



# **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med. (doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

## **METASTASIERUNGSMUSTER BEI UTERUSSARKOMEN: RETROSPEKTIVE ANALYSE UND PROGNOSE**

vorgelegt von Mohamed Abuzaid

aus Kairo

Magdeburg 2023

# Dokumentationsblatt

## Bibliographische Beschreibung

Abuzaid, Mohamed

Metastasierungsmuster bei Uterussarkomen : retrospektive Analyse und Prognose – 2023.

53 Bl., 11 Abbildung, 18 Tabellen.

### Kurzreferat:

Uterussarkome sind maligne Veränderungen der Glattmuskulatur und des Bindegewebes des Uterus und kommen vor allem bei Frauen in der sechsten Lebensdekade vor. Sie kommen selten vor, sind aber aufgrund der höheren Aggressivität und Letalität mit einer schlechteren Prognose und Lebensqualität verbunden. Die Prognose von Uterussarkomen hängt vor allem von der Tumorentität, dem Tumorstadium und dem Vorhandensein von Metastasen ab. Das Ziel dieser Arbeit ist es, das Metastasierungsmuster von Uterussarkomen zu analysieren. Diese nicht randomisierte retrospektive Kohortenstudie konnte bestätigen, dass die häufigsten Lokalisationen der Metastasierung von Uterussarkomen mit Abstand die Lunge, gefolgt von der Leber und Knochen sind. Das Metastasierungspotenzial der Uterussarkome dieser Studienpopulation hingen vor allem von dem pT-Stadium und FIGO-Stadium ab. Prognosebestimmend waren neben dem Vorhandensein von Metastasen, das pT-Stadium, das FIGO-Stadium sowie die postoperative Tumorfreiheit.

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildungsverzeichnis   | 3  |
| Tabellenverzeichnis   | 3  |
| Abkürzungen   | 4  |
| Schlüsselwörter   | 4  |
| <br>  |    |
| 1. Einleitung   | 5  |
| 1.1 Uterussarkome   | 5  |
| 1.1.1 Leiomyosarkom   | 6  |
| 1.1.2 Endometriales Stromasarkom                                    | 9  |
| 1.1.3 Adenosarkom des Uterus  | 11 |
| 1.2 Ziel der Arbeit   | 14 |
| 2. Methoden   | 14 |
| 2.1 Studiendesign und Datenschutz                                   | 14 |
| 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien                                    | 15 |
| 2.3 Erhobene Daten  | 15 |
| 2.4 Statistische Auswertung   | 17 |
| 3. Ergebnisse   | 17 |
| 3.1 Deskriptive Analyse   | 17 |
| 3.2 Eigenschaften der LMS und ESS                                   | 21 |
| 3.3 Univariate Analyse der Risikofaktoren für Metastasen            | 22 |
| 3.3.1 Metastasen jeglicher Art                                      | 22 |
| 3.3.2 Lungenmetastasen  | 23 |
| 3.3.3 Lebermetastasen   | 25 |
| 3.3.4 Knochenmetastasen   | 26 |
| 3.3.5 Peritonealmetastasen  | 27 |
| 3.3.6 Lymphknotenmetastasen   | 29 |
| 3.3.7 Vergleich des Metastasierungsmusters zwischen LMS Und ESS     | 30 |
| 3.4 Univariate Überlebenszeitanalyse                                | 32 |
| 3.4.1 Metastasierung  | 32 |
| 3.4.2 Histologische Klassifikation                                  | 33 |
| 3.4.3 pT-Stadium  | 33 |
| 3.4.4 FIGO-Stadium  | 34 |
| 3.4.5 Postoperative Tumorfreiheit                                   | 35 |
| 3.4.6 Primär metastasierten   | 36 |
| 3.4.7 Lokale Rezidive   | 36 |
| 3.5 Multivariate Überlebensanalyse klinisch-pathologischer Faktoren | 37 |
| 4. Diskussion   | 38 |
| 4.1 Häufigstes Metastasierungsmusters                               | 38 |
| 4.2 Prognosebestimmende Faktoren                                    | 40 |
| 5. Zusammenfassung  | 43 |
| 6. Quellenverzeichnis   | 44 |
| 7. Danksagung   | 50 |
| 8. Ehrenerklärung   | 51 |
| 9. Darstellung des Bildungsweges                                    | 52 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1. FIGO-Klassifikation des LMS   | 7  |
| Tabelle 2. FIGO-Klassifikation des ASU   | 12 |
| Tabelle 3 : Das mittlere Alter der Studienkohorte  | 17 |
| Tabelle 4. FIGO-Stadium der Studienpopulation  | 18 |
| Tabelle 5. pT-Stadien der Studienpopulation  | 18 |
| Tabelle 6. histologische Typisierung der Studienpopulation   | 19 |
| Tabelle 7. Häufigkeit des Anhaltes für Metastasen in der Studienpopulation                               | 20 |
| Tabelle 8. Häufigkeit und Prozentsatz von Metastasenlokalisationen in der Studienpopulation              | 20 |
| Tabelle 9. Häufigkeit der Rezidive der Studienpopulation   | 21 |
| Tabelle 10. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Metastasen            | 23 |
| Tabelle 11. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Lungenmetastasen      | 24 |
| Tabelle 12. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Lebermetastasen       | 26 |
| Tabelle 13. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Knochenmetastasen     | 27 |
| Tabelle 14. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Peritonealmetastasen  | 28 |
| Tabelle 15. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen | 30 |
| Tabelle 16. Vergleich des Metastasierungsmusters zwischen LMS Und ESS                                    | 31 |
| Tabelle 17. Anzahl der Todesfälle nach pT-Stadium in der Studienpopulation                               | 34 |
| Tabelle 18. Cox-Regression tumorspezifisches Überlebens  | 37 |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abb. 3.1.1: Kreisdiagramm der Verteilung von Patientinnen in zwei Altersgruppen  | 18 |
| Abb. 3.1.2: Diagrammatische Darstellung des Prozentsatzes der pT-Stadien der Studienpopulation                                 | 19 |
| Abb. 3.1.3: Diagrammatische Darstellung des Prozentsatzes der histologischen Typisierung der Studienpopulation                 | 19 |
| Abb. 3.1.4: Diagrammatische Darstellung des Prozentsatzes der Metastasenlokalisation der Studienpopulation                     | 21 |
| Abb. 3.4.1: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Metastase | 32 |
| Abb. 3.4.2: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit der histologischen Typisierung   | 33 |
| Abb. 3.4.3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (Tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des pT-Stadiums                  | 34 |
| Abb. 3.4.4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums                | 35 |
| Abb. 3.4.5: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit der postoperativen Tumorfreiheit | 35 |
| Abb. 3.4.6: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des primär metastasierten Status | 36 |
| Abb. 3.4.7: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des lokal rezidiv Status         | 36 |

## **Abkürzungen**

|        |  |
|--------|--|
| ASU    | Adenosarkom des Uterus                                     |
| ATRX   | $\alpha$ -Thalassemia/mental retardation syndrome X-linked |
| CDK4   | Cyclin-dependent kinase 4                                  |
| ECOG   | Eastern Cooperative Oncology Group                         |
| EPC1   | Enhancer of Polycomb Homolog 1                             |
| ESS    | Endometriale Stromasarkom                                  |
| ESN    | Endometrial stromal nodule                                 |
| EZH1P  | Enhancer of Zeste Homolog Inhibitory Protein               |
| FIGO   | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) |
| H-ESS  | High-grade endometriales Stromasarkom                      |
| JAZF1  | Juxtaposed with Another Zinc Finger 1                      |
| L-ESS  | Low-grade endometriales Stromasarkom                       |
| LMS    | Leiomyosarkom  |
| MBTD1  | Malignant Brain Tumor domain containing 1                  |
| MED12  | Mediator Complex Subunit 12                                |
| MMMT   | Maligner Müller'scher Misch tumor                          |
| NUTM2  | NUT Midline Carcinoma Family Member 2                      |
| PARP1  | Poly-(ADP-Ribose)-polymerase-Inhibitoren                   |
| PIK3CA | Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase             |
| PTEN   | Phosphatase and tensin homolog                             |
| RB1    | Retinoblastoma-Protein 1                                   |
| SPSS   | Statistical Package for the Social Sciences                |
| STUMP  | Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential      |
| SUZ12  | Suppressor of Zest 12                                      |
| SVCS   | Superior Vena-cava-Syndrom                                 |
| TP53   | Tumor-Protein 53   |
| UICC   | Union for International Cancer Control                     |

## **Schlüsselwörter**

Uterussarkome ,Metastasierungsmuster, Metastase, Endometriales Stromasarkom, Leiomyosarkom, Adenosarkom

## 1. Einleitung

Onkologische Erkrankungen bilden einen Hauptteil der Krankheitsbilder der heutigen Gesellschaft. Auch wenn onkologische Krankheitsbilder der weiblichen Population durch Brustkrebs und Gebärmutterhalskrebs dominiert werden, nimmt das Uterussarkom bezüglich des Krankheitswertes und der Lebensqualität der Patientinnen einen besonderen Stellenwert ein [9]. Dieses Kapitel dient als eine Einführung in das Uterussarkom. Abschließend wird das Ziel dieser empirischen Arbeit vorgestellt.

### 1.1 Uterussarkome

Uterussarkome sind maligne Veränderungen der Glattmuskulatur und des Bindegewebes des Uterus. Uterussarkome kommen mit einem Prozentsatz von etwa 3 bis 8 % aller Malignitäten des Uteruskörpers seltener vor als Uteruskarzinome [21,33,58]. Obwohl Uterussarkome in jedem Lebensalter vorkommen können, sind laut Literatur Frauen der sechsten Lebensdekade am häufigsten betroffen [17]. Trotz der geringeren Inzidenz sind sie mit einer extrem hohen Aggressivität und Letalität verbunden [33]. Das Wachstum von Uterussarkomen ist relativ schnell und die frühe hämatogene, lymphogene und *per continuitatem* Metastasierung ist charakteristisch [21,33]. Häufige Lokalisationen der Fernmetastasen von Uterussarkomen sind die Lunge, Leber und Abdomen [17,21].

Die klinische Präsentation von Uterussarkomen ist hochvariabel und reicht von symptomlos zu abnormalen uterinen Blutungen, Beckenschmerzen, Obstipation und Fremdkörpergefühl im Abdomen [17,28,58]. In weit fortgeschrittenen Fällen von Uterussarkomen kann die Tumormasse durch die Zervix prolabieren, was zu weiter verstärkten Blutungen und Schmerzen führen kann [17].

Trotz der geringeren Inzidenz von Uterussarkomen sind einige allgemeine Risikofaktoren bekannt: vorausgehende Bestrahlungstherapie des Beckens, chronische Exposition gegen Östrogen (insbesondere die iatrogene Exposition ohne genügende Progesteroneinnahme), Einnahme von Tamoxifen sowie Zugehörigkeit zur afroamerikanischen Ethnie [17,33].

Die Diagnose von Uterussarkomen kann sowohl durch Biopsie oder Kürettage als auch durch eine Bildgebung erfolgen [33]. Die Diagnose eines Uterussarkoms mittels Biopsie oder Kürettage hat einen geringeren Erfolg als beim Endometriumkarzinom [6]. Die Computertomografie hat einen großen Stellenwert bei der Diagnose eines Uterussarkoms, wodurch nicht resektable Tumoren schon vor dem operativen Eingriff erkannt und extrauterine

Metastasen identifiziert werden können [33]. Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie kann bei Uterussarkomen benutzt werden, um Uterussarkome von benignen Tumoren zu differenzieren [20,64]. Diese beiden bildgebenden Verfahren werden in der Therapieplanung und -änderung eingesetzt. Bei rezidivierenden Uterussarkomen kommen die Positronen-Emissions-Tomografien häufiger zum Einsatz [60].

Insgesamt haben Uterussarkome mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 30–50 % bei auf den Uterus begrenzten Uterussarkomen und einer 2-Jahres-Überlebensrate von etwa 10 % bei metastasierten Sarkomen eine schlechte Prognose [17,58]. Ferner ist ein präoperativ erhöhter CA-125-Spiegel mit einer schlechten Prognose verbunden [17].

Je nach Histologie werden Uterussarkome durch die Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) klassifiziert: Leiomyosarkome, endometriale Stromasarkome, Adenosarkome, undifferenzierte uterine Sarkome, maligne variante und perivascular epitheloid tumor [17]. Diese drei Hauptentitäten von Uterussarkomen werden in den folgenden Kapiteln behandelt.

### **1.1.1 Leiomyosarkom**

Das Leiomyosarkom des Uterus ist mit einer Häufigkeit von etwa 35–40 % aller Uterussarkome und 1–2 % aller Malignitäten des Uterus das zweithäufigste Uterussarkom [17,19,25,58]. Leiomyosarkome können in jedem Lebensalter vorkommen, sind aber vor allem zwischen dem 25. und 75. Lebensjahr mit einem Altersgipfel um das 50. Lebensjahr am häufigsten [17,58].

Laut Literatur entstehen Leiomyosarkome des Uterus aus den Glattmuskelzellen des uterinen Myometriums oder aus Blutgefäßen des Myometriums [17]. Leimyome des Uterus können entarten und mit geringer Wahrscheinlichkeit von 0,1-0,5 %. Die meisten Leiomyosarkome entstehen *de novo* als solitäre Läsionen, jedoch entwickeln sich 5-10% der Sarkome aus Leimyome [17,74].

Die Theorie der *De-novo*-Entstehung von Leimyosarkomen ist durch Genanalysen belegt. Es konnte festgestellt werden, dass Leiomyosarkome (LMS) eher durch andere Genmutationen entstehen als Leimyome [16]. Die am häufigsten mutierten Gene bei LMS sind: Tumor-Protein 53 (TP53) mit einer Häufigkeit von 26–92 %, Retinoblastoma-Protein 1 (RB1) mit 27–88 %,  $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRX) mit 24–34 %, Phosphatase and

tensin homolog (PTEN) mit 19–75 % und Mediator Complex Subunit 12 (MED12) mit 12–21 % [18,23,26,70].

Die meisten uterinen LMS präsentieren sich mit abnormaler vaginaler Blutung (mit einer Häufigkeit von etwa 56 %), tastbarer Tumormasse im Becken (54 %) und Beckenschmerzen (22 %) [19,27].

Die Kürretage führt durch die tiefe Lage des LMS im Uterusmyometrium nur in ca. 25 % der Fälle zur Diagnose [73,17]. LMS werden deswegen am häufigsten durch die pathologische Analyse von Hysterektomie-Resektaten diagnostiziert [17,37]. Ferner werden bildgebende Verfahren wie PET/CT zur Ergänzung der Diagnostik herangezogen [27].

Wenn Tumore aus Glattmuskelzellen des Uterus maligne histologische Charakteristika wie Nekrosen, Kernatypien oder eine hohe Mitosenrate aufweisen, aber die Kriterien für die Diagnose eines Leiomyosarkoms nicht erfüllen, werden sie „smooth muscle tumors of uncertain malignant potential“ (STUMP) genannt [7,19,33]. STUMP-Tumore haben in der Regel eine günstige Prognose mit einer Rezidivrate von 7 % [29].

Das histopathologische Grading von LMS erfolgt durch die Anzahl der Mitosen in 10 Gesichtsfeldern bei einer 400-fachen Vergrößerung. Low-grade LMS werden durch < 5 Mitosen, Intermediate-grade LMS werden durch 5–10 Mitosen und High-grade LMS werden durch > 10 Mitosen gekennzeichnet [17]. Das Staging von LMS in Stadium I bis IV durch FIGO erfolgt anhand der Ausdehnung des Tumors, Größe des Tumors, möglicher Infiltrate und des Vorhandenseins von Fernmetastasen [44].

| Stadium | Definition   |
|---------|--|
| I       | Tumor auf Uterus begrenzt                                |
| IA      | Größe < 5 cm   |
| IB      | Größe > 5 cm   |
| II      | Tumor über Uterus hinaus ausgedehnt, auf Becken begrenzt |
| IIA     | Einbeziehung der Adnexen                                 |
| IIB     | Einbeziehung anderer Beckengewebe                        |
| III     | Infiltration des Bauchgewebes                            |
| IIIA    | Eine Stelle  |
| IIIB    | > 1 Stelle   |
| IIIC    | Regionale Lymphknotenmetastasen                          |
| IV      |  |
| IVA     | Invasion des Mastdarms/der Blase                         |
| IVB     | Fernmetastasen   |

Tabelle 1: FIGO-Klassifikation des LMS



Bei Erstdiagnose haben etwa 33 % der Patientinnen Fernmetastasen [10,57]. LMS metastasieren häufig hämatogen in die Lungen, Knochen und Leber und *per continuitatem* in das Peritoneum [33,67]. Eine lymphogene Metastasierung bei LMS ist im Vergleich mit einer Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen von weniger als 5 % bei Patientinnen in LMS-Stadien I und II sehr selten [39,42]. Bei Lymphknotenmetastasen sind Beckenlymphknoten und paraaortale Lymphknoten am häufigsten betroffen [10]. Die Hälfte der Patientinnen, die in einem Rezidivstadium diagnostiziert werden, haben in der Regel Fernmetastasen [33].

Die optimale Therapie bei LMS ist eine komplette R0-Resektion des Tumors ohne Tumorzellzerstörung [36,56]. Eine Salpingo-Oophorektomie wird bei LMS, die auf dem Uterus begrenzt ist, kontrovers diskutiert. Vor allem bei prämenopausalen Patientinnen könnte eine Salpingo-Oophorektomie ausgespart werden [59]. Wegen der geringeren Anzahl an Lymphknotenmetastasen werden Lymphadenektomien bei LMS nur bei dem Vorhandensein von suspekten Lymphknoten durchgeführt [33]. Bei Patientinnen im metastasierten Stadium ist eine palliative Kombinationschemotherapie mit Docetaxel und Gemcitabin indiziert, mit einer Ansprechrate von 53 % [35,58].

