Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. The American journal of surgical pathology 1997; 21: 383-391







- 58. Burch DM, Tavassoli FA. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. Histopathology 2011; 59: 1144-1155
- 59. Peacock G, Archer S. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: case report and review of the literature. American journal of obstetrics and gynecology 1989; 160: 1515-1518; discussion 1518-1519
- 60. Chen E, O'Connell F, Fletcher CD. Dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 18 cases. Histopathology 2011; 59: 1135-1143
- 61. Nucci MR, O'Connell JT, Huettner PC, Cviko A, Sun D, Quade BJ. h-Caldesmon expression effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors. The American journal of surgical pathology 2001; 25: 455-463
- 62. Coosemans A, Nik SA, Caluwaerts S, Lambin S, Verbist G, Van Bree R, Schelfhout V, de Jonge E, Dalle I, Jacomen G, Cassiman JJ, Moerman P, Vergote I, Amant F. Upregulation of Wilms' tumour gene 1 (WT1) in uterine sarcomas. European journal of cancer 2007; 43: 1630-1637
- 63. Leiser AL, Anderson SE, Nonaka D, Chuai S, Olshen AB, Chi DS, Soslow RA. Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma. Gynecologic oncology 2006: 101: 86-91
- 64. Leitao MM, Soslow RA, Nonaka D, Olshen AB, Aghajanian C, Sabbatini P, Dupont J, Hensley M, Sonoda Y, Barakat RR, Anderson S. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. Cancer 2004; 101: 1455-1462
- 65. Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. The American journal of surgical pathology 2002; 26: 403-412
- 66. Zhai YL, Kobayashi Y, Mori A, Orii A, Nikaido T, Konishi I, Fujii S. Expression of steroid receptors, Ki-67, and p53 in uterine leiomyosarcomas. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 1999; 18: 20-28
- 67. Mills AM, Ly A, Balzer BL, Hendrickson MR, Kempson RL, McKenney JK, Longacre TA. Cell cycle regulatory markers in uterine atypical leiomyoma and leiomyosarcoma: immunohistochemical study of 68 cases with clinical follow-up. The American journal of surgical pathology 2013; 37: 634-642
- 68. Hwang H, Matsuo K, Duncan K, Pakzamir E, Pham HQ, Correa A, Fedenko A, Mhawech-Fauceglia P. Immunohistochemical panel to differentiate endometrial stromal sarcoma, uterine leiomyosarcoma and leiomyoma: something old and something new. Journal of clinical pathology 2015; 68: 710-717
- 69. Chen L, Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2008; 27: 326-332
- 70. Lee CH, Turbin DA, Sung YC, Espinosa I, Montgomery K, van de Rijn M, Gilks CB. A panel of antibodies to determine site of origin and malignancy in smooth muscle tumors. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2009; 22: 1519-1531
- 71. Wang L, Felix JC, Lee JL, Tan PY, Tourgeman DE, O'Meara AT, Amezcua CA. The proto-oncogene c-kit is expressed in leiomyosarcomas of the uterus. Gynecologic oncology 2003; 90: 402-406
- 72. Sah SP, McCluggage WG. DOG1 immunoreactivity in uterine leiomyosarcomas. Journal of clinical pathology 2013; 66: 40-43
- 73. Wingen CB, Pauwels PA, Debiec-Rychter M, van Gemert WG, Vos MC. Uterine gastrointestinal stromal tumour (GIST). Gynecologic oncology 2005; 97: 970-972
- 74. Lam MM, Corless CL, Goldblum JR, Heinrich MC, Downs-Kelly E, Rubin BP. Extragastrointestinal stromal tumors presenting as vulvovaginal/rectovaginal septal masses: a diagnostic pitfall. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2006; 25: 288-292







- 75. Chudasama P, Mughal SS, Sanders MA, Hubschmann D, Chung I, Deeg KI, Wong SH, Rabe S, Hlevnjak M, Zapatka M, Ernst A, Kleinheinz K, Schlesner M, Sieverling L, Klink B, Schrock E, Hoogenboezem RM, Kasper B, Heilig CE, Egerer G, Wolf S, von Kalle C, Eils R, Stenzinger A, Weichert W, Glimm H, Groschel S, Kopp HG, Omlor G, Lehner B, Bauer S, Schimmack S, Ulrich A, Mechtersheimer G, Rippe K, Brors B, Hutter B, Renner M, Hohenberger P, Scholl C, Frohling S. Integrative genomic and transcriptomic analysis of leiomyosarcoma. Nature communications 2018; 9: 144
- 76. lasonos A, Keung EZ, Zivanovic O, Mancari R, Peiretti M, Nucci M, George S, Colombo N, Carinelli S, Hensley ML, Raut CP. External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma. Cancer 2013; 119: 1816-1822
- 77. Garg G, Shah JP, Kumar S, Bryant CS, Munkarah A, Morris RT. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2010; 20: 888-894
- 78. Pritts EA, Parker WH, Brown J, Olive DL. Outcome of occult uterine leiomyosarcoma after surgery for presumed uterine fibroids: a systematic review. Journal of minimally invasive gynecology 2015; 22: 26-33
- 79. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. Cancer 2008; 112: 820-830
- 80. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey M, Holcomb K. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with stage I uterine sarcoma. Journal of gynecologic oncology 2017; 28: e46
- 81. Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. Gynecologic oncology 2003; 91: 209-212
- 82. Seagle BL, Sobecki-Rausch J, Strohl AE, Shilpi A, Grace A, Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. Gynecologic oncology 2017; 145: 61-70
- 83. Dinh TA, Oliva EA, Fuller AF, Jr., Lee H, Goodman A. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. Gynecologic oncology 2004; 92: 648-652
- 84. Leitao MM, Jr., Zivanovic O, Chi DS, Hensley ML, O'Cearbhaill R, Soslow RA, Barakat RR. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. Gynecologic oncology 2012; 125: 409-413
- 85. Bogani G, Fuca G, Maltese G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, Chiappa V, Scaffa C, Sabatucci I, Lecce F, Raspagliesi F, Lorusso D. Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis. Gynecologic oncology 2016; 143: 443-447
- 86. Pautier P, Floquet A, Gladieff L, Bompas E, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, Selle F, Guillemet C, Weber B, Largillier R, Bertucci F, Opinel P, Duffaud F, Reynaud-Bougnoux A, Delcambre C, Isambert N, Kerbrat P, Netter-Pinon G, Pinto N, Duvillard P, Haie-Meder C, Lhomme C, Rey A. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2013; 24: 1099-1104
- 87. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P, Konner J, Tew W, Spriggs D, Aghajanian CA. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecologic oncology 2009; 112: 563-567
- 88. Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, Araujo DM, Sutton G, Priebat DA, George S, Soslow RA, Baker LH. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). Cancer 2013; 119: 1555-1561
- 89. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, Tateo S, Franchi M, Jobsen JJ, Coens C, Teodorovic I, Vergote I, Vermorken JB, European Organisation for







- R, Treatment of Cancer Gynaecological Cancer G. 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). European journal of cancer 2008; 44: 808-818
- 90. Bernstein-Molho R, Grisaro D, Soyfer V, Safra T, Merimsky O. Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2010; 20: 255-260
- 91. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, Sonoda Y, Hummer A, Bhaskaran D, Venkatraman E, Alektiar K, Barakat RR. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. Gynecologic oncology 2002; 87: 287-294
- 92. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL, Jr. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. Gynecologic oncology 1992; 45: 202-205
- 93. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. Journal of the American College of Surgeons 2000; 191: 184-190; discussion 190-181
- 94. Giuntoli RL, 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. Gynecologic oncology 2007; 106: 82-88
- 95. Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, Fujisawa T, Nakajima J, Akiyama H, Nishimura Y, Kobayashi K, Metastatic Lung Tumor Study Group of J. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2004; 127: 1107-1112
- 96. Chen H, Pruitt A, Nicol TL, Gorgulu S, Choti MA. Complete hepatic resection of metastases from leiomyosarcoma prolongs survival. Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 1998; 2: 151-155
- 97. Bartosch C, Afonso M, Pires-Luis AS, Galaghar A, Guimaraes M, Antunes L, Lopes JM. Distant Metastases in Uterine Leiomyosarcomas: The Wide Variety of Body Sites and Time Intervals to Metastatic Relapse. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2017; 36: 31-41
- 98. Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, McGehee R. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. American journal of obstetrics and gynecology 1992; 166: 556-559
- 99. Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci JA, 3rd, Rose PG, Gynecologic Oncology Group S. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. Gynecologic oncology 2004; 92: 644-647
- 100. Thigpen T, Blessing JA, Yordan E, Valea F, Vaccarello L. Phase II trial of etoposide in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology 1996; 63: 120-122
- 101. Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. Gynecologic oncology 1998; 70: 267-271
- 102. Miller DS, Blessing JA, Kilgore LC, Mannel R, Van Le L. Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. Am J Clin Oncol 2000; 23: 355-357
- 103. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, Morgan MA, Gynecologic Oncology Group S. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. Gynecologic oncology 2003; 89: 48-51
- 104. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology 1996; 62: 226-229