Adjuvante Therapieoptionen mit Radio- oder Chemotherapie haben eine geringere Evidenz bei LMS, vor allem in früheren Stadien [36]. Adjuvante Radiotherapie des Beckens könnte die Rate an lokalen Rezidiven verringern, hat aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [25]. Es gibt bisher keine Evidenz, dass eine adjuvante Chemotherapie einen Überlebensvorteil im Vergleich zu klinischer Beobachtung besitzt [8,15,24].

Zielgerichtete Therapieoptionen wurden in der jüngeren Vergangenheit zur Therapie von LMS entwickelt. Wegen der spezifisch erhöhten Expression des Antigens CD70 bei uterinen LMS sind CD70-Antikörper zur Therapie von LMS vorgeschlagen worden [47].

Ferner gelten Poly-(ADP-Ribose)-polymerase-(PARP)-Inhibitoren als eine neue Therapiemöglichkeit bei Frauen mit LMS [18]. Andere Möglichkeiten der zielgerichteten Therapie von LMS sind Trabectedin, Pazopanib und Olaratumab [36].

Die Prognose des LMS hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab. Die wichtigsten prognosebestimmenden Faktoren sind Grading und Staging. High-grade LMS sind extrem maligne und letal und haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 20 % [17]. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei FIGO-I-LMS liegt bei 76 %, FIGO II bei 60 %, FIGO III bei 45 % und FIGO IV bei 29 % [51]. Ferner sind TP53- und ATRX-Mutationen bei LMS mit einer

schlechten Prognose verbunden [70]. Rezidivierende Leiomyosarkome haben ebenfalls eine schlechte Prognose [72].

### **1.1.2 Endometriales Stromasarkom**

Endometriale Stromasarkome (ESS) machen etwa 8 % aller Sarkome, 1 % aller Malignitäten des Uterus und etwa 7–25 % aller mesenchymalen Tumoren des Uterus aus [17,46]. ESS kommen vor allem bei post- oder perimenopausalen Frauen mit einem Altersgipfel von 45–55 Jahren vor [13,17,71].

ESS stammen aus den Zellen des endometrialen Stromagewebes aus und sind vor allem im Corpus uteri lokalisiert [71]. Eine Invasion des Myometriums und der Serosa des Uterus ist bei ESS häufig. Selten präsentieren sich ESS als einzelne, vor allem intramurale Tumormassen [33]. Verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung von ESS wurden mittlerweile identifiziert: Einnahme von Östrogen, Tamoxifen-Therapie und Komorbiditäten wie polyzystisches Ovarsyndrom [19].

Das histopathologische Grading von ESS erfolgt anhand der Anzahl an Mitosen in 10 Gesichtsfeldern bei 400-facher Vergrößerung. Es werden Low-grade ESS (L-ESS) mit < 10 Mitosen und High-grade ESS (H-ESS; auch nicht differenzierte endometriale Sarkome genannt) mit > 10 Mitosen identifiziert [58]. Die Zellen des L-ESS ähneln histologisch den Zellen des Endometriumstromas während der proliferativen Phase. Dagegen fehlt beim H-ESS die Ähnlichkeit zu Zellen des endometrialen Stromas. L-ESS und H-ESS haben selbst Subtypen, z. B. die fibroblastische Variante von L-ESS, die eine sehr seltene Variante des L-ESS darstellt, mit wenigen zellulären Atypien und niedriger Mitoseaktivität einer benignen myofibroblastischen Proliferation ähnelt [30]. Das Staging von ESS erfolgt ähnlich wie beim LMS in FIGO-Stadien I bis IV anhand der Lokalisation und Größe des Tumors, Infiltration von Nachbarorganen und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (Tabelle 1) [44].

Es wurden verschiedene Genaberrationen als Ursache für die Entstehung von ESS identifiziert. L-ESS werden am häufigsten durch die 7;17-Translokation verursacht, was zu der Fusion von den Genen JAZF1 (Juxtaposed with Another Zinc Finger 1) und SUZ12 (Suppressor of Zest 12) führt [46,70]. Andere häufige Genmutationen bei L-ESS sind die Fusion von MBTD1 (Malignant Brain Tumor domain containing 1)/EZHIP (Enhancer of Zeste Homolog Inhibitory Protein), EPC1 (Enhancer of Polycomb Homolog 1)/SUZ12 und EPC1/BCOR (BCL6 Corepressor) [46]. H-ESS weisen verschiedene Genaberrationen auf. Die häufigste

Genaberration wird durch die Mutation t(10;17)(q21;p13) verursacht, was zu der Fusion der Gene YWHAE (Tyrosine 3-Monooxygenase/Tryptophan 5-Monooxygenase Activation Protein Epsilon) und NUTM2 (NUT Midline Carcinoma Family Member 2) führt [70]. Weil die YWHAE/NUTM2- und JAZF1/SUZ12-Fusionsgene nur bei H-ESS bzw. L-ESS vorkommen, wird spekuliert, dass die Entstehung von L-ESS und H-ESS eher unabhängig voneinander erfolgt [70]. Beide L-ESS und H-ESS haben in der Regel eine erhöhte Expression von CD10, Östrogenrezeptoren und Progesteronrezeptoren, was zu einer wichtigen Therapiefolge führt [2,58].

ESS präsentieren sich klinisch mit irregulärer vaginaler Blutung, abdominalen Schmerzen und Aufblähung [17,71]. Die Diagnose eines ESS kann mit einer Erfolgsrate von 75 % durch eine Kürettage erfolgen [17]. Ferner werden bildgebende Verfahren wie Ultraschall und MRT für die Diagnose des ESS verwendet. Bei den charakteristischen Befunden, wie zum Beispiel hypointense Bänder in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme, kann der tumor wie ein Wurmsack imponieren [1]. Neue zytologische Diagnoseverfahren können Genalterationen analysieren und damit die Diagnose des ESS unterstützen und dabei Fehldiagnosen vermeiden [5].

Es gibt benigne Differentialdiagnosen, dem ESS ähneln, aber eine weniger aggressive Therapie benötigen. Ein wichtiges Beispiel ist eine benigne Variante des ESS: endometriales Stromaknötchen (auf Englisch „endometrial stromal nodule“, ESN). ESN haben < 3 Mitosen in 10 Gesichtsfeldern bei 400-facher Vergrößerung. Die Zellen des ESN ähneln Zellen des Endometriumstromas während der proliferativen Phase, was die Abgrenzung zwischen ESN und L-ESS erschwert [33]. Eine myometriale Infiltration fehlt bei ESN, was einen Unterschied zwischen ESN und L-ESS darstellt [32]. Tumormassen von ESN sind von dem benachbarten Gewebe glatt abgegrenzt [33].

Die Fernmetastasierung von ESS erfolgt am häufigsten in die Lunge und weniger häufig in die Harnblase, das Herz, die Wirbelsäule, das Kolon, Knochen, Leber und das Gehirn [2]. ESS zeigen eine Neigung zur Infiltration von vaskulären Strukturen, was eine hämatogene Metastasierung begünstigt [17]. L-ESS mit einer Mutation des JAZF1-Gens korrelieren häufig mit Metastasen [70].

ESS wird in erster Linie chirurgisch durch eine komplette Hysterektomie therapiert [2,58]. Die chirurgische Mitresektion des Eierstocks und Eileiters (Salpingo-Oophorektomie) wird bei ESS häufig durchgeführt, weil ESS als extrem hormonsensitiv betrachtet wird und die Schonung des Eierstocks und Eileiters zu einer erhöhten Rate an Rezidiven führen könnte [19]. Deswegen ist

die postoperative hormonelle Ersatztherapie bei ESS kontraindiziert [58]. Wegen der niedrigen Anzahl an Lymphknotenmetastasen und der fehlenden Verbesserung des Gesamtüberlebens wird eine Lymphadenektomie bei ESS nicht vorgeschlagen [19].

Die adjuvante Therapie von L-ESS mittels Radiotherapie und Hormontherapie ist noch kein etabliertes Verfahren. Nichtsdestoweniger haben Hormontherapien mit Gestagenen und Aromataseinhibitoren zufriedenstellende Ergebnisse gezeigt [19,54,66]. H-ESS wird vor allem in weit fortgeschrittenen Stadien entdeckt, in denen eine adjuvante Therapie häufig ohne Erfolg bleibt [2]. Neue Forschungsarbeiten haben bei H-ESS eine Immuntherapie mit T-Zell-Transfer für die gezielte Bekämpfung von Tumor-Fusionsproteinen vorgeschlagen [2]. Bei Rezidiven ist eine wiederholte chirurgische Resektion vorzuschlagen [66].

ESS zeigt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 80 % über alle Stadien hinweg insgesamt eine günstigere Prognose im Vergleich zu anderen Sarkomen. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit ESS Stadium I liegt bei etwa 90–98 % und nimmt bis Stadium IV etwas ab [2,19]. Bei ESS, die auf dem Uterus begrenzt sind, gelten mitotische Aktivität und Zelltypen nicht als prognosebestimmende Faktoren [14]. Im Stadium I sind der mitotische Index und das Ausmaß von Tumorzellnekrosen bei ESS prognosebestimmend [19]. Ferner wurde entdeckt, dass das metastasierte H-ESS mit einer Mutation des YWHAE-Gens eine günstigere Prognose zeigt [70]. Schlussendlich hat eine experimentelle Studie gezeigt, dass der Ki-67-Index die Prognose von ESS bestimmen kann [45].

### **1.1.3 Adenosarkom des Uterus**

Das Adenosarkom des Uterus (ASU) ist das seltenste Uterussarkom und wird mit einer Häufigkeit von etwa 1–3 % aller Uterussarkome entdeckt [17]. ASU kommt vor allem bei peri- und postmenopausalen Frauen vor, kann aber auch bei jüngeren Patientinnen mit einem Alter von 10 Jahren vorkommen [50]. Die Einnahme von Tamoxifen und vorausgehende Radiotherapie wurden als Risikofaktoren für die Entstehung von ASU berichtet [17,50].

ASU ist ähnlich wie MMMT aus zwei Komponenten zusammengesetzt. Die epitheliale Komponente besteht aus Drüsen und verhält sich eher benigne, wogegen die mesenchymale Komponente eher maligne auftritt. Die epitheliale Komponente besteht überwiegend aus endometrioiden Zellen und hat Metaplasien und Zelltypen. Die mesenchymale Komponente besteht in der Regel aus einem Low-grade-Spindelzellsarkom ohne erkennbare Differenzierung [50].

ASU wird durch die FIGO anhand der Tumorgroße, Tumorlokalisation, Infiltration und des Vorhandenseins von Fernmetastasen in FIGO Stadien I–IV unterteilt (Tabelle 2) [44].

| Stadium | Definition  |
|---------|---|
| I       | Tumor auf Uterus begrenzt   |
| IA      | Tumor auf Endometrium/Endozervix begrenzt, keine Invasion des Myometriums |
| IB      | Invasion bis 50 % des Myometriums   |
| IC      | Invasion > 50 % des Myometriums   |
| II      | Tumorausdehnung bis Becken  |
| IIA     | Einbeziehung der Adnexen  |
| IIB     | Ausdehnung zu extrauterinen Beckengewebe                                  |
| III     | Infiltration des Bauchgewebes   |
| IIIA    | Eine Stelle   |
| IIIB    | > 1 Stelle  |
| IIIC    | Metastasierung in pelvische und/oder para-aortale Lymphknoten             |
| IV      |   |
| IVA     | Invasion des Mastdarms/der Blase  |
| IVB     | Fernmetastasen  |

Tabelle 2: FIGO-Klassifikation des ASU

Ein Sonderfall bei ASU sind Adenosarkome mit einer sarkomatösen Überwucherung („sarcomatous overgrowth“). Als ASU mit einer sarkomatösen Überwucherung wird diagnostiziert, wenn die sarkomatöse Komponente mehr als 25 % des ASU beträgt [53]. ASU mit einer sarkomatösen Überwucherung sind in der Regel maligner als wenn diese fehlt [33]. Die Häufigkeit einer sarkomatösen Überwucherung bei ASU nimmt mit dem steigenden Stadium zu: 37 % im Stadium I, 50 % im Stadium II, 100 % im Stadium III aber 50 % im Stadium IV [12].

ASU wachsen vor allem als exophytische polypoide Massen in die Uterushöhle hinein, können aber selten im Uterusmyometrium aus Adenomyosen entstehen [33].

ASU präsentieren sich klinisch häufig ähnlich wie andere Uterussarkome durch eine abnormale vaginale Blutung, Beckenschmerz oder sind – wie in den meisten Fällen – asymptomatisch [50]. Die Diagnosestellung des ASU ist in der Regel extrem schwer und erfolgt am häufigsten durch eine Biopsie im Rahmen einer diagnostischen Hysteroskopie [31,38]. Die Diagnose des ASU durch Ultraschall-Bildgebung ist in den meisten Fällen nicht möglich [38]. Eine MRT-Bildgebung kann die Diagnosestellung des ASU unterstützen. Vor allem kann durch eine

diffusionsgewichtete Bildgebung einer MRT die sarkomatöse Überwucherung eines ASU erkennen [48].

Verschiedene Genaberrationen wurden bei ASU berichtet. Eine Amplifikation der Gene MDM2 (E3 ubiquitin protein ligase) und CDK4 (cyclin-dependent kinase 4) wurde im Rahmen einer Studie in 28 % der Fälle identifiziert. Ferner wurden Aberrationen in dem PIK3CA/AKT/PTEN (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase) bei 72 % der Fälle nachgewiesen. Dahingegen wurden Mutationen des TP53-Gens eher selten nachgewiesen [53]. ASU können auch selten Gentranslokationen besitzen, die zu Fusionsgenen wie JAZF1/BCORL1 führen [31]. ASU mit sarkomatöser Überwucherung können numerische Genmutationen in den Chromosomen 2, 8, 10, 13, 19 und 21 besitzen und zu 50 % MYBL1-Amplifikationen und ATRX-Mutationen haben [50].

Die Immunhistochemische Untersuchung von ASU-Läsionen haben gezeigt, dass eine erhöhte Expression von CD10 entweder diffus oder multifokal in der mesenchymalen Kompartimente von ASU vorkommt. Eine Überexpression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren kann in den beiden Kompartimenten des ASU in den meisten Fällen beobachtet werden, was aber mit einer sarkomatösen Überwucherung stark und signifikant abnimmt. Mehr als 50 % der ASU-Tumoren sind positiv für die Expression von mesenchymalen Markern wie SMA (smooth muscle actin) und Desmin. Andererseits kommen CD34-positive ASU-Tumoren eher selten vor [50].

Fernmetastasierung bei ASU ist relativ selten und ist in etwa 5 % der Fälle zu beobachten [19]. Vor allem sind Lymphknotenmetastasen selten [53]. In einem case report wurde dies von einer Patientin mit ASU berichtet, die Metastasen in den paratrachealen und hilären Lymphknoten hatte, was zu einer Lymphadenopathie und darauffolgend zu einer extremen Obstruktion der V. cava superior und damit zu einem Superior Vena-cava-Syndrom (SVCS) geführt hatte [63].

Die Therapie von ASU erfolgt in erste Linie chirurgisch mit einer kompletten Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie [17,41]. Die Salpingo-Oophorektomie kann bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch unter Umständen unterlassen werden, wenn die Tumoren sich ohne Hochrisikofaktoren präsentieren. Dagegen steht, dass obwohl die häufige Positivität von Östrogen- und Progesteronrezeptoren des Tumors eine erhöhte Rezidivrate bei einer nicht erfolgten Salpingo-Oophorektomie verursachen kann [33,50,73,75]. Wegen der niedrigen Anzahl an Metastasen von regionalen Lymphknoten wird eine Lymphadenektomie häufig nicht durchgeführt [49].

Obwohl bei ASU keine standardisierte adjuvante Chemotherapie, Hormontherapie oder Radiotherapie beschrieben wurde, zeigen Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Ifosfamid, die Kombination von Gemcitabin/Docetaxel und neuere Medikamente wie Trabectedin gute Wirkungen bei ASU mit sarkomatöser Überwucherung [50]. Daher könnten adjuvante Therapieoptionen das progressionsfreie Überleben günstig beeinflussen [12]. Eine postoperative Radiotherapie kann bei ASU mit tiefer myometrialer Invasion einen Vorteil zeigen [17].

Die Prognose von ASU ist im Vergleich zu den anderen drei Entitäten von Uterussarkomen eher günstig. Verschiedene Faktoren beeinflussen die Prognose eines ASU. Das Vorhandensein einer sarkomatösen Überwucherung verringert die Überlebensrate deutlich. Die 2-Jahres-Überlebensrate von ASU mit einer sarkomatösen Überwucherung liegt bei 20 %, wohingegen die 2-Jahres-Überlebensrate von ASU ohne sarkomatöse Überwucherung bei 100 % liegt [50]. Neben der sarkomatösen Überwucherung gilt die Invasion des Myometriums als ein prognoseverschlechternder Faktor [50]. Ferner gelten sarkomatöse Überwucherung und die lymphovaskuläre Invasion als Faktoren, die die Rezidivrate von ASU erhöhen [12]. Andere prognosebestimmende Faktoren sind Alter, Familienstand, Tumorstadium und Tumorgrad und ein Ki-67-Index von mehr als 30 % [31,34].

## **1.2 Ziel der Arbeit**

Uterussarkome sind maligne Veränderungen des Uterus und können histopathologisch in vier Hauptentitäten eingeteilt werden: uterine Leiomyosarkome, endometriale Stromasarkome, Karzinosarkome und uterine Adenosarkome. Weil Uterussarkome klinisch selten vorkommen, gibt es einen Mangel an klinischen Daten über die Metastasierung von Uterussarkomen und das Gesamtüberleben der betroffenen Patientinnen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, das Metastasierungsmuster von Uterussarkomen zu analysieren. Weiterhin sollte der Zusammenhang zwischen den Uterussarkomen und dem Überleben untersucht werden und welche Faktoren mit dem Überleben verbunden sind. Dafür sollten die Daten aus dem population-basierten Tumorregister Sachsen-Anhalt benutzt werden.