- 105. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, Sabbatini P, Tong W, Barakat R, Spriggs DR. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2824-2831







- 106. Gupta AA, Yao X, Verma S, Mackay H, Hopkins L, Sarcoma Disease Site G, the Gynecology Cancer Disease Site G. Systematic chemotherapy for inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a systematic review. Clinical oncology 2013; 25: 346-355
- 107. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, Fanucchi M, Harmon DC, Schuetze SM, Reinke D, Thall PF, Benjamin RS, Baker LH, Hensley ML. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. J Clin Oncol 2007; 25: 2755-2763
- 108. Pautier P, Floquet A, Penel N, Piperno-Neumann S, Isambert N, Rey A, Bompas E, Cioffi A, Delcambre C, Cupissol D, Collin F, Blay JY, Jimenez M, Duffaud F. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). The oncologist 2012; 17: 1213-1220
- 109. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, Rothermundt C, Wood Z, Benson C, Ali N, Marples M, Veal GJ, Jamieson D, Kuver K, Tirabosco R, Forsyth S, Nash S, Dehbi HM, Beare S. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology 2017; 18: 1397-1410
- 110. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, Agulnik M, Cooney MM, Livingston MB, Pennock G, Hameed MR, Shah GD, Qin A, Shahir A, Cronier DM, Ilaria R, Jr., Conti I, Cosaert J, Schwartz GK. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet 2016; 388: 488-497
- 111. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, Mannel RS, Behbakht K, Bakkum-Gamez JN, Michael H. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2015; 33: 1180-1185
- 112. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, Hande KR, Keohan ML, Samuels BL, Schuetze S, Lebedinsky C, Elsayed YA, Izquierdo MA, Gomez J, Park YC, Le Cesne A. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol 2009; 27: 4188-4196
- van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schoffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P, Tissue ES, Bone Sarcoma G, group Ps. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 379: 1879-1886
- 114. George S, Feng Y, Manola J, Nucci MR, Butrynski JE, Morgan JA, Ramaiya N, Quek R, Penson RT, Wagner AJ, Harmon D, Demetri GD, Krasner C. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. Cancer 2014; 120: 738-743
- Dusenbery KE, Potish RA, Judson P. Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus. Gynecologic oncology 2004; 94: 191-196
- 116. Lee CH, Nucci MR. Endometrial stromal sarcoma—the new genetic paradigm. Histopathology 2015; 67: 1–19
- Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. Pathology 2018; 50: 162-177
- 118. McCluggage WG, Ganesan R, Herrington CS. Endometrial stromal sarcomas with extensive endometrioid glandular differentiation: report of a series with emphasis on the potential for misdiagnosis and discussion of the differential diagnosis. Histopathology 2009; 54: 365-373







- 119. McCluggage WG, Young RH. Endometrial stromal sarcomas with true papillae and pseudopapillae. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2008; 27: 555-561
- 120. Ferreira J, Felix A, Lennerz JK, Oliva E. Recent advances in the histological and molecular classification of endometrial stromal neoplasms. Virchows Archiv: an international journal of pathology 2018; 473: 665-678
- 121. Cade TJ, Quinn MA, Rome RM, Polyakov A. Prognostic significance of steroid receptor positivity and adjuvant progestogen use in endometrial stromal sarcoma. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology 2014; 54: 453-456
- 122. Ali RH, Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. Journal of clinical pathology 2015; 68: 325-332
- 123. Albores-Saavedra J, Dorantes-Heredia R, Chable-Montero F, Chanona-Vilchis J, Perez-Montiel D, Lino-Silva LS, Gonzalez-Romo MA, Ramirez-Jaramillo JM, Henson DE. Endometrial stromal sarcomas: immunoprofile with emphasis on HMB45 reactivity. American journal of clinical pathology 2014; 141: 850-855
- 124. Winter WE, 3rd, Seidman JD, Krivak TC, Chauhan S, Carlson JW, Rose GS, Birrer MJ. Clinicopathological analysis of c-kit expression in carcinosarcomas and leiomyosarcomas of the uterine corpus. Gynecologic oncology 2003; 91: 3-8
- 125. Chew I, Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors. Advances in anatomic pathology 2010; 17: 113-121
- 126. Croce S, Hostein I, Ribeiro A, Garbay D, Velasco V, Stoeckle E, Guyon F, Floquet A, Neuville A, Coindre JM, MacGrogan G, Chibon F. YWHAE rearrangement identified by FISH and RT-PCR in endometrial stromal sarcomas: genetic and pathological correlations. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2013; 26: 1390-1400
- 127. Lee CH, Ali RH, Rouzbahman M, Marino-Enriquez A, Zhu M, Guo X, Brunner AL, Chiang S, Leung S, Nelnyk N, Huntsman DG, Blake Gilks C, Nielsen TO, Dal Cin P, van de Rijn M, Oliva E, Fletcher JA, Nucci MR. Cyclin D1 as a diagnostic immunomarker for endometrial stromal sarcoma with YWHAE-FAM22 rearrangement. The American journal of surgical pathology 2012; 36: 1562-1570
- 128. Parra-Herran CE, Yuan L, Nucci MR, Quade BJ. Targeted development of specific biomarkers of endometrial stromal cell differentiation using bioinformatics: the IFITM1 model. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2014; 27: 569-579
- 129. Busca A, Gulavita P, Parra-Herran C, Islam S. IFITM1 Outperforms CD10 in Differentiating Low-grade Endometrial Stromal Sarcomas From Smooth Muscle Neoplasms of the Uterus. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2018; 37: 372-378
- 130. Lee CH, Liang CW, Espinosa I. The utility of discovered on gastrointestinal stromal tumor 1 (DOG1) antibody in surgical pathology-the GIST of it. Advances in anatomic pathology 2010; 17: 222-232
- 131. Cossu-Rocca P, Contini M, Uras MG, Muroni MR, Pili F, Carru C, Bosincu L, Massarelli G, Nogales FF, De Miglio MR. Tyrosine kinase receptor status in endometrial stromal sarcoma: an immunohistochemical and genetic-molecular analysis. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2012; 31: 570-579
- 132. Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. Histopathology 2013; 62: 124-137
- 133. Lee CH, Hoang LN, Yip S, Reyes C, Marino-Enriquez A, Eilers G, Tao D, Chiang S, Fletcher JA, Soslow RA, Nucci MR, Oliva E. Frequent expression of KIT in endometrial stromal sarcoma with YWHAE genetic rearrangement. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2014; 27: 751-757
- 134. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. The American journal of surgical pathology 1990; 14: 415-438







- 135. Seagle BL, Shilpi A, Buchanan S, Goodman C, Shahabi S. Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study. Gynecologic oncology 2017; 146: 254-262
- 136. Lewis N, Soslow RA, Delair DF, Park KJ, Murali R, Hollmann TJ, Davidson B, Micci F, Panagopoulos I, Hoang LN, Arias-Stella JA, 3rd, Oliva E, Young RH, Hensley ML, Leitao MM, Jr., Hameed M, Benayed R, Ladanyi M, Frosina D, Jungbluth AA, Antonescu CR, Chiang S. ZC3H7B-BCOR high-grade endometrial stromal sarcomas: a report of 17 cases of a newly defined entity. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2018; 31: 674-684
- 137. 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? Gynecologic oncology 2010; 118: 8-13
- 138. Hemming ML, Wagner AJ, Nucci MR, Chiang S, Wang L, Hensley ML, George S. YWHAE-rearranged high-grade endometrial stromal sarcoma: Two-center case series and response to chemotherapy. Gynecologic oncology 2017; 145: 531-535
- 139. Hoang LN, Aneja A, Conlon N, Delair DF, Middha S, Benayed R, Hensley ML, Park KJ, Hollmann TJ, Hameed MR, Antonescu CR, Soslow RA, Chiang S. Novel High-grade Endometrial Stromal Sarcoma: A Morphologic Mimicker of Myxoid Leiomyosarcoma. The American journal of surgical pathology 2017; 41: 12-24
- 140. Marino-Enriquez A, Lauria A, Przybyl J, Ng TL, Kowalewska M, Debiec-Rychter M, Ganesan R, Sumathi V, George S, McCluggage WG, Nucci MR, Lee CH, Fletcher JA. BCOR Internal Tandem Duplication in High-grade Uterine Sarcomas. The American journal of surgical pathology 2018; 42: 335-341
- 141. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Iwasa A, Takahira T, Kaneki E, Kobayashi H, Wake N, Tsuneyoshi M. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. The American journal of surgical pathology 2008; 32: 1228-1238
- 142. Chiang S, Ali R, Melnyk N, McAlpine JN, Huntsman DG, Gilks CB, Lee CH, Oliva E. Frequency of known gene rearrangements in endometrial stromal tumors. The American journal of surgical pathology 2011; 35: 1364-1372
- Allen AJ, Ali SM, Gowen K, Elvin JA, Pejovic T. A recurrent endometrial stromal sarcoma harbors the novel fusion JAZF1-BCORL1. Gynecologic oncology reports 2017; 20: 51-53
- 144. Barney B, Tward JD, Skidmore T, Gaffney DK. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2009; 19: 1232-1238
- 145. Park JY, Baek MH, Park Y, Kim YT, Nam JH. Investigation of hormone receptor expression and its prognostic value in endometrial stromal sarcoma. Virchows Archiv: an international journal of pathology 2018; 473: 61-69
- 146. Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz PE. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. Gynecologic oncology 2003; 90: 170-176
- 147. Einstein MH, Barakat RR, Chi DS, Sonoda Y, Alektiar KM, Hensley ML, Abu-Rustum NR. Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2008: 18: 1065-1070