## **2. Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Datenschutz**

Diese Studie ist eine nicht randomisierte retrospektive population-basierte Kohortenstudie.

Die folgenden Daten wurden anhand der Daten aus dem Tumorregister Sachsen Anhalt

pseudonymisiert erhoben und ausgewertet. Um eine suffiziente Anonymität der Patientinnen zu gewährleisten, wurden Patientennamen nicht erhoben. Stattdessen wurde die Patientenidentifikationsnummer erhoben, um für die eventuell entstehenden Rückfragen verwendet zu werden.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Uterussarkom, die in dem Zeitraum von 2000 bis 2023 vom Tumorregister Sachsen-Anhalt erfasst worden sind, wurden in dieser Studie evaluiert.

Die folgenden Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patientinnen mit Zweittumoren entweder vor der Diagnose des Uterussarkoms oder zeitgleich damit
- Patientinnen mit fehlender Dokumentation der Behandlungsmaßnahmen
- Patientinnen mit fehlendem Follow-up oder fehlender Dokumentation dessen
- Patientinnen mit einer intraoperativ durchgeführten Morcellierung des Tumors

## **2.3 Erhobene Daten**

Folgende Daten über die Patientencharakteristika wurden erhoben: Patientenalter bei der Diagnose des Uterussarkoms, Anzahl der Tumore, aktueller Tumor, Diagnosedatum des Tumors, die ICD-10-Klassifikation der Diagnose, histologische Diagnostik des Tumors mit dem histologischen Grading, die Lokalisation des Tumors mit Angabe der Körperseite und des ECOG-(Eastern Cooperative Oncology Group)-Status bei Diagnose des Uterussarkoms.

Die durchgeführte Klassifikation des Tumors durch die klinische und pathologische TNM-Klassifikation (cTNM bzw. pTNM) wurde erhoben, mit Angaben zum Datum der Klassifikation, UICC-(Union for International Cancer Control)-Stadium und die einzelnen Status von T, N, M, L, V und S. Sonstige erfolgte Klassifikationen wurden unter Angabe des Datums und Stadiums vermerkt. Ferner wurde das FIGO-(International Federation of Cancer and Gynaecology)-Stadium erhoben.

Es wurden verschiedene Angaben über die erfolgte Therapie des Uterussarkoms erhoben. Daten über die Primärtherapie (chirurgische Therapie, Radiotherapie, Hormontherapie,



Chemotherapie, Immuntherapie) und der Beginn und das Ende der Therapie wurden dokumentiert.

Die Intention der Resektion (kurativ oder palliativ), die OPS-Kodierung (Operation-and-Procedure-Kodierung) der Resektion und die R-Klassifikation des Resektats (R0, R1 oder R2) erhoben. Das Datum der Revisionsoperation wurde ebenso vermerkt. Weiterhin wurden die Anzahl der entnommenen und befallenen Lymphknoten ebenso dokumentiert und untersucht.. Ferner wurde die Art der Operation (Hysterektomie, Exenteration etc.) aufgeschrieben.

Bei einer erfolgten Strahlentherapie wurden das Datum, die Gesamtdosis der Bestrahlung in Gy, die Intention (kurativ oder palliativ) und das Zielgebiet der Bestrahlung erhoben.

Bei einer Chemotherapie wurden die verwendeten Chemotherapeutika und das Therapiedatum evaluiert, die Art der Therapie (neo- bzw. adjuvant), die Therapiezyklen.

Bei Rezidiven (lokale oder fern) wurden das Datum der Diagnose des Rezidivs und die Art des Rezidivs (lokal, lokoregional, fern) notiert.

Beim Auftreten von Metastasen wurden die Anzahl, die Lokalisation und das Datum der Metastasen, dokumentiert.

Schließlich wurden die folgenden Daten über den letzten Stand der Patientinnen gesammelt.

Der letzte Gesamtstatus: die Patientinnen sind in Voll-/Teilremission, haben eine stabile Disease, haben einen Progress, Vorhandensein eines Rezidivs, Lymphknotenbefalls oder Metastasen etc.

Der letzte Tumorstatus: kein Tumor, Residualtumor, Vorhandensein von Tumorresten etc.

Der letzte Lymphknotenstatus: keine regionalen Lymphknotenmetastasen, Residualtumor in regionalen Lymphknoten, neue Lymphknotenmetastasen etc.

Der letzte Status der Fernmetastasen: keine Fernmetastasen, neu aufgetretene oder rezidivierende Fernmetastasen, keine Änderung der Fernmetastasen etc.

Falls Patientinnen bei der Datenerhebung verstorben sind, wurde das Sterbedatum und der Grund für den Tod (ist der Tod tumorbedingt?) notiert.

Die oben genannten Daten wurden in einer Microsoft-Excel-Tabelle zusammengefasst.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit einem  $\alpha$ -Wert von 0,05 festgelegt. Bei p-Werten  $< 0,05$  wurde die Nullhypothese verworfen.

Die intervallskalierten Variablen wurden zuerst auf eine Normalverteilung anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests und Histogramme mit der Normalverteilungskurve getestet. Die intervallskalierten Daten mit einer Normalverteilung wurden mit dem Mittelwert, der Standardabweichung, dem Minimum und dem Maximum zusammengefasst. Intervallskalierte Daten ohne Normalverteilung wurden mit dem Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum zusammengefasst. Die statistischen Tests wurden entsprechend der Normalverteilung zwischen parametrische und nicht parametrische Tests ausgewählt.

Um die Ergebnisse eines Tests auf einen Fehler zweiter Art zu untersuchen, wurden Power-Analysen durchgeführt. Für den  $\beta$ -Wert wurde wie üblich 0,8 festgelegt. Eine Power von mehr als 0,8 wurde als ausreichend interpretiert.

## 3. Ergebnisse

Dieses Kapitel stellt die Ergebnisse der quantitativen statistischen Analyse des Datensatzes dar.

### 3.1 Deskriptive Analyse

Es wurden insgesamt 139 Patientinnen in dieser nicht randomisierten retrospektiven Kohortenstudie eingeschlossen.

|                 |         |          |
|-----------------|---------|----------|
| N               | Gültig  | 139      |
|                 | Fehlend | 0        |
| Mittelwert      |         | 59,87    |
| Median          |         | 59,00    |
| Std.-Abweichung |         | 13,232   |
| Minimum         |         | 28 Jahre |
| Maximum         |         | 86 Jahre |

Tabelle 3 : Das mittlere Alter der Studienkohorte

Das mittlere Alter der Studienkohorte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug  $59,87 \pm 13,23$  Jahre, wie in der statistischen Tabelle 3 dargestellt wurde. Es gab 38 Patientinnen (27,3 %), die bei der Diagnosestellung 50 Jahre oder jünger waren, und 101 Patientinnen (72,7 %), die bei der Diagnosestellung älter als 50 Jahre waren.

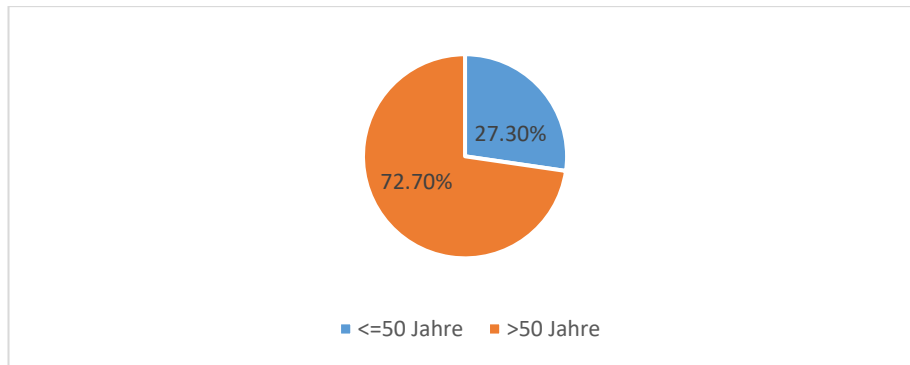


Abb.3.1.1.1 Kreisdiagramm der Verteilung von Patientinnen in zwei Altersgruppen: unter 50 Jahre und über 50 Jahre

Die FIGO-Stadien der Studienpopulation wurden in der Tabelle 4 analysiert. 92 Patientinnen (66,2 %) hatten das FIGO-Stadium I, 8 Patientinnen (5,8 %) das FIGO-Stadium II, 7 Patientinnen (5,0 %) das FIGO-Stadium III und 32 Patientinnen (23,0 %) das FIGO-Stadium IV.

| FIGO Stadium | No. | %    |
|--------------|-----|------|
| I            | 92  | 66,2 |
| II           | 8   | 5,8  |
| III          | 7   | 5,0  |
| IV           | 32  | 23,0 |

Tabelle 4 FIGO-Stadium der Studienpopulation

Die Patientenkohorte wurde mit dem pathologisch ermittelten T-Stadium (pT-Stadium) wie folgt in der Tabelle 5 eingeteilt. 20 Patientinnen (22,2 %) hatten das pT-Stadium 1a, 41 (45,6 %) das pT-Stadium 1b und 5 (5,6 %) das pT-Stadium 1c. Das pT-Stadium 2a und 2b wurde bei 6 (6,7 %) bzw. 8 Patientinnen (8,9 %) festgestellt. 4 Patientinnen (4,4 %) wurden als pT3a und 5 Patientinnen (5,6 %) als pT3b klassifiziert. Nur eine Patientin (1,1 %) wurde als pT4 klassifiziert. Die pT-Klassifizierung fehlte bei 49 Patientinnen (35,3 %) (Abb. 3.1.2).

| pT-Stadium              | No. | %    |
|-------------------------|-----|------|
| 1a                      | 20  | 22,2 |
| 1b                      | 41  | 45,6 |
| 1c                      | 5   | 5,6  |
| 2a                      | 6   | 6,7  |
| 2b                      | 8   | 8,9  |
| 3a                      | 4   | 4,4  |
| 3b                      | 5   | 5,6  |
| 4                       | 1   | 1,1  |
| fehlende Klassifikation | 49  | 35,3 |

Tabelle 5: pT-Stadien der Studienpopulation

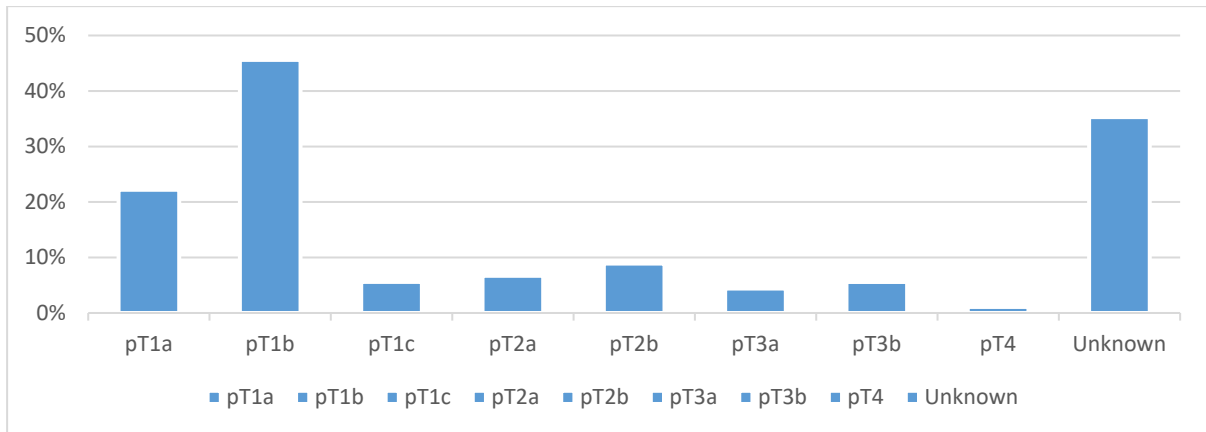


Abb. 3.1.2 Diagrammatische Darstellung des Prozentsatzes der pT-Stadien der Studienpopulation

Die Uterussarkome der Studienpopulation wurden in der Tabelle 6 histologisch analysiert. 69 Patientinnen (49,6 %) hatten ein Leiomyosarkom. Das zweithäufigste Uterussarkom der Patientenpopulation war das endometriale Stromasarkom, das bei 40 Patientinnen (28,8 %) identifiziert wurde. Der dritthäufigste Sarkomtyp war das Adenosarkom, das bei 12 Patientinnen (8,6 %) diagnostiziert wurde. Ferner wurden Sarkome (ohne nähere Angabe) bei 9 Patientinnen (6,5 %), niedrigmaligne endometriale Stromasarkome bei 8 Patientinnen (5,8 %) und maligne perivaskuläre Epitheloidtumore bei einer Patientin (0,7 %) entdeckt (Abb. 3.1.3).

| Histologie                                    | No. | %    |
|---|-----|------|
| Leiomyosarkom o.n.A.                          | 69  | 49,6 |
| Stromasarkom des Endometriums o.n.A.          | 40  | 28,8 |
| Adenosarkom                                   | 12  | 8,6  |
| Sarkom o.n.A.                                 | 9   | 6,5  |
| Niedrigmalignes Stromasarkom des Endometriums | 8   | 5,8  |
| Perivascular epithelioid tumor, malignant     | 1   | 0,7  |

Tabelle 6: histologische Typisierung der Studienpopulation

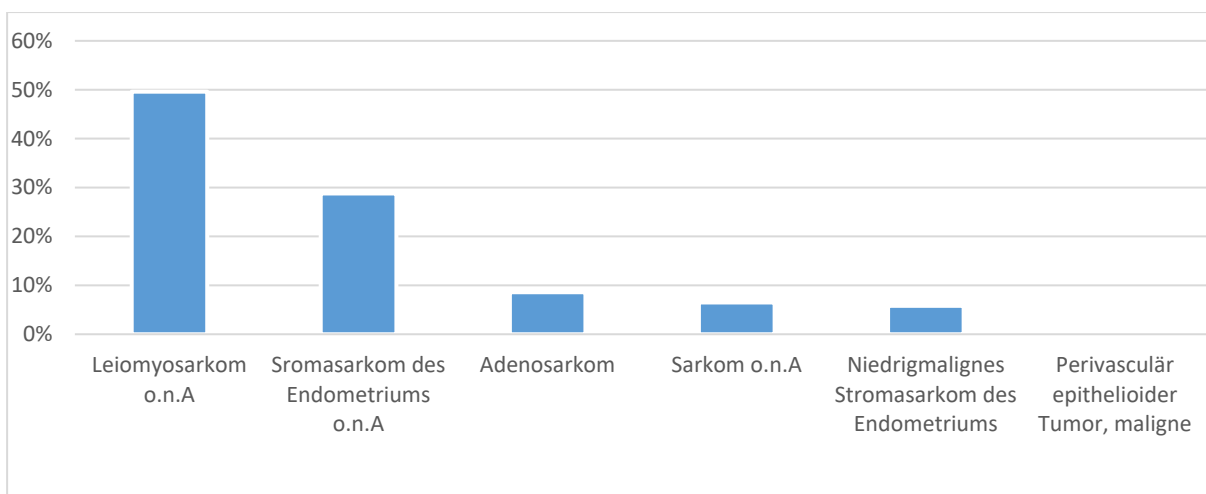


Abb. 3.1.3 Diagrammatische Darstellung des Prozentsatzes der histologischen Typisierung der Studienpopulation

Metastasen wurden bei insgesamt 58 Patientinnen (41,7 %) nachgewiesen. 81 Patientinnen (58,3 %) hatten keine Metastasen. Von den 58 Patientinnen mit Metastasen hatten 18 Patientinnen (31,0 %) primäre Metastasen. Die Häufigkeit der Metastasierung wurde in der Tabelle 7 dargestellt.

| <b>Metastasis</b> | <b>No.</b> | <b>%</b> |
|-------------------|------------|----------|
| Ja                | 58         | 41,7     |
| Nein              | 81         | 58,3     |

Tabelle 7. Häufigkeit des Anhaltes für Metastasen in der Studienpopulation

Die drei häufigsten Lokalisationen der Metastasierung waren die Lunge bei 40 Patientinnen (28,8 %), die Leber bei 19 Patientinnen (13,7 %) und die Knochen bei 18 Patientinnen (12,9 %). Metastasen in den Lymphknoten und das Peritoneum wurden bei 9 Patientinnen (6,5 %) bzw. 13 Patientinnen (9,4 %) entdeckt. 6 Patientinnen (4,3 %) hatten Hautmetastasen, 4 Patientinnen (2,9 %) hatten Brustmetastasen und 3 Patientinnen (2,2 %) hatten Milzmetastasen. Jeweils bei zwei Patientinnen (1,4 %) wurden Metastasen in den Muskeln, der Pankreas und der Nebenniere entdeckt. 7 Patientinnen (5,0 %) hatten Metastasen in anderen Lokalisationen.

| <b>Lokalisation der Metastasierung</b> | <b>No.</b> | <b>%</b> |
|--|------------|----------|
| Lunge                                  | 40         | 28,8     |
| Leber                                  | 19         | 13,7     |
| Knochen                                | 18         | 12,9     |
| Peritoneum                             | 13         | 9,4      |
| Lymphknoten                            | 9          | 6,5      |
| Haut                                   | 6          | 4,3      |
| Gehirn                                 | 6          | 4,3      |
| Brust                                  | 4          | 2,9      |
| Milz                                   | 3          | 2,2      |
| Pankreas                               | 2          | 1,4      |
| Muskeln                                | 2          | 1,4      |
| Nebenniere                             | 2          | 1,4      |
| Herz                                   | 1          | 0,7      |
| Thyroid                                | 1          | 0,7      |
| Niere                                  | 1          | 0,7      |
| Vagina                                 | 1          | 0,7      |
| Orbit                                  | 1          | 0,7      |
| Sonstige Lokalisationen                | 7          | 5,0      |

Tabelle 8. Häufigkeit und Prozentsatz von Metastasenlokalisationen in der Studienpopulation

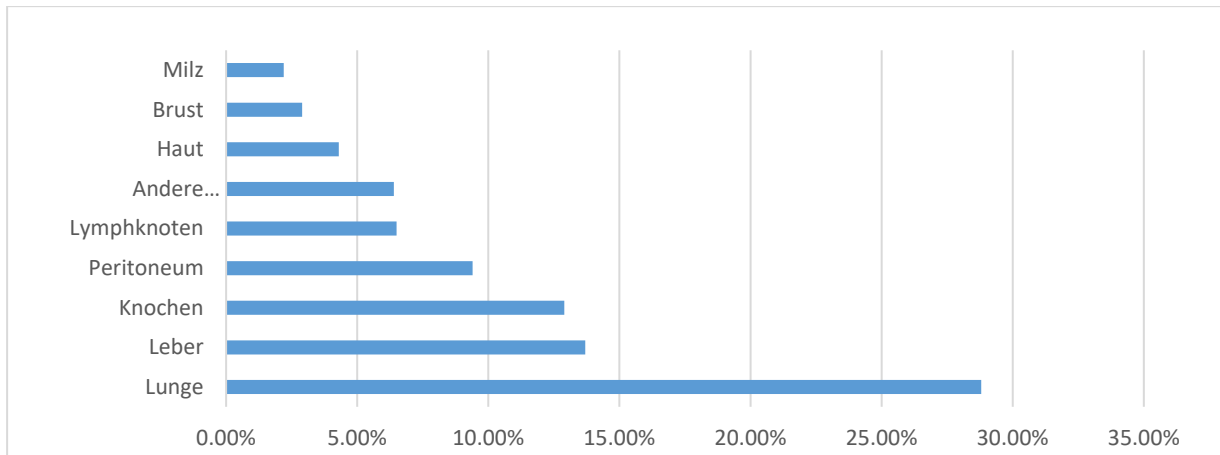


Abb. 3.1.4 Diagrammatische Darstellung des Prozentsatzes der Metastasenlokalisierung der Studienpopulation

Rezidive wurden bei 38 Patientinnen (27,3 %) beobachtet. 101 Patientinnen (72,7 %) hatten keine Rezidive (Tabelle 9). 18 von den 38 Patientinnen (47,4 %) hatten ein lokal begrenztes Rezidiv.

| Rezidiv | No. | %    |
|---------|-----|------|
| ja      | 38  | 27,3 |
| nein    | 101 | 72,7 |

Tabelle 9. Häufigkeit der Rezidive der Studienpopulation

### 3.2 Eigenschaften der LMS und ESS

Die histologischen Sarkomtypen in dieser Population werden hauptsächlich durch LMS mit 69 Patientinnen und ESS mit 40 Patientinnen repräsentiert, aus diesem Grund wurde eine weitere Analyse durchgeführt, in der diese beiden Entitäten verglichen wurden.

In der LMS-Gruppe wurden bei 35 Patientinnen (50,7 %) Metastasen nachgewiesen, in 12 von diesen handelte es sich um primäre Metastasierung. Im Vergleich dazu hatten 15 von 40 (37,5 %) ESS-Patientinnen Metastasen, mit 5 Fälle primär metastasiert.

Von den 69 Patientinnen mit einem LMS wurden Rezidive bei 21 Patientinnen (30,4 %) beobachtet. In der ESS-Gruppe haben 9 Patientinnen (22,5 %) Rezidive entwickelt.

Bei den 21 LMS-Patientinnen mit Rezidiven handelte es sich bei 7 Patientinnen (33,3 %) um lokale Rezidive. Im Vergleich dazu waren 7 von 9 Fällen (77,8 %) mit Rezidiven in der ESS-Gruppe lokale Rezidive.

### **3.3 Univariable Analyse der Risikofaktoren für Metastasen**

Die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.7 stellen die Ergebnisse der univariablen Analyse von Risikofaktoren für die Entwicklung von Metastasen dar.

#### **3.3.1 Metastasen jeglicher Art**

Die folgenden Risikofaktoren wurden mithilfe des Pearson Chi-Quadrat-Tests hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem Vorhandensein von Metastasen jeglicher Art untersucht.

Wenn nach Alter analysiert, gab es 12 Frauen (31,6%) mit Metastasen bei Patientinnen die 50 Jahre alt oder jünger waren. Bei Patientinnen, die älter als 50 Jahre waren, gab es 46 Patientinnen (45,5 %) mit Metastasen. Dieser Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,137$ ).

Die Patientenkohorte wurde im Bezug auf einen Zusammenhang zwischen dem FIGO-Stadium und dem Vorhandensein von Metastasen untersucht. Bei den 92 Patientinnen mit FIGO I hatten nur 20 Patientinnen (21,7 %) Metastasen. Bei den 8 bzw. 7 Patientinnen mit FIGO II bzw. III hatten jeweils 3 bzw. 5 Patientinnen (37,5 % bzw. 71,4 %) Metastasen. 30 der 32 Patientinnen im FIGO-Stadium IV hatten Metastasen (93,8 %). Diese Verteilung der Häufigkeiten war mit einem p-Wert von 0,000 statistisch hochsignifikant.

Bei Patientinnen mit dem pT-Stadium 1a hatten 4 Patientinnen (20,0 %) Metastasen. Bei 10 Patientinnen (24,4 %) im pT-Stadium 1b konnten Metastasen nachgewiesen werden. Unter den 5 Patientinnen im pT-Stadium 1c konnte nur bei einer Patientin (20,0 %) Metastasen nachgewiesen werden. Jeweils 5 Patientinnen mit dem pT-Stadium 2a und 2b (83,3 % bzw. 62,5 %) hatten Metastasen. Bei Patientinnen mit dem pT-Stadium 3a und 3b hatten 3 Patientinnen (75,0 %) bzw. 4 Patientinnen (80,0 %) Metastasen. Es wurden keine Metastasen bei der Patientin im pT-Stadium 4 nachgewiesen. Dieser Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und dem Vorhandensein von Metastasen ergab eine statistische Signifikanz ( $p = 0,004$ ). Die histologische Klassifikation der Sarkome wurde hinsichtlich des Vorhandenseins von Metastasen analysiert. 35 der 69 Patientinnen (50,7 %) mit einem LMS und 15 der 40 Patientinnen (37,5 %) mit einem ESS hatten Metastasen. Bei 5 der 9 Patientinnen (55,6 %), die ein Sarkom (ohne nähere Angabe) hatten, konnten Metastasen nachgewiesen werden. Bei Patientinnen mit einem Adenosarkom, einem niedrigmalignen ESS und einem malignen

perivaskulären Epitheloidtumor hatten jeweils eine Patientin (8,3 %, 12,5 % bzw. 100 %) Metastasen. Dieser Zusammenhang war mit einem p-Wert von 0,023 statistisch signifikant.

| Parameter                                     | Häufigkeit | Metastase: ja | Metastase: nein | p-value |
|---|------------|---------------|-----------------|---------|
| <b>Alter bei Diagnose</b>                     |            |               |                 |         |
| <=50  | 38         | 26            | 12              | 0,137   |
| >50   | 101        | 55            | 46              |         |
| <b>FIGO Stadium</b>                           |            |               |                 |         |
| I   | 92         | 72            | 20              | 0,000   |
| II  | 8          | 5             | 3               |         |
| III   | 7          | 2             | 5               |         |
| IV  | 32         | 2             | 30              |         |
| <b>Histologie</b>                             |            |               |                 |         |
| Adenosarkom                                   | 12         | 11            | 1               | 0,023   |
| Leiomyosarkom o.n.A.                          | 69         | 35            | 35              |         |
| Niedrigmalignes Stromasarkom des Endometriums | 8          | 7             | 1               |         |
| Perivascular epithelioid tumor, malignant     | 1          | 0             | 1               |         |
| Sarkom o.n.A.                                 | 9          | 4             | 5               |         |
| Stromasarkom des Endometriums o.n.A.          | 40         | 25            | 15              |         |
| <b>pT- Stadium</b>                            |            |               |                 |         |
| 1a  | 20         | 16            | 4               | 0,004   |
| 1b  | 41         | 31            | 10              |         |
| 1c  | 5          | 4             | 1               |         |
| 2a  | 6          | 1             | 5               |         |
| 2b  | 8          | 3             | 5               |         |
| 3a  | 4          | 1             | 3               |         |
| 3b  | 5          | 1             | 4               |         |
| 4   | 1          | 1             | 0               |         |
| fehlende                                      | 49 (35,3%) |               |                 |         |

Tabelle 10. Univariate Analyse Risikofaktoren für die Entwicklung von Metastasen

### 3.3.2 Lungenmetastasen

9 der 38 Patientinnen (23,7 %), die 50 Jahre alt oder jünger waren, hatten Lungenmetastasen. Bei Patientinnen, die älter als 50 Jahre waren, gab es 31 Patientinnen (30,7 %) mit Lungenmetastasen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,416$ ).

Die Patientenkohorte wurde hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem FIGO-Stadium und dem Vorhandensein von Lungenmetastasen untersucht. Bei den 92 Patientinnen mit FIGO I hatten 13 Patientinnen (14,1 %) Lungenmetastasen. Von den 8 Patientinnen mit dem FIGO-Stadium II hatten 3 Patientinnen (37,5 %) und von den 7 Patientinnen mit dem FIGO-Stadium III hatten 2 Patientinnen (28,6 %) Lungenmetastasen. 22 der 32 Patientinnen (68,8 %) im



FIGO-Stadium IV hatten Lungenmetastasen. Diese Verteilung der Häufigkeiten war mit einem p-Wert von 0,000 statistisch hochsignifikant.

Die 90 Patientinnen mit einem gültigen pT-Stadium wurden gegen das Vorhandensein von Lungenmetastasen untersucht. Von den 20 Patientinnen mit dem pT-Stadium 1a hatten 3 Patientinnen (15,0 %) Lungenmetastasen. 9 der 41 Patientinnen (22,0 %) mit dem pT-Stadium 1b hatten Lungenmetastasen. Unter den 5 Patientinnen im pT-Stadium 1c konnten keine Lungenmetastasen nachgewiesen werden. Jeweils 4 Patientinnen mit dem pT-Stadium 2a und 2b (66,7 % bzw. 50,0 %) hatten Lungenmetastasen. Bei den 4 Patientinnen mit dem pT-Stadium 3a hatte nur eine Patientin (25,0 %) Lungenmetastasen. Bei keiner der Patientinnen mit den pT-Stadien 3b und 4 konnten Lungenmetastasen nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und dem Vorhandensein von Lungenmetastasen war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,058$ ).

| Parameter                                     | Häufigkeit    | Lungenmetastase:<br>nein | Lungenmetastase: ja | p-value |
|---|---------------|--------------------------|---------------------|---------|
| <b>Alter bei Diagnose</b>                     |               |                          |                     |         |
| <=50  | 38            | 29                       | 9                   | 0,416   |
| >50   | 101           | 70                       | 31                  |         |
| <b>FIGO Stadium</b>                           |               |                          |                     |         |
| I   | 92            | 79                       | 13                  | 0,000   |
| II  | 8             | 5                        | 3                   |         |
| III   | 7             | 5                        | 2                   |         |
| IV  | 32            | 10                       | 22                  |         |
| <b>pT- Stadium</b>                            |               |                          |                     |         |
| 1a  | 20            | 17                       | 3                   | 0,058   |
| 1b  | 41            | 32                       | 9                   |         |
| 1c  | 5             | 5                        | 0                   |         |
| 2a  | 6             | 2                        | 4                   |         |
| 2b  | 8             | 4                        | 4                   |         |
| 3a  | 4             | 3                        | 1                   |         |
| 3b  | 5             | 5                        | 0                   |         |
| 4   | 1             | 1                        | 0                   |         |
| fehlende                                      | 49<br>(35,3%) |                          |                     |         |
| <b>Histologie</b>                             |               |                          |                     |         |
| Adenosarkom                                   | 12            | 12                       | 0                   | 0,002   |
| Leiomyosarkom o.n.A.                          | 69            | 40                       | 29                  |         |
| Niedrigmalignes Stromasarkom des Endometriums | 8             | 8                        | 0                   |         |
| Perivascular epithelioid tumor, malignant     | 1             | 0                        | 1                   |         |
| Sarkom o.n.A.                                 | 9             | 6                        | 3                   |         |
| Stromasarkom des Endometriums o.n.A.          | 40            | 33                       | 7                   |         |

Tabelle 11. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Lungenmetastasen

Die histologische Klassifikation der Sarkome wurde hinsichtlich des Vorhandenseins von Lungenmetastasen analysiert. 29 der 69 Patientinnen (42,0 %) mit einem LMS hatten

Lungenmetastasen. 7 der 40 Patientinnen (17,5 %) mit einem ESS hatten Lungenmetastasen. Von den 9 Patientinnen, die ein Sarkom (ohne nähere Angabe) hatten, konnten Lungenmetastasen bei 3 Patientinnen (33,3 %) nachgewiesen werden. Die Patientin, die einen perivaskulären Epitheloidtumor hatte, hatte Lungenmetastasen. Bei Patientinnen mit einem Adenosarkom und einem niedrigmalignen ESS konnten keine Lungenmetastasen nachgewiesen werden. Dieser Zusammenhang war statistisch hochsignifikant ( $p = 0,002$ ).

### **3.3.3 Lebermetastasen**

Von den 38 Patientinnen, die 50 Jahre alt oder jünger waren, hatten 6 Patientinnen (15,8 %) Lebermetastasen. Bei den 101 Patientinnen, die älter als 50 Jahre waren, hatten 13 Patientinnen (12,9 %) Lebermetastasen. Dieser Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,655$ ).

Die Patientenkohorte wurde hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem FIGO-Stadium und dem Vorhandensein von Lebermetastasen untersucht. Bei den 92 Patientinnen mit FIGO I hatten nur 5 Patientinnen (5,4 %) Lebermetastasen. Bei den 8 Patientinnen mit FIGO II hatten 2 Patientinnen (25,0 %) Metastasen der Leber. Keine der Patientinnen mit dem FIGO-Stadium III hatte Lebermetastasen. 12 der 32 Patientinnen (37,5 %) im FIGO-Stadium IV hatten Lebermetastasen. Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Lebermetastasen und dem FIGO-Stadium war mit einem  $p$ -Wert von 0,000 statistisch hochsignifikant. Bei Patientinnen mit dem pT-Stadium 1a hatte eine Patientin (5,0 %) Lebermetastasen. Bei 3 Patientinnen (7,3 %) im pT-Stadium 1b konnten Lebermetastasen nachgewiesen werden. Unter den 5 Patientinnen im pT-Stadium 1c wurden nur bei einer Patientin (20,0 %) Metastasen der Leber gefunden. Keine der Patientinnen mit dem pT-Stadium 2a hatten Lebermetastasen. 3 von 8 Patientinnen (37,5 %) mit dem pT-Stadium 2b hatten Lebermetastasen. Bei den pT-Stadien 3a, 3b und 4 wurde nur eine Patientin (20,0 %) im pT-Stadium 3b mit Lebermetastasen entdeckt. Der Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und dem Vorhandensein von Lebermetastasen hatte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,192$ ).

Die histologische Klassifikation der Sarkome wurde in Bezug auf das Vorhandensein von Metastasen analysiert. 13 der 69 Patientinnen (18,8 %) mit einem LMS und 3 der 40 Patientinnen (7,5 %) mit einem ESS hatten Lebermetastasen. Bei den 9 Patientinnen mit einem Sarkom (ohne nähere Angabe) hatten 3 Patientinnen (33,3 %) Metastasen der Leber. Bei keiner der Patientinnen mit einem Adenosarkom, einem niedrigmalignen ESS oder einem perivaskulären Epitheloidtumor wurden Lebermetastasen nachgewiesen ( $p = 0,104$ ).

| Parameter                                     | Häufigkeit    | Lebermetastase:<br>nein | Lebermetastase:<br>ja | p-<br>value |
|---|---------------|-------------------------|-----------------------|-------------|
| <b>Alter bei Diagnose</b>                     |               |                         |                       |             |
| <=50  | 38            | 32                      | 6                     | 0,655       |
| >50   | 101           | 88                      | 13                    |             |
| <b>FIGO Stadium</b>                           |               |                         |                       |             |
| I   | 92            | 87                      | 5                     | 0,000       |
| II  | 8             | 6                       | 2                     |             |
| III   | 7             | 7                       | 0                     |             |
| IV  | 32            | 20                      | 12                    |             |
| <b>pT- Stadium</b>                            |               |                         |                       |             |
| 1a  | 20            | 19                      | 1                     | 0,192       |
| 1b  | 41            | 38                      | 3                     |             |
| 1c  | 5             | 4                       | 1                     |             |
| 2a  | 6             | 6                       | 0                     |             |
| 2b  | 8             | 5                       | 3                     |             |
| 3a  | 4             | 4                       | 0                     |             |
| 3b  | 5             | 4                       | 1                     |             |
| 4   | 1             | 1                       | 0                     |             |
| fehlende                                      | 49<br>(35,3%) |                         |                       |             |
| <b>Histologie</b>                             |               |                         |                       |             |
| Adenosarkom                                   | 12            | 12                      | 0                     | 0,104       |
| Leiomyosarkom o.n.A.                          | 69            | 56                      | 13                    |             |
| Niedrigmalignes Stromasarkom des Endometriums | 8             | 8                       | 0                     |             |
| Perivascular epithelioid tumor, malignant     | 1             | 1                       | 0                     |             |
| Sarkom o.n.A.                                 | 9             | 6                       | 3                     |             |
| Stromasarkom des Endometriums o.n.A.          | 40            | 37                      | 3                     |             |

Tabelle 12. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Lebermetastasen

### 3.3.4 Knochenmetastasen

Von den 38 Patientinnen, die 50 Jahre alt oder jünger waren, hatten 7 Patientinnen (18,4 %) Knochenmetastasen. Bei den 101 Patientinnen, die älter als 50 Jahre waren, wurden bei 11 Patientinnen (10,9 %) Knochenmetastasen nachgewiesen ( $p = 0,239$ ).