- 148. Chan JK, Kawar NM, Shin JY, Osann K, Chen LM, Powell CB, Kapp DS. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. British journal of cancer 2008; 99: 1210-1215
- 149. Bai H, Yang J, Cao D, Huang H, Xiang Y, Wu M, Cui Q, Chen J, Lang J, Shen K. Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases. Gynecologic oncology 2014; 132: 654-660
- 150. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, Ali-Fehmi R, Malone JM, Jr., Morris RT. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. Obstetrics and gynecology 2008; 112: 1102-1108







- 151. Si M, Jia L, Song K, Zhang Q, Kong B. Role of Lymphadenectomy for Uterine Sarcoma: A Meta-Analysis. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2017; 27: 109-116
- 152. Jin Y, Li Y, Deng CY, Tian QJ, Chen H, Pan LY. Fertility-sparing treatment of low-grade endometrial stromal sarcoma. International journal of clinical and experimental medicine 2015; 8: 5818-5821
- 153. Laurelli G, Falcone F, Scaffa C, Messalli EM, Del Giudice M, Losito S, Greggi S. Fertility-sparing management of low-grade endometrial stromal sarcoma: analysis of an institutional series and review of the literature. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2015; 195: 61-66
- 154. Leath CA, 3rd, Huh WK, Hyde J, Jr., Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, Powell MA, Mutch DG, Bradley WH, Geller MA, Argenta PA, Gold MA. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. Gynecologic oncology 2007; 105: 630-634
- 155. Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. Critical reviews in oncology/hematology 2008; 65: 129-142
- 156. Yamaguchi M, Erdenebaatar C, Saito F, Motohara T, Miyahara Y, Tashiro H, Katabuchi H. Long-Term Outcome of Aromatase Inhibitor Therapy With Letrozole in Patients With Advanced Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2015; 25: 1645-1651
- 157. Amant F, De Knijf A, Van Calster B, Leunen K, Neven P, Berteloot P, Vergote I, Van Huffel S, Moerman P. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. British journal of cancer 2007; 97: 1194-1199
- Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK, Wong JY. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. International journal of radiation oncology, biology, physics 2010; 76: 728-734
- 159. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L, Webster K, Blumenson L, Suh O. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. Obstetrics and gynecology 1984; 64: 173-178
- 160. Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology 2011; 25: 751-760
- 161. Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Potter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. International journal of radiation oncology, biology, physics 2001; 49: 739-748
- Kortmann B, Reimer T, Gerber B, Klautke G, Fietkau R. Concurrent radiochemotherapy of locally recurrent or advanced sarcomas of the uterus. Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al] 2006; 182: 318-324
- 163. Cheng X, Yang G, Schmeler KM, Coleman RL, Tu X, Liu J, Kavanagh JJ. Recurrence patterns and prognosis of endometrial stromal sarcoma and the potential of tyrosine kinase-inhibiting therapy. Gynecologic oncology 2011; 121: 323-327
- Dahhan T, Fons G, Buist MR, Ten Kate FJ, van der Velden J. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2009: 144: 80-84
- 165. Maluf FC, Sabbatini P, Schwartz L, Xia J, Aghajanian C. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. Gynecologic oncology 2001; 82: 384-388
- 166. Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dorken B, Reichardt P. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. Gynecologic oncology 2006; 101: 464-469
- 167. Thanopoulou E, Aleksic A, Thway K, Khabra K, Judson I. Hormonal treatments in metastatic endometrial stromal sarcomas: the 10-year experience of the sarcoma unit of Royal Marsden Hospital. Clinical sarcoma research 2015; 5: 8







- 168. Harter P, Canzler U, Lueck H, Reuss A, Meier W, Fehm TN, Staehle A, Burges A, Kurzeder C, Sehouli J, Baumann KH, Hanker LC, Wimberger P, Schroeder W, Gropp M, Mahner S, Du Bois A. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in malignant mixed epithelial mesenchymal and mesenchymal gynecologic tumors: A phase II trial of the AGO study group. J Clin Oncol 2011; 29
- du Bois A, Pfisterer J, Burchardi N, Loibl S, Huober J, Wimberger P, Burges A, Stahle A, Jackisch C, Kolbl H, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe O, Kommission U. Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: a prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut). Gynecologic oncology 2007; 107: 518-525