Der Zusammenhang zwischen dem FIGO-Stadium und dem Vorhandensein von Knochenmetastasen ergab eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert von 0,012. Von den 92 Patientinnen im FIGO-Stadium I hatten nur 6 Patientinnen Knochenmetastasen (6,5 %). Bei den 8 Patientinnen im FIGO-Stadium II hatten 2 Patientinnen (25,0 %) Knochenmetastasen. Nur eine Patientin (14,3 %) mit FIGO III hatte Metastasen in den Knochen. Bei 9 der 32 Patientinnen (28,1 %) mit FIGO IV wurden Knochenmetastasen nachgewiesen.

Bei Patientinnen mit dem pT-Stadium 1a und 1b hatten jeweils 2 Patientinnen (10,0 % bzw. 4,9 %) Metastasen in den Knochen. Keine der 5 Patientinnen mit pT-Stadium 1c hatte Knochenmetastasen. Von den 6 Patientinnen mit pT-Stadium 2a hatte nur eine Patientin

(16,7 %) Knochenmetastasen. 4 Patientinnen mit dem pT-Stadium 2b (50,0 %) hatten Metastasen in den Knochen. Nur bei einer Patientin von den 4 Patientinnen (25,0 %) mit pT-Stadium 3a wurden Knochenmetastasen nachgewiesen. Keine der Patientinnen mit den pT-Stadien 3b und 4 hatten Knochenmetastasen ( $p= 0,023$ ).

| Parameter                                     | Häufigkeit | Knochenmetastase:<br>nein | Knochenmetastase:<br>ja | p-value |
|---|------------|---------------------------|-------------------------|---------|
| <b>Alter bei Diagnose</b>                     |            |                           |                         |         |
| <=50  | 38         | 31                        | 7                       | 0,239   |
| >50   | 101        | 90                        | 11                      |         |
| <b>FIGO Stadium</b>                           |            |                           |                         |         |
| I   | 92         | 86                        | 6                       | 0,012   |
| II  | 8          | 6                         | 2                       |         |
| III   | 7          | 6                         | 1                       |         |
| IV  | 32         | 23                        | 9                       |         |
| <b>pT- Stadium</b>                            |            |                           |                         |         |
| 1a  | 20         | 18                        | 2                       | 0,023   |
| 1b  | 41         | 39                        | 2                       |         |
| 1c  | 5          | 5                         | 0                       |         |
| 2a  | 6          | 5                         | 1                       |         |
| 2b  | 8          | 4                         | 4                       |         |
| 3a  | 4          | 3                         | 1                       |         |
| 3b  | 5          | 5                         | 0                       |         |
| 4   | 1          | 1                         | 0                       |         |
| fehlende                                      | 49 (35,3%) |                           |                         |         |
| <b>Histologie</b>                             |            |                           |                         |         |
| Adenosarkom                                   | 12         | 12                        | 0                       | 0,349   |
| Leiomyosarkom o.n.A.                          | 69         | 56                        | 13                      |         |
| Niedrigmalignes Stromasarkom des Endometriums | 8          | 8                         | 0                       |         |
| Perivascular epithelioid tumor, malignant     | 1          | 1                         | 0                       |         |
| Sarkom o.n.A.                                 | 9          | 8                         | 1                       |         |
| Stromasarkom des Endometriums o.n.A.          | 40         | 36                        | 4                       |         |

Tabelle 13. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Knochenmetastasen

Bei den 69 Patientinnen mit einem LMS gab es 13 Fälle (18,8 %) mit Knochenmetastasen. 4 der 40 Patientinnen (10,0 %) mit einem ESS hatten Metastasen der Knochen. Nur bei einer Patientin (11,1 %) mit einem Sarkom (ohne nähere Angabe) wurden Knochenmetastasen nachgewiesen. Keine der Patientinnen mit einem Adenosarkom, einem niedrigmalignen ESS und einem malignen perivaskulären Epitheloidtumor hatten Knochenmetastasen ( $p= 0,349$ ).

### 3.3.5 Peritonealmetastasen

Bei den 13 Patientinnen mit Metastasen des Peritoneums wurden die folgenden Risikofaktoren mithilfe des Pearson Chi-Quadrat-Tests untersucht.

Bei den Patientinnen, die 50 Jahre alt oder jünger waren, gab es nur eine Patientin (2,6 %) mit Metastasen des Peritoneums. Bei Patientinnen, die älter als 50 Jahre waren, gab es 12 Patientinnen (11,9 %) mit peritonealen Metastasen ( $p = 0,095$ ).

Es wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,013$ ) zwischen dem FIGO-Stadium und dem Vorhandensein von peritonealen Metastasen entdeckt. Von den 92 Patientinnen mit dem FIGO-Stadium I hatten nur 5 Patientinnen (5,4 %) Metastasen des Peritoneums. Keine der Patientinnen mit dem FIGO-Stadium II hatten peritoneale Metastasen. Bei 2 der 7 Patientinnen (28,6%) und 6 der 32 Patientinnen (18,8 %) mit FIGO III bzw. IV wurden peritoneale Metastasen nachgewiesen.

| Parameter                                     | Häufigkeit    | Peritonealmetastase:<br>nein | Peritonealmetastase: ja | p-value |
|---|---------------|------------------------------|-------------------------|---------|
| <b>Alter bei Diagnose</b>                     |               |                              |                         |         |
| <=50  | 38            | 37                           | 1                       | 0,095   |
| >50   | 101           | 89                           | 12                      |         |
| <b>FIGO Stadium</b>                           |               |                              |                         |         |
| I   | 92            | 87                           | 5                       | 0,031   |
| II  | 8             | 8                            | 0                       |         |
| III   | 7             | 5                            | 2                       |         |
| IV  | 32            | 26                           | 6                       |         |
| <b>pT-Stadium</b>                             |               |                              |                         |         |
| 1a  | 20            | 19                           | 1                       | 0,000   |
| 1b  | 41            | 40                           | 1                       |         |
| 1c  | 5             | 5                            | 0                       |         |
| 2a  | 6             | 6                            | 0                       |         |
| 2b  | 8             | 8                            | 0                       |         |
| 3a  | 4             | 3                            | 1                       |         |
| 3b  | 5             | 2                            | 3                       |         |
| 4   | 1             | 1                            | 0                       |         |
| fehlende                                      | 49<br>(35,3%) |                              |                         |         |
| <b>Histologie</b>                             |               |                              |                         |         |
| Adenosarkom                                   | 12            | 11                           | 1                       | 0,998   |
| Leiomyosarkom o.n.A.                          | 69            | 63                           | 6                       |         |
| Niedrigmalignes Stromasarkom des Endometriums | 8             | 7                            | 1                       |         |
| Perivascular epithelioid tumor, malignant     | 1             | 1                            | 0                       |         |
| Sarkom o.n.A.                                 | 9             | 8                            | 1                       |         |
| Stromasarkom des Endometriums o.n.A.          | 40            | 36                           | 4                       |         |

Tabelle 14. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Peritonealmetastasen

Es wurde ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang ( $p = 0,000$ ) zwischen dem pT-Stadium und dem Vorhandensein von peritonealen Metastasen entdeckt. Bei jeweils einer

Patientin mit dem pT-Stadium 1a (5,0 %) und 1b (2,4 %) wurden Metastasen des Peritoneums nachgewiesen. Patientinnen mit den pT-Stadien 1c bis 2b hatten keinerlei Metastasen des Peritoneums. Bei 1 der 4 Patientinnen (25,0%) und 3 der 5 Patientinnen (60,0 %) mit dem pT-Stadien 3a bzw. 3b wurden peritoneale Metastasen nachgewiesen. Auch Patientinnen mit pT4 hatten keine peritonealen Metastasen. Die histologische Klassifikation der Sarkome wurde hinsichtlich des Vorhandenseins von Metastasen analysiert. 6 der 69 Patientinnen (8,7 %) mit einem LMS hatten Metastasen des Peritoneums. In der ESS-Gruppe hatten 4 Patientinnen (10,0 %) peritoneale Metastasen. Jeweils eine Patientin mit einem Adenosarkom (8,3 %), einem niedrigmalignen ESS (12,5 %) und einem Sarkom (ohne nähere Angabe) (11,1 %) hatte Metastasen des Peritoneums. Bei Patientinnen mit malignen perivaskulären Epitheloidtumoren wurden keine peritonealen Metastasen entdeckt. Dieser Zusammenhang war mit einem p-Wert von 0,998 nicht statistisch signifikant.

### **3.3.6 Lymphknotenmetastasen**

Insgesamt hatten 9 Patientinnen Lymphknotenmetastasen. Bei den Patientinnen, die 50 Jahre alt oder jünger waren, hatten 4 Patientinnen (10,5 %) Lymphknotenmetastasen. Bei Patientinnen, die bei der Diagnosestellung älter als 50 Jahre waren, gab es 5 Patientinnen (5,0 %) mit Lymphknotenmetastasen. Dieser Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,234$ ).

Im Vergleich zu anderen Lokalisationen gab es bei Patientinnen mit Metastasen der Lymphknoten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,197$ ) zwischen dem FIGO-Stadium und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. 3 Patientinnen des FIGO-Stadiums I (3,3 %), jeweils eine Patientin der FIGO-Stadien II (12,5%) und III (14,3%) und 4 Patientinnen des FIGO-Stadiums IV (12,5 %) hatten Lymphknotenmetastasen.

Bei Patientinnen mit dem pT-Stadium 1a und 1c hatten keine Patientinnen Metastasen der Lymphknoten. Nur 2 von 41 Patientinnen (4,9 %) mit pT1b hatten Lymphknotenmetastasen. Bei keiner Patientin mit dem pT-Stadium 2a konnten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Unter den Patientinnen mit pT2b und pT3a hatten eine Patientin (12,5 %) bzw. 2 Patientinnen (50,0 %) Lymphknotenmetastasen. Bei keiner der Patientinnen mit pT3b und pT4 wurden Lymphknotenmetastasen entdeckt. Dieser Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ergab eine statistische Signifikanz ( $p = 0,012$ ).

Als die histologische Klassifikation der Sarkome hinsichtlich des Vorhandenseins von Metastasen in den Lymphknoten analysiert wurde, hatten 6 von 69 Patientinnen (8,7 %) mit LMS, 3 von 40 Patientinnen (7,5 %) mit ESS und die Patientin mit einem malignen Mischtumor Lymphknotenmetastasen. Keine der Patientinnen mit einem Adenosarkom, einem niedrigmalignen ESS, einem malignen perivaskulären Epitheloidtumor und einem Sarkom (ohne nähere Angabe) hatten Metastasen der Lymphknoten. Dieser Zusammenhang war mit einem p-Wert von 0,745 statistisch nicht signifikant.

| Parameter                                     | Häufigkeit    | Lymphknotenmetastase : nein | Lymphknotenmetastase : ja | p-value |
|---|---------------|-----------------------------|---------------------------|---------|
| <b>Alter bei Diagnose</b>                     |               |                             |                           |         |
| <=50  | 38            | 34                          | 4                         | 0,234   |
| >50   | 101           | 96                          | 5                         |         |
| <b>FIGO Stadium</b>                           |               |                             |                           |         |
| I   | 92            | 89                          | 3                         | 0,197   |
| II  | 8             | 7                           | 1                         |         |
| III   | 7             | 6                           | 1                         |         |
| IV  | 32            | 28                          | 4                         |         |
| <b>pT-Stadium</b>                             |               |                             |                           |         |
| 1a  | 20            | 20                          | 0                         | 0,012   |
| 1b  | 41            | 39                          | 2                         |         |
| 1c  | 5             | 5                           | 0                         |         |
| 2a  | 6             | 6                           | 0                         |         |
| 2b  | 8             | 7                           | 1                         |         |
| 3a  | 4             | 2                           | 2                         |         |
| 3b  | 5             | 5                           | 0                         |         |
| 4   | 1             | 1                           | 0                         |         |
| fehlende                                      | 49<br>(35,3%) |                             |                           |         |
| <b>Histologie</b>                             |               |                             |                           |         |
| Adenosarkom                                   | 12            | 12                          | 0                         | 0,745   |
| Leiomyosarkom o.n.A.                          | 69            | 63                          | 6                         |         |
| Niedrigmalignes Stromasarkom des Endometriums | 8             | 8                           | 0                         |         |
| Perivascular epithelioid tumor, malignant     | 1             | 1                           | 0                         |         |
| Sarkom o.n.A.                                 | 9             | 9                           | 0                         |         |
| Stromasarkom des Endometriums o.n.A.          | 40            | 37                          | 3                         |         |

Tabelle 15. Univariate Analyse potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen

### 3.3.7 Vergleich des Metastasierungsmusters zwischen LMS Und ESS

Wegen der geringeren Anzahl an anderen Tumorarten wurden die zwei häufigsten Tumorarten dieser Studienpopulation, LMS und ESS, weiter analysiert und das Metastasierungsmuster verglichen.

35 Patientinnen (50,7 %) der LMS-Gruppe hatten insgesamt Metastasen. Diese Anzahl lag in der ESS-Gruppe bei 15 (37,5 %). Dieser Zusammenhang wurde mithilfe eines Pearson Chi-Quadrat-Tests analysiert, was keine statistische Signifikanz ergab ( $p = 0,182$ ).

Insgesamt waren 12 Patientinnen (17,4 % der gesamten Gruppe und 34,3 % der LMS-Gruppe mit Metastasen) mit einem LMS primär metastasiert. Im Vergleich waren 5 Patientinnen (12,5 % der gesamten Gruppe und 33,3 % der ESS-Gruppe mit Metastasen) mit einem ESS primär metastasiert. Diese Häufigkeitsverteilung war mit einem p-Wert von 0,498 ebenso statistisch nicht signifikant.

29 von 69 Patientinnen (42,0 %) mit einem LMS hatten Lungenmetastasen. Bei Patientinnen mit ESS wurden bei 7 Patientinnen (17,5 %) Lungenmetastasen nachgewiesen. Dieser Zusammenhang war mit einem p-Wert von 0,009 statistisch signifikant.

Es wurden 13 Fälle (18,8%) in der LMS-Gruppe und 3 Fälle (7,5 %) in der ESS-Gruppe mit Lebermetastasen beobachtet. Der Pearson Chi-Quadrat-Test zeigte, dass diese Häufigkeitsverteilung nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,107$ ).

Knochenmetastasen wurden bei 13 Patientinnen (18,8 %) mit einem diagnostizierten LMS beobachtet. In der ESS-Gruppe gab es 4 Patientinnen (10,0 %) mit Knochenmetastasen ( $p = 0,220$ ). Die Anzahl an Patientinnen mit peritonealen Metastasen lag in der LMS-Gruppe bei 6 (8,7 %) und in der ESS-Gruppe bei 4 (10,0 %). Bei der Analyse mit einem Pearson Chi-Quadrat-Test wurde dieser Zusammenhang als nicht signifikant bewertet ( $p = 0,820$ ).

Es wurden 7 Patientinnen (10,1 % der gesamten LMS-Gruppe und 28,6 % der LMS-Gruppe mit Rezidiven) mit LMS identifiziert, die lokale Rezidive hatten. In der ESS-Gruppe hatten auch 7 Patientinnen (17,5 % der gesamten ESS-Gruppe und 77,8 % der ESS-Gruppe mit Rezidiven) lokale Rezidive ( $p = 0,269$ ).

| <b>Metastasenpattern: Leiomyosarkom vs Stromasarkom</b> |               |              |         |
|---|---------------|--------------|---------|
|   | Leiomyosarkom | Stromasarkom | p-value |
| Primär metastasiert                                     | 12 (17,4%)    | 5 (12,5%)    | 0,498   |
| Vorhandensein der Metastase                             | 35 (50,7%)    | 15 (37,5%)   | 0,182   |
| Lungen  | 29 (42%)      | 7 (17,5%)    | 0,009   |
| Peritoneum  | 6 (8,7%)      | 4 (10,0%)    | 0,820   |
| Knochen   | 13 (18,8%)    | 3 (7,5%)     | 0,220   |
| Leber   | 13 (18,8%)    | 3 (7,5%)     | 0,107   |
| Lokale Rezidiv  | 7 (10,1%)     | 7 (17,5%)    | 0,269   |

Tabelle 16. Vergleich des Metastasierungsmusters zwischen LMS Und ESS



### 3.4 Univariate Überlebenszeitanalyse

In unserer Studie haben wir das tumorspezifische Überleben von Patientinnen mit Uterussarkomen analysiert. Die Verwendung des Log-Rank-Tests und der Kaplan-Meier-Kurve ermöglichte es uns, die Überlebenszeiten zu bewerten und visuell darzustellen. Die Entscheidung, das tumorspezifische Überleben zu untersuchen, wurde getroffen, da diese Information in unserem Datensatz vorhanden war. Dieses Vorgehen minimiert die Wahrscheinlichkeit, dass andere Todesursachen die Ergebnisse verfälschen könnten.

Von den 139 Patientinnen in unserem Kollektiv war es bei 6 Patientinnen nicht möglich zu ermitteln, ob der Tod tumorbedingt war oder nicht. Aus diesem Grund wurden diese sechs Patientinnen aus der Analyse ausgeschlossen. Das mediane Überleben in unserer Studienpopulation betrug 45,0 Monate (95 %-KI 2,0 - 88,0). Diese statistischen Methoden halfen uns, ein klareres Bild vom Verlauf der Krankheit innerhalb unserer Studienpopulation zu erhalten und wichtige prognostische Faktoren zu identifizieren.

Von 3.4.1 bis 3.4.7 werden die verschiedenen Gruppen anhand der Gesamtüberlebenszeit verglichen.

#### 3.4.1 Metastasierung

Die Kaplan-Meier-Kurve für die 54 Patientinnen mit Metastasen zeigte, dass bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung 39 Patientinnen (entspricht 72,2%) verstorben waren. Im Gegensatz dazu zeigte die Kaplan-Meier-Kurve für die 79 Patientinnen ohne Metastasen, dass nur 12 Patientinnen (entspricht 15,2%) gestorben waren.

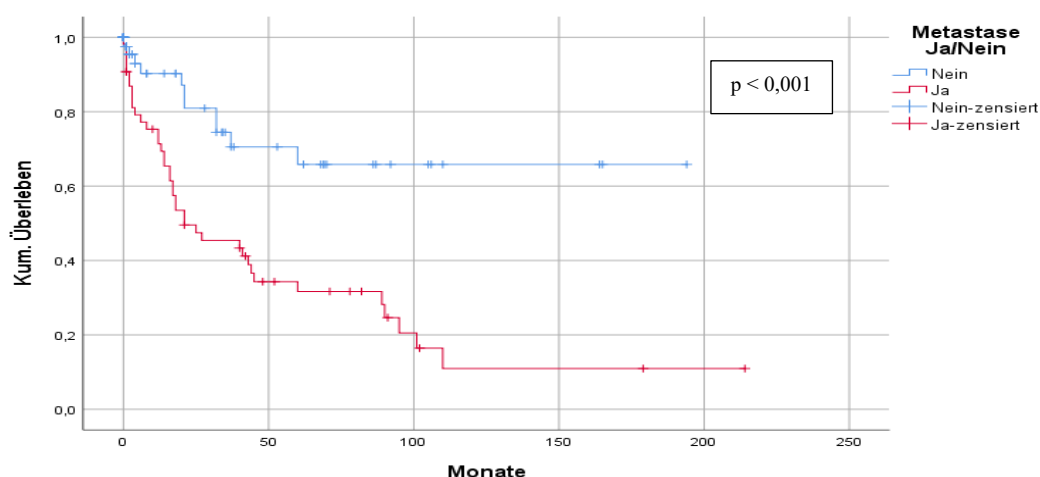


Abb. 3.4.1 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Metastase.

Diese Gruppe wies somit eine deutlich höhere Überlebensrate auf, was auf eine günstigere Prognose bei Patientinnen ohne Metastasen hinweist. Die anschließende univariate Analyse der Überlebensdaten beider Gruppen ergab eine statistisch hochsignifikante Differenz im tumorspezifischen Überleben zwischen den Patientinnen mit und ohne Metastasen ( $p < 0,001$ ).

### 3.4.2 Histologische Klassifikation

Bei den 66 Patientinnen mit einem LMS und den 39 Patientinnen mit einem ESS gab es 29 (43,9 %) bzw. 13 (33,3 %) Todesfälle. Von den 11 Patientinnen mit einem Adenosarkom und von den 8 Patientinnen mit einem Sarkom (ohne nähere Angabe) sind 3 (27,3 %) bzw. 6 (75,0 %) Patientinnen gestorben ( Abb 3.4.2 ). Es gab keine Todesfälle bei Patientinnen mit einem niedrigmalignen ESS und einem malignen perivaskulären Epitheloidtumor. Unsere Analyse hat ergeben, dass der histologische Typ der Tumoren keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das tumorspezifische Überleben der Patientinnen hatte ( $p < 0,098$ ).

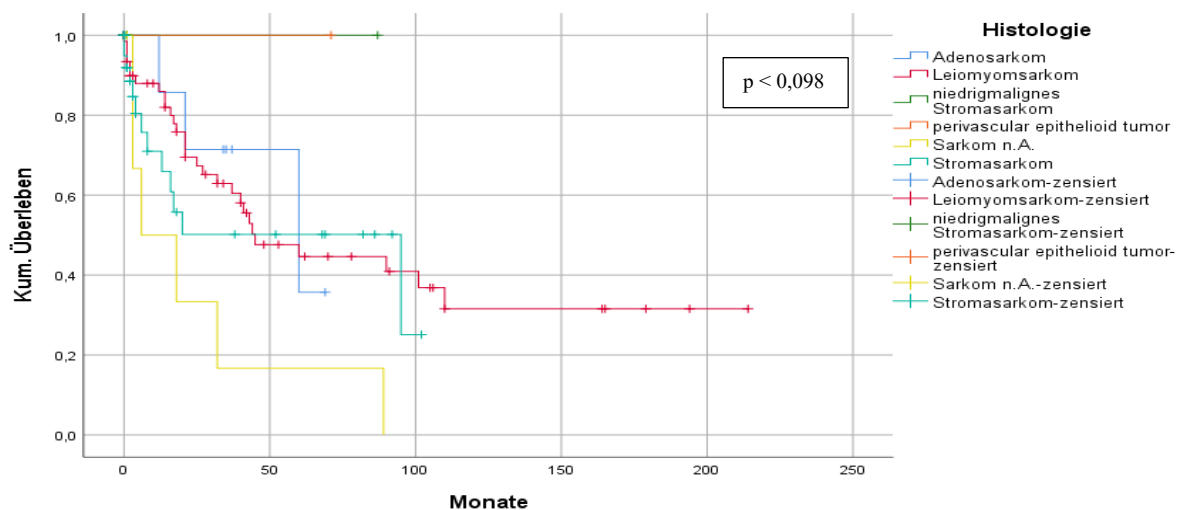


Abb. 3.4.2 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit der histologischen Typisierung.

### 3.4.3 pT-Stadium

Die Anzahl an Todesfällen zum Zeitpunkt der Datensammlung war bei den pT-Stadien wie in der Tabelle 17 folgt:

| pT-Stadium | Todesfälle       |
|------------|------------------|
| pT1a       | 3 Fälle (15,0 %) |
| pT1b       | 7 Fälle (17,9 %) |
| pT1c       | 2 Fälle (40,0 %) |
| pT2a       | 2 Fälle (50,0 %) |
| pT2b       | 6 Fälle (75,0 %) |
| pT3a       | 3 Fälle (75,0 %) |
| pT3b       | 3 Fälle (60,0 %) |
| pT4        | Keine            |

Tabelle 17. Anzahl der Todesfälle nach pT-Stadium in der Studienpopulation

Der Unterschied der Überlebenszeiten zwischen den einzelnen Gruppen war mit einem p-Wert von  $< 0,001$  statistisch hochsignifikant (Abb 3.4.3).

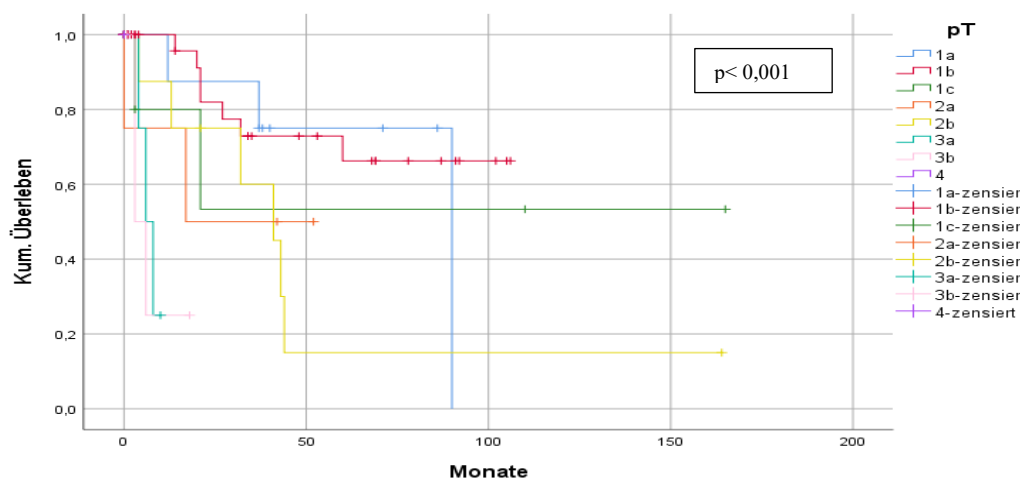


Abb 3.4.3 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (Tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des pT-Stadiums.

### 3.4.4 FIGO-Stadium

Von den 89 Patientinnen mit dem FIGO-Stadium I sind 17 Patientinnen (19,1 %) gestorben. 6 Patientinnen (85,7 %) bzw. 5 Patientinnen (71,4 %) mit FIGO II und III sind zum Zeitpunkt der Datensammlung gestorben. Bei Patientinnen mit FIGO-Stadium IV wurden 23 Todesfälle (76,7 %) erfasst.

Die mediane Überlebenszeit (Abb. 3.4.4) von Patientinnen mit FIGO I lag bei 110,0 Monaten (95 %-KI 82,1–138,0), mit FIGO II bei 32,0 Monaten (95 %-KI 3,8–60,2), mit FIGO III bei 8,0

Monaten (95 %-KI 2,9–13,1) und mit FIGO IV bei 14,0 Monaten (95 %-KI 9,1–19,0). Der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,000$ ).

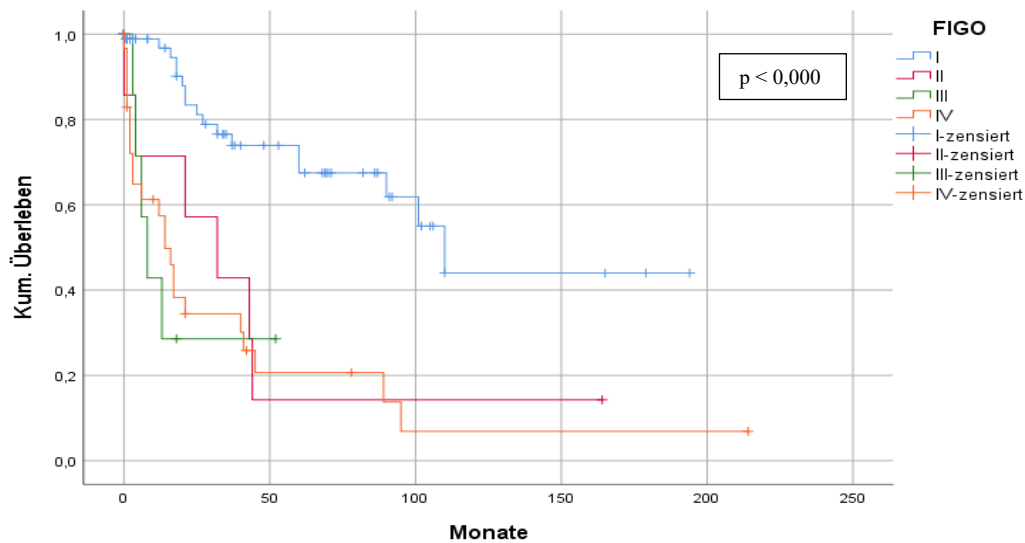


Abb 3.4.4 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums.

### 3.4.5 Postoperative Tumorfreiheit

Von den 87 Patientinnen, die postoperativ tumorfrei waren, gab es 23 Todesfälle (26,4 %). Von den 46 Patientinnen, die postoperativ nicht tumorfrei waren, sind 28 gestorben (60,9 %).

Die mediane Überlebenszeit der postoperativ tumorfreien Gruppe lag bei 95,0 Monaten (95 %-KI 73,1–116,9) und der postoperativ nicht tumorfreien Gruppe lag bei 14,0 Monaten (95 %-KI 8,8–19,3) (Abb. 3.4.5). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,000$ ).

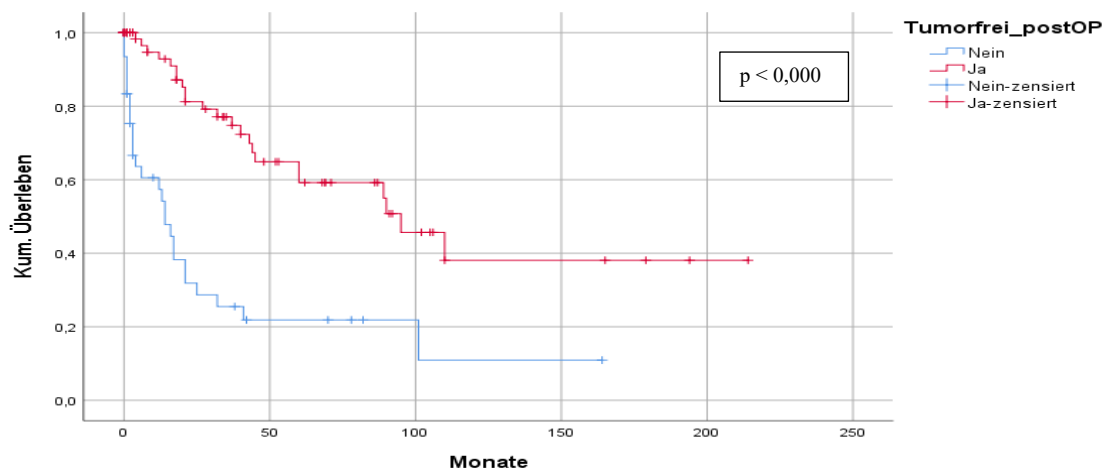


Abb 3.4.5 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit der postoperativen Tumorfreiheit.

### 3.4.6 Primär metastasierten

Es wurden 16 Todesfälle (88,9 %) bei den 18 primärer metastasierten Patientinnen dokumentiert. Im Vergleich sind nur 35 Patientinnen (30,4 %) der 115 Patientinnen nicht primär metastasiert gestorben.

Die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen primär metastasiert betrug 14,0 Monate (95 %-KI 1,2–26,8) und bei Patientinnen nicht primär metastasiert betrug diese 89,0 Monate (95 %-KI 45,6–132,4). Der Unterschied der Überlebenszeiten zwischen den beiden Gruppen war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,000$ ) (Abb. 3.4.6).

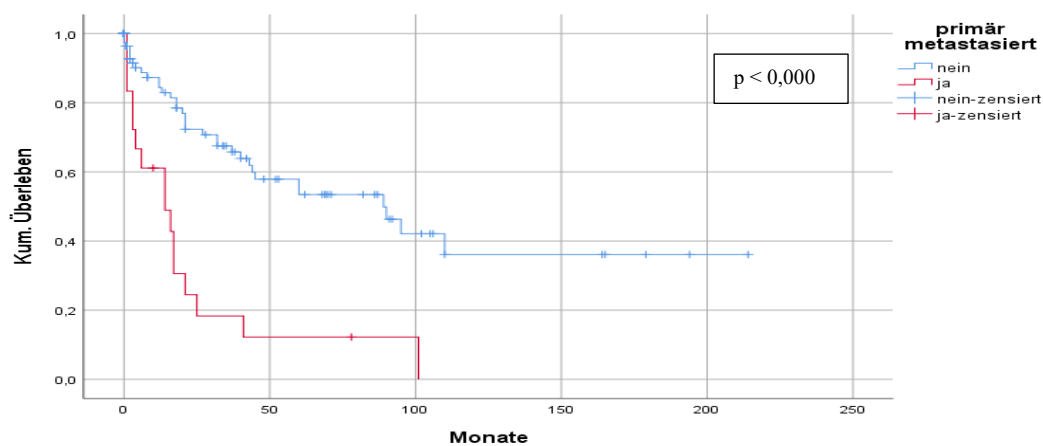


Abb 3.4.6 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des primär metastasierten Status.

### 3.4.7 Lokale Rezidive

Die erfasste Anzahl an Todesfällen bei Patientinnen mit lokalen Rezidiven war 13 (68,4 %) und ohne lokale Rezidive 38 (33,3 %).

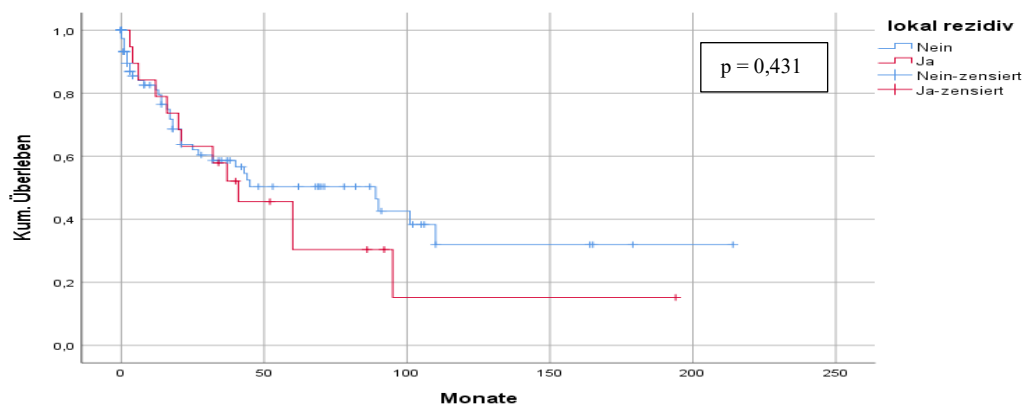


Abb 3.4.7 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (tumorspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des lokal rezidiv Status.

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit lokalen Rezidiven war 41,0 Monate (95 %-KI 17,4–64,6) und die der Patientinnen ohne lokale Rezidive 89,0 Monate (95 %-KI 40,1–138,0). Dieser Unterschied zeigte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,431$ ) (Abb. 3.4.7).