- 170. Sciallis AP, Bedroske PP, Schoolmeester JK, Sukov WR, Keeney GL, Hodge JC, Bell DA. High-grade endometrial stromal sarcomas: a clinicopathologic study of a group of tumors with heterogenous morphologic and genetic features. The American journal of surgical pathology 2014; 38: 1161-1172
- 171. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Kaneki E, Kobayashi H, Wake N, Tsuneyoshi M. Coincident expression of beta-catenin and cyclin D1 in endometrial stromal tumors and related high-grade sarcomas. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2010; 23: 225-234
- 172. Chiang S, Lee CH, Stewart CJR, Oliva E, Hoang LN, Ali RH, Hensley ML, Arias-Stella JA, 3rd, Frosina D, Jungbluth AA, Benayed R, Ladanyi M, Hameed M, Wang L, Kao YC, Antonescu CR, Soslow RA. BCOR is a robust diagnostic immunohistochemical marker of genetically diverse high-grade endometrial stromal sarcoma, including tumors exhibiting variant morphology. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2017; 30: 1251-1261
- 173. Hendrickson MA, Tavassoli FA, Kempson RL, McCluggage WG, Haller U, Kubik-Huch RA. Mesenchymal tumors and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, Hrsg. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs World Health Organization Classification of Tumours: IARC Press; 2003:233-249
- 174. Gremel G, Liew M, Hamzei F, Hardell E, Selling J, Ghaderi M, Stemme S, Ponten F, Carlson JW. A prognosis based classification of undifferentiated uterine sarcomas: identification of mitotic index, hormone receptors and YWHAE-FAM22 translocation status as predictors of survival. International journal of cancer 2015; 136: 1608-1618
- 175. Halbwedl I, Ullmann R, Kremser ML, Man YG, Isadi-Moud N, Lax S, Denk H, Popper HH, Tavassoli FA, Moinfar F. Chromosomal alterations in low-grade endometrial stromal sarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma as detected by comparative genomic hybridization. Gynecologic oncology 2005; 97: 582-587
- 176. Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma current perspectives. International journal of women's health 2017; 9: 597-606
- 177. Hardell E, Josefson S, Ghaderi M, Skeie-Jensen T, Westbom-Fremer S, Cheek EH, Bell D, Selling J, Schoolmeester JK, Masback A, Davidson B, Carlson JW. Validation of a Mitotic Index Cutoff as a Prognostic Marker in Undifferentiated Uterine Sarcomas. The American journal of surgical pathology 2017; 41: 1231-1237
- 178. Malouf GG, Lhomme C, Duvillard P, Morice P, Haie-Meder C, Pautier P. Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2013; 122: 57-61
- 179. Tanner EJ, Garg K, Leitao MM, Jr., Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. Gynecologic oncology 2012; 127: 27-31
- 180. Schick U, Bolukbasi Y, Thariat J, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, Igdem S, Caglar H, Ozsaran Z, Lossl K, Schleicher U, Zwahlen D, Villette S, Vees H. Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study. International journal of radiation oncology, biology, physics 2012; 82: e757-763
- 181. Baniak N, Adams S, Lee CH, Chibbar R, Kanthan R. Extrapelvic Metastases in Endometrial Stromal Sarcomas: A Clinicopathological Review With Immunohistochemical and







- Molecular Characterization. International journal of surgical pathology 2018, DOI: 10.1177/1066896918794278: 1066896918794278
- 182. Fleming NA, Hopkins L, de Nanassy J, Senterman M, Black AY. Mullerian adenosarcoma of the cervix in a 10-year-old girl: case report and review of the literature. Journal of pediatric and adolescent gynecology 2009; 22: e45-51
- 183. McCluggage WG. Mullerian adenosarcoma of the female genital tract. Advances in anatomic pathology 2010; 17: 122-129
- 184. Wells M, Oliva E, Palacios J, Prat J. Mixed Epithelial and Mesenchymal Tumors of the Uterus. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, Hrsg. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract. Lyon: IARC Press; 2014:148-151
- 185. McCluggage WG, Fisher C, Hirschowitz L. Dataset for histological reporting of uterine sarcomas. In; 2016
- 186. Aggarwal N, Bhargava R, Elishaev E. Uterine adenosarcomas: diagnostic use of the proliferation marker Ki-67 as an adjunct to morphologic diagnosis. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists 2012; 31: 447-452
- 187. Amant F, Schurmans K, Steenkiste E, Verbist L, Abeler VM, Tulunay G, De Jonge E, Massuger L, Moerman P, Vergote I. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor positivity in uterine adenosarcoma. Gynecologic oncology 2004; 93: 680-685
- 188. Amant F, Steenkiste E, Schurmans K, Verbist L, Abeler VM, Tulunay G, de Jonge E, Massuger L, Moerman P, Vergote I. Immunohistochemical expression of CD10 antigen in uterine adenosarcoma. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2004; 14: 1118-1121