### 3.5 Multivariable Überlebensanalyse klinisch-pathologischer Faktoren

Eine multivariable Überlebensanalyse klinisch-pathologischer Faktoren wurde mittels Cox-Regression durchgeführt. Die Ergebnisse der Cox-Regression sind in der Tabelle 3.5 erfasst.

| Variable                    | Hazard-Ratio | 95 %-KI      | Signifikanz (p) |
|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| pT-Stadium                  | 1,131        | 1,044–1,224  | 0,002           |
| FIGO-Stadium                | 0,845        | 0,444–1,609  | 0,608           |
| Postoperative Tumorfreiheit | 0,763        | 0,224–2,601  | 0,665           |
| Primär metastasiert         | 3,101        | 0,688–13,988 | 0,141           |
| Lungenmetastasen            | 2,050        | 1,115–3,770  | 0,021           |
| Lebermetastasen             | 1,288        | 0,618–2,684  | 0,500           |
| Knochenmetastasen           | 0,898        | 0,414–1,947  | 0,784           |
| Peritonealmetastasen        | 3,059        | 1,474–6,350  | 0,003           |

Tabelle 18. Cox-Regression tumorspezifisches Überlebens

Anhand der Ergebnisse der Cox-Regression konnten das pT-Stadium und das Vorhandensein von Lungenmetastasen und peritonealen Metastasen als Faktoren identifiziert werden, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Todesfalls signifikant erhöhen ( $p = 0,002$ ,  $0,021$  bzw.  $0,003$ ). Obwohl das Vorhandensein von primärer Metastasierung und Lebermetastasen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Todesfalls mit einem Hazard-Ratio von  $3,101$  bzw.  $1,288$  wesentlich erhöht, ist sie ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,141$  bzw.  $0,500$ ).

## **4. Diskussion**

In dieser Dissertation widmeten wir uns einer tiefgreifenden Analyse der Metastasierungsmuster von Uterussarkomen sowie der Untersuchung der Auswirkungen dieser Metastasierung auf das Überleben der Patientinnen. Uterussarkome, eine Gruppe seltener und heterogener uteriner Neoplasien, stellen aufgrund ihrer aggressiven Natur und der Neigung zur frühzeitigen Metastasierung eine besondere Herausforderung in der gynäkologischen Onkologie dar. Die Erforschung der Metastasierungsmuster ist daher von entscheidender Bedeutung, um das klinische Outcome zu verstehen und potenziell die Behandlungsansätze zu verbessern.

Das Hauptziel dieser Arbeit bestand darin, systematisch die verschiedenen Pfade und Lokalisationen der Metastasierung bei Uterussarkomen zu identifizieren und zu analysieren. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, wie sich die histopathologische und klinische Charakteristika und Metastasierung der Tumorerkrankung auf das Überleben der Patientinnen auswirkt.

Die Ergebnisse dieser Analyse bieten wichtige Einblicke in die Pathophysiologie der Krankheit und unterstreichen die Notwendigkeit, spezifische therapeutische Strategien zu entwickeln, die auf die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Metastasen abzielen. Die gewonnenen Daten über die Überlebensraten und die Bedeutung verschiedener Metastasierungsorte tragen dazu bei, das biologische Verhalten von Uterussarkomen besser zu verstehen und könnten zukünftig dazu beitragen, personalisierte Behandlungsprotokolle zu erstellen, die die Prognose dieser Patientinnen verbessern.

### **4.1 Häufigstes Metastasierungsmuster**

Das Metastasierungsmuster von Uterussarkomen stellt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eine erhebliche Herausforderung für die klinische Bewertung dar. Die Schwierigkeit, das metastatische Verhalten dieses Krebses zu evaluieren, wird durch mehrere Faktoren verstärkt. Insbesondere die fehlenden charakteristischen Bildgebungsmerkmale und spezifischen Symptome erschweren die genaue präoperative Risikobewertung des Sarkoms. Folglich werden die meisten Diagnosen erst nach der Operation durch die pathologische Untersuchung der entfernten Gebärmutter bestätigt. Die chirurgische Entfernung, insbesondere durch Hysterektomie, bleibt die Standardbehandlung mit dem Ziel der vollständigen Tumorentfernung. Dieser Ansatz wird auch zur Behandlung von metastatischen Läsionen

übernommen. Das Verständnis der metastatischen Ausbreitung der Krankheit ist entscheidend für die Festlegung des geeigneten Stadiums und der postoperativen Überwachung, um potenzielle Metastasen bei der Erstdiagnose oder die später auftreten können, zu erkennen. Trotz Untersuchungen verschiedener Behandlungen bleibt die Chirurgie die primäre Strategie, da Radiotherapie und Chemotherapie bisher keine signifikante Wirksamkeit gezeigt haben.

Neue Immuntherapien wie Nivolumab wurden als potenzielle Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittenes Leiomyosarkom untersucht. Es wurde berichtet, dass Pembrolizumab, ein monoklonaler PD-1-Antikörper, und Lenvatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, bei Endometriumkarzinom wirksam sind [78]. Frühere Fallberichte deuten darauf hin, dass Müller-Adenokarzinome einen klinischen Nutzen als Reaktion auf Pembrolizumab und Lenvatinib zeigen [79]. Die Behandlung mit Pembrolizumab und Levantinib hat auch eine versprechende Wirkung bei Leiomyosarkom gezeigt [76,77] und untermauert den Bedarf an weiterer Forschung.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich 41,7 % der Studienteilnehmerinnen in einem metastasierten Stadium. Bemerkenswert ist, dass bei 31,0 % dieser Patientinnen die Metastasierung als primär eingestuft wurde. Die vorrangigen Lokalisationen der Metastasen erstreckten sich über verschiedene histologische Formen, wobei die Lunge mit 28,8 % am häufigsten betroffen war. Dies wurde gefolgt von der Leber und den Knochen mit Anteilen von 13,7 % bzw. 12,9 %. Weiterhin wurden Lymphknoten- und Peritonealmetastasen in 6,5 % bzw. 9,4 % der Fälle dokumentiert.

Diese Verteilung stimmt nahezu mit den in der Literatur häufig genannten Metastasierungslokalisationen – Lunge, Leber und peritoneal – überein [17, 21]. Diese Kongruenz mit etablierten Forschungsergebnissen bestätigt die Zuverlässigkeit und Relevanz unserer erhobenen Daten und unterstreicht die Notwendigkeit einer zielgerichteten Diagnostik und Therapie in den identifizierten Hauptmetastasierungsgebieten. Diese Erkenntnisse unterstützen die Hypothese eines hämatologischen Verbreitungsweges, mit den Lungen als vorrangigem Ziel, was die Notwendigkeit einer gründlichen Lungenstadieneinteilung mittels Thorax-Röntgenaufnahmen oder CT-Scans bei der Erstdiagnose und während der Nachbehandlung in tumorfreien Phasen unterstreicht.

In unserer Untersuchung lag ein besonderes Augenmerk auf den zwei häufigsten histologischen Subtypen von Uterussarkomen, dem Leiomyosarkom (LMS) und dem endometrialen Stromasarkom (ESS). Es wurde festgestellt, dass Patientinnen mit diesen Diagnosen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Metastasierung aufweisen, wobei dies insbesondere für



Lungenmetastasen statistisch signifikant war. Diese spezifische Prädisposition für Lungenmetastasen bei LMS und ESS unterstreicht die Bedeutung der pulmonalen Überwachung in diesen Patientengruppen.

Innerhalb unserer Studienpopulation hatten 50,7 % der Patientinnen mit LMS und 37,5 % der mit ESS Metastasen entwickelt. Diese Werte sind etwas höher als in der Literatur angegeben, wo die Metastasierungsrate bei LMS üblicherweise um 33 % liegt. Diese Abweichung könnte auf unterschiedliche Faktoren wie Demografie oder Behandlungsmodalitäten zurückzuführen sein, die in unserer Studienkohorte präsent waren.

Die Analyse bestätigte zudem erneut, dass die Lunge die häufigste Lokalisation für Metastasen bei diesen Sarkomtypen ist. Aufgrund der vorliegenden Daten wird empfohlen, bei Patientinnen mit Leiomyosarkom eine intensiviertere Überwachung der Lunge zu implementieren, um potenzielle Lungenmetastasen frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit angepasster diagnostischer und therapeutischer Ansätze für Patientinnen mit Uterussarkomen, speziell mit Blick auf die Risikomanagementstrategien bei LMS<sup>[2,33,67]</sup>.

Das FIGO-Stadium und das pT-Stadium der Tumore spielen eine wichtige Rolle bei der Metastasierung. Obwohl die Leitlinien und Stadieneinteilungen Metastasierungen nur in fortgeschrittenen Stadien beschreiben, hatten etwa 20 % aller Patientinnen in FIGO-Stadium I und pT-Stadium 1a bis 1c Metastasen. Trotzdem konnten die Daten dieser Studie bestätigen, dass das Metastasierungspotenzial aller Metastasierungslokalisationen (außer in den Lymphknoten) eine signifikant erhöhte Verteilung in den fortgeschrittenen FIGO- und pT-Stadien haben. Die Metastasierung in den Lymphknoten hatte einen signifikanten Zusammenhang nur mit dem pT-Stadium.

Diese Studie konnte zeigen, dass ältere Patientinnen eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen vorweisen, obwohl der Zusammenhang ohne statistische Signifikanz war.

## **4.2 Prognosebestimmende Faktoren**

In einer umfassenden Analyse von Prognosefaktoren für das tumorspezifische Überleben bei Patientinnen mit Uterussarkom, konnten durch den Einsatz der Kaplan-Meier-Methode zur univariaten Analyse und der Cox-Regression zur multivariaten Analyse tiefere Einblicke in die Überlebensmuster dieser Patientengruppe gewonnen werden.

Das mediane tumorspezifische Überleben dieser Studienpopulation unabhängig von der histologischen Tumorentität lag bei 45,0 Monaten. Die Sterberate der Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der Datensammlung 38,3 %.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse zeigen, dass höhere pT- und FIGO-Stadien sowie das Vorhandensein von Metastasen und das Fehlen postoperativer Tumorfreiheit (alle  $p < 0.0001$ ) eine signifikante Korrelation mit schlechteren Überlebensraten gezeigt haben.

Die Literatur zeigt, dass einige Uterussarkome wie das LMS eine schlechte Überlebensprognose aufweisen, während andere Tumorarten wie das ESS und das ASU vergleichsweise günstige Prognosen haben [33]. Interessanterweise zeigt eine multivariate Cox-Regression, dass der histologische Typ keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate hat ( $p = 0.098$ ). Dies deutet darauf hin, dass die Überlebenschancen stärker von anderen Faktoren, wie dem Krankheitsstadium und der Vollständigkeit der Tumorresektion, beeinflusst werden.

Die primär metastasierten Patientinnen zeigten eine statistisch hochsignifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu Patientinnen, die nicht primär metastasiert waren. Die Sterberate betrug 88,9 % und die mittlere Überlebenszeit 23,5 Monate bei den primär metastasierten Patientinnen, wobei die Sterberate der nicht primär metastasierte Patientinnen bei 30,4 % und die mittlere Überlebenszeit bei 105,3 Monaten lag.

In der multivariaten Analyse wurden das pT-Stadium und spezifische Metastasenlokalisationen (Lunge und Peritoneum) als unabhängige Risikofaktoren für das Überleben bestätigt. Die Hazard-Ratios waren für Lungenmetastasen 2.050 ( $p = 0.0021$ ) und für Peritonealmetastasen 3.059 ( $p = 0.0003$ ), was ihre erhebliche negative Auswirkung auf das Überleben unterstreicht. Andere Faktoren wie FIGO-Stadium, postoperative Tumorfreiheit und primäre Metastasierung wurden in der multivariaten Analyse nicht als statistisch signifikant herausgestellt (FIGO-Stadium  $p = 0.0608$ , postoperative Tumorfreiheit  $p = 0.0665$ , primär metastasiert  $p = 0.141$ ).

Ferner konnte diese Studie zeigen, dass das pT-Stadium und das FIGO-Stadium die Überlebenszeit hochsignifikant beeinflussen. Die Sterberate der Patientinnen nahm von pT1a bis pT3a kontinuierlich zu. Das statistische Absenken der Sterberate bei pT3a bis pT4 konnte der geringeren Fallzahl zugeordnet werden. Die Daten dieser Studie zeigten die höchste Sterberate bei FIGO II und die geringste mittlere Überlebenszeit bei FIGO III. Obwohl diese Ergebnisse statistisch hochsignifikant sind, widersprechen sie der Literatur, in der die

schlechteste Prognose bei FIGO IV zu beobachten ist [51]. Eine mögliche Erklärung dafür könnte ebenfalls die geringere Fallzahl der FIGO-Stadien II und III in unserer Studienpopulation sein. Ferner zeigten Patientinnen mit einer postoperativen Tumorfreiheit statistisch hochsignifikant eine bessere Prognose im Vergleich zu Patientinnen mit einem postoperativen Resttumor. Zum Zeitpunkt der Datensammlung war die Sterberate der post-operativen tumorfreien Gruppe 26,4 % und die mittlere Überlebenszeit 114,7 Monate. Im Vergleich dazu war die Sterberate der post-operativen nicht-tumorfreien Gruppe 60,9 % und die mittlere Überlebenszeit nur 37,7 Monate. Obwohl auch das Auftreten von lokalen Rezidiven die Sterberate und mittlere Überlebenszeit erheblich beeinflussen konnte, war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant.

Die Erkenntnisse verdeutlichen, dass eine angemessene und frühzeitige Behandlung, die sich insbesondere auf das Erkennen und Adressieren von fortgeschrittenen Stadien und spezifischen Metastasierungslokalisationen konzentriert, entscheidender ist als der histologische Subtyp. In der klinischen Praxis sollte daher ein Schwerpunkt auf der aggressiven Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem pT-Stadium und spezifischen Metastasierungen, vor allem in Lungen und Peritoneum, liegen.

Zukünftige Forschungsarbeiten sollten weiterhin darauf abzielen, die Mechanismen zu untersuchen, die hinter den unterschiedlichen Auswirkungen dieser Faktoren auf das Überleben stehen. Zusätzlich wird empfohlen, die Wirksamkeit von systemischen Therapien für die Verbesserung des Überlebens zu erforschen, insbesondere neuartige Ansätze wie die Behandlung mit PD-L1-Antikörpern und Tyrosinkinase-Inhibitoren. Diese vielversprechenden Therapien könnten in Patientinnen mit prognostisch ungünstigeren Faktoren untersucht werden, um spezifische Behandlungsprotokolle zu entwickeln, die das Überleben und die Lebensqualität der Patientinnen basierend auf ihren individuellen Risikoprofilen verbessern können.

## 5. Zusammenfassung

Uterussarkome sind maligne Veränderungen der Glattmuskulatur und des Bindegewebes des Uterus und kommen vor allem bei Frauen in der sechsten Lebensdekade vor. Die vier histologischen Entitäten von Uterussarkomen sind: Leiomyosarkom (LMS), endometriales Stromasarkom (ESS), maligner Müller'scher Misch tumor (MMMT) und Adenosarkom des Uterus (ASU). Die Prognose von Uterussarkomen hängt vor allem von der Tumorentität, dem Tumorstadium und dem Vorhandensein von Metastasen ab. Das Ziel dieser Arbeit ist es, das Metastasierungsmuster von Uterussarkomen zu analysieren.

Diese Studie ist eine retrospektive population-basierte Kohortenstudie. Daten wurden anhand der Tumorregisterdaten und archivierten Arztbriefe des Tumorregisters Sachsen-Anhalt erfasst. Patientinnen mit Zweittumoren, fehlender Dokumentation der Behandlungsmaßnahmen und des Follow-ups sowie mit einer intraoperativen Morcellierung des Tumors wurden von der Studie ausgeschlossen. Daten über die Patientencharakteristika, die Tumorklassifikation, Behandlungsmaßnahmen und das Überleben wurden unter Beachtung der Datenschutzmaßnahmen gesammelt und ausgewertet.

Es wurden 139 Patientinnen in dieser Studie eingeschlossen. Mithilfe univariater und multivariater Analysen haben wir die Faktoren analysiert, die das Risiko von Metastasen vorhersagen können. Das mittlere Alter betrug 59,87 Jahre. Zunehmendes Alter war ein wichtiger Risikofaktor für Fernmetastasen.

Die häufigste Metastasierungslokalisation der Uterussarkome war mit Abstand die Lunge, gefolgt von der Leber und Knochen. Das Metastasierungspotenzial hing vor allem von dem FIGO-Stadium und pT-Stadium ab. Das Vorhandensein von Metastasen, die postoperative Tumorfreiheit, das pT-Stadium und das FIGO-Stadium waren die wichtigsten prognosebestimmenden Faktoren. Höhere pT-Stadien und das Vorhandensein von Lungen- und peritonealen Metastasen waren signifikant mit dem reduzierten tumorspezifischen Überleben verbunden.

Diese Studie hat einige Limitationen. Es gab bei manchen Tumorentitäten nicht ausreichende Fallzahlen, was die Ergebnisse verzerren könnte. Ferner fehlte bei mehreren Patienten die pT-Stadieneinteilung. Trotz dieser Limitationen entspricht der Hauptteil der Ergebnisse denen der aktuellen Literatur.