- 189. Soslow RA, Ali A, Oliva E. Mullerian adenosarcomas: an immunophenotypic analysis of 35 cases. The American journal of surgical pathology 2008; 32: 1013-1021
- 190. Howitt BE, Quade BJ, Nucci MR. Uterine polyps with features overlapping with those of Mullerian adenosarcoma: a clinicopathologic analysis of 29 cases emphasizing their likely benign nature. The American journal of surgical pathology 2015; 39: 116-126
- 191. Howitt BE, Sholl LM, Dal Cin P, Jia Y, Yuan L, MacConaill L, Lindeman N, Kuo F, Garcia E, Nucci MR, Quade BJ. Targeted genomic analysis of Mullerian adenosarcoma. The Journal of pathology 2015; 235: 37-49
- 192. Hodgson A, Amemiya Y, Seth A, Djordjevic B, Parra-Herran C. High-grade Mullerian Adenosarcoma: Genomic and Clinicopathologic Characterization of a Distinct Neoplasm With Prevalent TP53 Pathway Alterations and Aggressive Behavior. The American journal of surgical pathology 2017; 41: 1513-1522
- 193. Lee JC, Lu TP, Changou CA, Liang CW, Huang HN, Lauria A, Huang HY, Lin CY, Chiang YC, Davidson B, Lin MC, Kuo KT. Genomewide copy number analysis of Mullerian adenosarcoma identified chromosomal instability in the aggressive subgroup. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2016; 29: 1070-1082
- 194. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. Human pathology 1990; 21: 363-381
- 195. Arend R, Bagaria M, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, Herzog TJ, Wright JD. Longterm outcome and natural history of uterine adenosarcomas. Gynecologic oncology 2010; 119: 305-308
- 196. Seagle BL, Kanis M, Strohl AE, Shahabi S. Survival of women with Mullerian adenosarcoma: A National Cancer Data Base study. Gynecologic oncology 2016; 143: 636-641
- 197. Lee YJ, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Feasibility of uterine preservation in the management of early-stage uterine adenosarcomas: a single institute experience. World journal of surgical oncology 2017; 15: 87
- 198. Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM, Jr., Hensley ML, Soslow RA, Gardner GJ, Jewell EL. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth. Gynecologic oncology 2013; 129: 140-144







- 199. Kirsch CH, Goodman M, Easiashvili N. Outcome of female pediatric patients diagnosed with genital tract rhabdomyosarcoma based on analysis of cases registered in SEER database between 1973 and 2006. Am J Clin Oncol 2014; 37: 47-50
- 200. Cooperative Weichteilsarkom Study Group CWS der GPOH in cooperation with the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG: CWS-guidance. 24.05.2014,
- 201. Martelli H, Oberlin O, Rey A, Godzinski J, Spicer RD, Bouvet N, Haie-Meder C, Terrier-Lacombe MJ, Sanchez de Toledo J, Spooner D, Sommelet D, Flamant F, Stevens MC. Conservative treatment for girls with nonmetastatic rhabdomyosarcoma of the genital tract: A report from the Study Committee of the International Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 1999; 17: 2117-2122
- 202. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 032/0540L, http://leitlinienprogrammonkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html.
- 203. Beckmann MW, Juhasz-Boss I, Denschlag D, Gass P, Dimpfl T, Harter P, Mallmann P, Renner SP, Rimbach S, Runnebaum I, Untch M, Brucker SY, Wallwiener D. Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2015; 75: 148-164
- 204. Brohl AS, Li L, Andikyan V, Obican SG, Cioffi A, Hao K, Dudley JT, Ascher-Walsh C, Kasarskis A, Maki RG. Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma. The oncologist 2015; 20: 433-439
- 205. Kundu S, Zachen M, Hertel H, Hillemanns P, Soergel P. Sarcoma Risk in Uterine Surgery in a Tertiary University Hospital in Germany. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2017; 27: 961-966
- 206. Bojahr B, De Wilde RL, Tchartchian G. Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH). Archives of gynecology and obstetrics 2015; 292: 665-672
- 207. Statement of the Society of Gynecologic Oncology to the Food and Drug Administration's Obstetrics and Gynecology Medical Devices Advisory Committee Concerning Safety of Laparoscopic Power Morcellation. 2014
- 208. Halaska MJ, Haidopoulos D, Guyon F, Morice P, Zapardiel I, Kesic V, Council E. European Society of Gynecological Oncology Statement on Fibroid and Uterine Morcellation. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2017; 27: 189-192
- 209. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. Morcellation During Uterine Tissue Extraction. 2014.
- 210. US Food and Drug Administration. FDA Updated Assessment of The Use of Laparoscopic Power Morcellators to Treat Uterine Fibroids. 2017.
- 211. Sizzi O, Manganaro L, Rossetti A, Saldari M, Florio G, Loddo A, Zurawin R, van Herendael B, Djokovic D. Assessing the risk of laparoscopic morcellation of occult uterine sarcomas during hysterectomy and myomectomy: Literature review and the ISGE recommendations. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2018; 220: 30-38
- 212. Singh SS, Scott S, Bougie O, Leyland N, Committee SCP-G, Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A, Bullen A, Burnett M, Goldstein S, Lemyre M, Marcoux V, Potestio F, Rittenberg D, Singh SS, Yeung G, Committee GOCE, Hoskins P, Miller D, Gotlieb W, Bernardini M, Hopkins L. Technical update on tissue morcellation during gynaecologic surgery: its uses, complications, and risks of unsuspected malignancy. Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC 2015; 37: 68-81
- 213. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. Gynecologic oncology 2015; 137: 167-172







- 214. George S, Barysauskas C, Serrano C, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG, Demetri GD, Muto MG. Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. Cancer 2014; 120: 3154-3158
- 215. Raspagliesi F, Maltese G, Bogani G, Fuca G, Lepori S, De Iaco P, Perrone M, Scambia G, Cormio G, Bogliolo S, Bergamini A, Bifulco G, Casali PG, Lorusso D. Morcellation worsens survival outcomes in patients with undiagnosed uterine leiomyosarcomas: A retrospective MITO group study. Gynecologic oncology 2017; 144: 90-95
- 216. Raine-Bennett T, Tucker LY, Zaritsky E, Littell RD, Palen T, Neugebauer R, Axtell A, Schultze PM, Kronbach DW, Embry-Schubert J, Sundang A, Bischoff K, Compton-Phillips AL, Lentz SE. Occult Uterine Sarcoma and Leiomyosarcoma: Incidence of and Survival Associated With Morcellation. Obstetrics and gynecology 2016; 127: 29-39
- 217. Lin KH, Torng PL, Tsai KH, Shih HJ, Chen CL. Clinical outcome affected by tumor morcellation in unexpected early uterine leiomyosarcoma. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology 2015; 54: 172-177
- 218. Nemec W, Inwald EC, Buchholz S, Klinkhammer Schalke M, Gerken M, Ortmann O. Effects of morcellation on long-term outcomes in patients with uterine leiomyosarcoma. Archives of gynecology and obstetrics 2016; 294: 825-831
- 219. Lee JY, Kim HS, Nam EJ, Kim SW, Kim S, Kim YT. Outcomes of uterine sarcoma found incidentally after uterus-preserving surgery for presumed benign disease. BMC cancer 2016; 16: 675
- 220. Gao Z, Li L, Meng Y. Correction: A Retrospective Analysis of the Impact of Myomectomy on Survival in Uterine Sarcoma. PloS one 2016; 11: e0153996
- 221. Gao Z, Li L, Meng Y. A Retrospective Analysis of the Impact of Myomectomy on Survival in Uterine Sarcoma. PloS one 2016; 11: e0148050
- 222. Wasson M, Magtibay P, 2nd, Magtibay P, 3rd, Magrina J. Incidence of Occult Uterine Malignancy Following Vaginal Hysterectomy With Morcellation. Journal of minimally invasive gynecology 2017; 24: 665-669
- 223. Zhang J, Li T, Zhang J, Zhu L, Lang J, Leng J. Clinical Characteristics and Prognosis of Unexpected Uterine Sarcoma After Hysterectomy for Presumed Myoma With and Without Transvaginal Scalpel Morcellation. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 2016; 26: 456-463
- 224. Ebner F, Friedl TW, Scholz C, Schochter F, Janni W, Vorwerk E, deGregorio N. Is open surgery the solution to avoid morcellation of uterine sarcomas? A systematic literature review on the effect of tumor morcellation and surgical techniques. Archives of gynecology and obstetrics 2015; 292: 499-506
- 225. Nagai T, Takai Y, Akahori T, Ishida H, Hanaoka T, Uotani T, Sato S, Matsunaga S, Baba K, Seki H. Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. SpringerPlus 2015; 4: 520
- 226. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, Runowicz CD. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. J Clin Oncol 2002; 20: 2758-2760
- 227. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, Daniels MS, White KG, Boyd-Rogers SG, Conrad PG, Yang KY, Rubin MM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. N Engl J Med 2006; 354: 261-269
- 228. Leal MA, Pinera A, De Santiago J, Zapardiel I. Novel Technique for Contained Power Morcellation through Umbilicus with Insufflated Bag. Gynecologic and obstetric investigation 2017; 82: 205-207
- 229. McKenna JB, Kanade T, Choi S, Tsai BP, Rosen DM, Cario GM, Chou D. The Sydney Contained In Bag Morcellation technique. Journal of minimally invasive gynecology 2014; 21: 984-985
- 230. Frasca C, Degli Esposti E, Arena A, Tuzzato G, Moro E, Martelli V, Seracchioli R. Can In-Bag Manual Morcellation Represent an Alternative to Uncontained Power Morcellation in Laparoscopic Myomectomy? A Randomized Controlled Trial. Gynecologic and obstetric investigation 2018; 83: 52-56







Literaturverzeichnis

96

231. Venturella R, Rocca ML, Lico D, La Ferrera N, Cirillo R, Gizzo S, Morelli M, Zupi E, Zullo F. In-bag manual versus uncontained power morcellation for laparoscopic myomectomy: randomized controlled trial. Fertility and sterility 2016; 105: 1369-1376