## 6. Quellenverzeichnis

1. Adiga, C. P., Gyanchandani, M., Goolahally, L. N., Itagi, R. M. & Kalenahalli, K. V. (2016). Endometrial stromal sarcoma: An aggressive uterine malignancy. *Journal of radiology case reports*, 10(9), 35–43. <https://doi.org/10.3941/jrcr.v10i9.2770>
2. Almeida, B. C. de, Dos Anjos, L. G., Dobroff, A. S., Baracat, E. C., Yang, Q., Al-Hendy, A. & Carvalho, K. C. (2022). Epigenetic Features in Uterine Leiomyosarcoma and Endometrial Stromal Sarcomas: An Overview of the Literature. *Biomedicines*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102567>
3. Almeida, P. C., Amaral Ferreira, L. & Donato, P. (2021). Uterine carcinosarcoma with extensive extrauterine component. *BMJ case reports*, 14(12). <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-247643>
4. Arend, R., Doneza, J. A. & Wright, J. D. (2011). Uterine carcinosarcoma. *Current opinion in oncology*, 23(5), 531–536. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328349a45b>
5. Baniak, N., Adams, S., Chibbar, R., Lee, C.-H. & Kanthan, R. (2018). Hepatic endometrial stromal sarcoma. *Pathology, research and practice*, 214(10), 1726–1731. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.008>
6. Bansal, N., Herzog, T. J., Burke, W., Cohen, C. J. & Wright, J. D. (2008). The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecologic oncology*, 110(1), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.02.026>
7. Bell, S. W., Kempson, R. L. & Hendrickson, M. R. (1994). Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *The American journal of surgical pathology*, 18(6), 535–558.
8. Bogani, G., Ditto, A., Martinelli, F., Signorelli, M., Chiappa, V., Fonatella, C., Sanfilippo, R., Leone Roberti Maggiore, U., Ferrero, S., Lorusso, D. & Raspagliesi, F. (2018). Role of bevacizumab in uterine leiomyosarcoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 126, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.019>
9. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
10. Byar, K. L. & Fredericks, T. (2022). Uterine Leiomyosarcoma. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 13(1), 70–76. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2022.13.1.6>
11. Cao, S., Liu, Y., Bai, X. & Wang, L. (2019). A Case Report Of Uterine Leiomyosarcoma. *OncoTargets and therapy*, 12, 8583–8586. <https://doi.org/10.2147/OTT.S218222>
12. Carroll, A., Ramirez, P. T., Westin, S. N., Soliman, P. T., Munsell, M. F., Nick, A. M., Schmeler, K. M., Klopp, A. H. & Fleming, N. D. (2014). Uterine adenosarcoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. *Gynecologic oncology*, 135(3), 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.022>
13. Chan, J. K., Kavar, N. M., Shin, J. Y., Osann, K., Chen, L.-M., Powell, C. B. & Kapp, D. S. (2008). Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *British journal of cancer*, 99(8), 1210–1215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604527>
14. Chang, K. L., Crabtree, G. S., Lim-Tan, S. K., Kempson, R. L. & Hendrickson, M. R. (1990). Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of

- 117 cases. *The American journal of surgical pathology*, 14(5), 415–438.  
<https://doi.org/10.1097/00000478-199005000-00002>
15. Chantharasamee, J., Wong, K., Potivongsajarn, P., Qorbani, A., Motamed, N., Brackert, S., Cohen, J., Chmielowski, B., Kalbasi, A., Rao, J., Nelson, S. & Singh, A. (2022). Retrospective analysis of adjuvant treatment for localized, operable uterine leiomyosarcoma. *Cancer medicine*, 11(15), 2906–2912.  
<https://doi.org/10.1002/cam4.4665>
  16. Cui, R. R., Wright, J. D. & Hou, J. Y. (2017). Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 124(7), 1028–1037.  
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.14579>
  17. (2013). *A Lange medical book. Current diagnosis & treatment obstetrics & gynecology* (12. Aufl.). McGraw-Hill Education LLC.  
<https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2559>
  18. Dall, G. V., Hamilton, A., Ratnayake, G., Scott, C. & Barker, H. (2022). Interrogating the Genomic Landscape of Uterine Leiomyosarcoma: A Potential for Patient Benefit. *Cancers*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/cancers14061561>
  19. D'Angelo, E. & Prat, J. (2010). Uterine sarcomas: a review. *Gynecologic oncology*, 116(1), 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.023>
  20. DeMulder, D. & Ascher, S. M. (2018). Uterine Leiomyosarcoma: Can MRI Differentiate Leiomyosarcoma From Benign Leiomyoma Before Treatment? *AJR. American journal of roentgenology*, 211(6), 1405–1415.  
<https://doi.org/10.2214/AJR.17.19234>
  21. Doherty, G. M. (Hrsg.). (2020). *A Lange medical book. Current Diagnosis & Treatment: Surgery* (15. Aufl.). McGraw-Hill Education LLC.  
<https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2859>
  22. El-Nashar, S. A. & Mariani, A. (2011). Uterine carcinosarcoma. *Clinical obstetrics and gynecology*, 54(2), 292–304. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31821ac635>
  23. El-Rifai, W., Sarlomo-Rikala, M., Knuutila, S. & Miettinen, M. (1998). DNA copy number changes in development and progression in leiomyosarcomas of soft tissues. *The American journal of pathology*, 153(3), 985–990. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65640-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65640-4)
  24. Friedman, C. F. & Hensley, M. L. (2018). Options for Adjuvant Therapy for Uterine Leiomyosarcoma. *Current treatment options in oncology*, 19(2), 7.  
<https://doi.org/10.1007/s11864-018-0526-0>
  25. George, S., Serrano, C., Hensley, M. L. & Ray-Coquard, I. (2018). Soft Tissue and Uterine Leiomyosarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(2), 144–150.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9845>
  26. Gibault, L., Pérot, G., Chibon, F., Bonnin, S., Lagarde, P., Terrier, P., Coindre, J.-M. & Aurias, A. (2011). New insights in sarcoma oncogenesis: a comprehensive analysis of a large series of 160 soft tissue sarcomas with complex genomics. *The Journal of pathology*, 223(1), 64–71. <https://doi.org/10.1002/path.2787>
  27. Giuntoli, R. L. & Bristow, R. E. (2004). Uterine leiomyosarcoma: present management. *Current opinion in oncology*, 16(4), 324–327.  
<https://doi.org/10.1097/01.cco.0000127721.55676.f6>
  28. González-Bosquet, E., Martínez-Palones, J. M., González-Bosquet, J., García Jiménez, A. & Xercavins, J. (1997). Uterine sarcoma: a clinicopathological study of 93 cases. *European journal of gynaecological oncology*, 18(3), 192–195.

29. Guntupalli, S. R., Ramirez, P. T., Anderson, M. L., Milam, M. R., Bodurka, D. C. & Malpica, A. (2009). Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecologic oncology*, 113(3), 324–326. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.02.020>
30. Haloui, A., Karich, N., Miry, A. & Bennani, A. (2022). Fibroblastic variant of low-grade endometrial stromal sarcoma mimicking an inflammatory pseudotumor: a case report. *The Pan African medical journal*, 43, 34. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.43.34.29749>
31. Hasegawa, C., Washimi, K., Hiroshima, Y., Kasajima, R., Kikuchi, K., Notomi, T., Kato, H., Hiruma, T., Sato, S., Okubo, Y., Yoshioka, E., Ono, K., Miyagi, Y. & Yokose, T. (2023). Differential diagnosis of uterine adenosarcoma: identification of JAZF1-BCORL1 rearrangement by comprehensive cancer genomic profiling. *Diagnostic pathology*, 18(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s13000-022-01279-4>
32. Hoang, L., Chiang, S. & Lee, C.-H. (2018). Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology*, 50(2), 162–177. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.11.086>
33. Hoffman, B. L., Schorge, J. O., Halvorson, L. M., Hamid, C. A., Corton, M. M. & Schaffer, J. I. (Hrsg.). (2020). McGraw-Hill's AccessMedicine. Williams Gynecology (4. Aufl.). McGraw-Hill Education LLC. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2658>
34. Hu, H., Wei, Z., Zhao, H. & Yuan, G. (2022). Epidemiology of adenosarcoma and the inverse probability of treatment weighting (IPTW) adjusted survival analysis of lymph node dissection in uterine adenosarcoma. *Medicine*, 101(38), e30607. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030607>
35. Hyman, D. M., Grisham, R. N. & Hensley, M. L. (2014). Management of advanced uterine leiomyosarcoma. *Current opinion in oncology*, 26(4), 422–427. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000094>
36. Juhasz-Böss, I., Gabriel, L., Bohle, R. M., Horn, L. C., Solomayer, E.-F. & Breitbach, G.-P. (2018). Uterine Leiomyosarcoma. *Oncology research and treatment*, 41(11), 680–686. <https://doi.org/10.1159/000494299>
37. Kho, R. M., Desai, V. B., Schwartz, P. E., Wright, J. D., Gross, C. P., Hutchison, L. M., Boscoe, F. P., Lin, H. & Xu, X. (2022). Endometrial Sampling for Preoperative Diagnosis of Uterine Leiomyosarcoma. *Journal of minimally invasive gynecology*, 29(1), 119–127. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.07.004>
38. Krentel, H. & Wilde, R. L. de (2016). Submucous uterine adenosarcoma-minimally invasive treatment. *World journal of surgical oncology*, 14(1), 271. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1015-1>
39. Leitao, M. M., Zivanovic, O., Chi, D. S., Hensley, M. L., O'Ceirbhail, R., Soslow, R. A. & Barakat, R. R. (2012). Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecologic oncology*, 125(2), 409–413. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.02.014>
40. Liao, C.-I., Caesar, M. A., Lee, D., Chan, A., Darcy, K. M., Tian, C., Kapp, D. S. & Chan, J. K. (2022). Increasing incidence of uterine carcinosarcoma: A United States Cancer Statistics study. *Gynecologic oncology reports*, 40, 100936. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100936>
41. Liu, H., Shen, Z., Wu, D. & Zhou, Y. (2018). Uterine Adenosarcoma with Sarcomatous Overgrowth: A Case Report of Aggressive Disease in a 16-Year-Old Girl and a Literature Review. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 31(4), 426–431. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.12.012>

42. Machida, H., Nathenson, M. J., Takiuchi, T., Adams, C. L., Garcia-Sayre, J. & Matsuo, K. (2017). Significance of lymph node metastasis on survival of women with uterine adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*, 144(3), 524–530. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.012>
43. Markert, T., Kolin, D. L. & Konstantinopoulos, P. A. (2022). Uterine carcinosarcoma associated with a germline nibrin (NBN) mutation. *Gynecologic oncology reports*, 40, 100979. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100979>
44. Mbatani, N., Olawaiye, A. B. & Prat, J. (2018). Uterine sarcomas. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143 Suppl 2, 51–58. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12613>
45. Meng, Y., Quan, Q., Zhang, F., Liu, Y., Ren, S. & Mu, X. (2021). Prognostic Value of Ki-67 Index in Patients With Endometrial Stromal Sarcoma. *Frontiers in medicine*, 8, 823505. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.823505>
46. Micci, F., Heim, S. & Panagopoulos, I. (2021). Molecular pathogenesis and prognostication of "low-grade" and "high-grade" endometrial stromal sarcoma. *Genes, chromosomes & cancer*, 60(3), 160–167. <https://doi.org/10.1002/gcc.22907>
47. Nakae, R., Matsuzaki, S., Serada, S., Matsuo, K., Shiomi, M., Sato, K., Nagase, Y., Matsuzaki, S., Nakagawa, S., Hiramatsu, K., Okazawa, A., Kimura, T., Egawa-Takata, T., Kobayashi, E., Ueda, Y., Yoshino, K., Naka, T. & Kimura, T. (2021). CD70 antibody-drug conjugate as a potential therapeutic agent for uterine leiomyosarcoma. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(2), 197.e1-197.e23. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.028>
48. Nakai, G., Matsutani, H., Yamada, T., Ohmichi, M., Yamamoto, K. & Osuga, K. (2021). Imaging findings of uterine adenocarcinoma with sarcomatous overgrowth: two case reports, emphasizing restricted diffusion on diffusion weighted imaging. *BMC women's health*, 21(1), 416. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01567-z>
49. Nathenson, M. J., Ravi, V., Fleming, N., Wang, W.-L. & Conley, A. (2016). Uterine Adenocarcinoma: a Review. *Current oncology reports*, 18(11), 68. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0552-7>
50. Pinto, A. & Howitt, B. (2016). Uterine Adenocarcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(3), 286–290. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0523-RS>
51. Prat, J. (2009). FIGO staging for uterine sarcomas. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 104(3), 177–178. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.12.008>
52. Qureshi, S., Patel, N. A., Patel, N., Ghassibi, M. P., Tse, D. T. & Dubovy, S. R. (2021). Metastatic Uterine Carcinosarcoma to the Orbit. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 37(6), e198-e202. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002006>
53. Rashid, S. & Akhtar, M. (2022). Uterine Adenocarcinoma with Sarcomatous Overgrowth and Rhabdoid Features: A Rare Case. *Saudi journal of medicine & medical sciences*, 10(1), 72–76. [https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms\\_315\\_21](https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_315_21)
54. Rauh-Hain, J. A. & del Carmen, M. G. (2013). Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*, 122(3), 676–683. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a189ac>
55. Ravishankar, P., Smith, D. A., Avril, S., Kikano, E. & Ramaiya, N. H. (2019). Uterine carcinosarcoma: a primer for radiologists. *Abdominal radiology (New York)*, 44(8), 2874–2885. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02038-8>



56. Ricci, S., Stone, R. L. & Fader, A. N. (2017). Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecologic oncology*, 145(1), 208–216. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.019>
57. Roberts, M. E., Aynardi, J. T. & Chu, C. S. (2018). Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecologic oncology*, 151(3), 562–572. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.010>
58. McGraw-Hill's AccessMedicine. Schwartz's principles of surgery (11. Aufl.). McGraw-Hill Education LLC. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2576>
59. Seagle, B.-L. L., Sobacki-Rausch, J., Strohl, A. E., Shilpi, A., Grace, A. & Shahabi, S. (2017). Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecologic oncology*, 145(1), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.012>
60. Sharma, P., Kumar, R., Singh, H., Jeph, S., Sharma, J. B., Jain, S. K., Sharma, D. N., Bal, C. & Malhotra, A. (2012). Role of FDG PET-CT in detecting recurrence in patients with uterine sarcoma: comparison with conventional imaging. *Nuclear medicine communications*, 33(2), 185–190. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32834e41a6>
61. Soror, N. N., Woredekal, D., Hemrock, L., Gibson, G. & Bennett, R. (2021). Uterine Carcinosarcoma in a Young Female: Case Report and Literature Review. *Cureus*, 13(1), e12642. <https://doi.org/10.7759/cureus.12642>
62. Sparić, R., Andjić, M., Babović, I., Nejković, L., Mitrović, M., Štulić, J., Pupovac, M. & Tinelli, A. (2022). Molecular Insights in Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 23(17). <https://doi.org/10.3390/ijms23179728>
63. Sullivan, M. W., Gockley, A., Lo, Y.-C., Sholl, L. M., George, S. & Feltmate, C. (2020). Superior Vena Cava Syndrome associated with recurrent uterine adenosarcoma. *Gynecologic oncology reports*, 33, 100613. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100613>
64. Sumi, A., Terasaki, H., Sanada, S., Uchida, M., Tomioka, Y., Kamura, T., Yano, H. & Abe, T. (2015). Assessment of MR Imaging as a Tool to Differentiate between the Major Histological Types of Uterine Sarcomas. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 14(4), 295–304. <https://doi.org/10.2463/mrms.2014-0023>
65. Terblanche, L. & Botha, M. H. (2022). Uterine carcinosarcoma: A 10-year single institution experience. *PloS one*, 17(7), e0271526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271526>
66. Thiel, F. C. & Halmen, S. (2018). Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma - a Review. *Oncology research and treatment*, 41(11), 687–692. <https://doi.org/10.1159/000494225>
67. Tirumani, S. H., Deaver, P., Shinagare, A. B., Tirumani, H., Hornick, J. L., George, S. & Ramaiya, N. H. (2014). Metastatic pattern of uterine leiomyosarcoma: retrospective analysis of the predictors and outcome in 113 patients. *Journal of gynecologic oncology*, 25(4), 306–312. <https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.4.306>
68. Travaglino, A., Raffone, A., Gencarelli, A., Mollo, A., Guida, M., Insabato, L., Santoro, A., Zannoni, G. F. & Zullo, F. (2020). TCGA Classification of Endometrial Cancer: the Place of Carcinosarcoma. *Pathology oncology research : POR*, 26(4), 2067–2073. <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00829-9>

69. Travaglino, A., Raffone, A., Raimondo, D., Arciuolo, D., Angelico, G., Valente, M., Scaglione, G., D'alessandris, N., Casadio, P., Inzani, F., Mollo, A., Santoro, A., Seracchioli, R. & Franco Zannoni, G. (2022). Prognostic value of the TCGA molecular classification in uterine carcinosarcoma. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 158(1), 13–20. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13937>
70. Tsuyoshi, H. & Yoshida, Y. (2018). Molecular biomarkers for uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma. *Cancer science*, 109(6), 1743–1752. <https://doi.org/10.1111/cas.13613>
71. Wang, F., Lei, R., Yang, H., Guo, M. & Tan, G. (2018). Endometrial stromal sarcoma: a clinicopathological analysis of 14 cases. *International journal of clinical and experimental pathology*, 11(5), 2799–2804.
72. Wen, K.-C., Horng, H.-C., Wang, P.-H., Chen, Y.-J., Yen, M.-S. & Ng, H.-T. (2016). Uterine sarcoma Part I-Uterine leiomyosarcoma: The Topic Advisory Group systematic review. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 55(4), 463–471. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.04.033>
73. Yuan, Z., Shen, K., Yang, J., Cao, D., Zhang, Y., Zhou, H., Wu, H. & Yu, M. (2019). Uterine Adenosarcoma: A Retrospective 12-Year Single-Center Study. *Frontiers in oncology*, 9, 237. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00237>
74. Zhang, P., Zhang, C., Hao, J., Sung, C. J., Quddus, M. R., Steinhoff, M. M. & Lawrence, W. D. (2006). Use of X-chromosome inactivation pattern to determine the clonal origins of uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Human pathology*, 37(10), 1350–1356. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.05.005>
75. Zizolfi, B., Foreste, V., Di Spiezio Sardo, A., Manzi, A., Bifulco, G. & Carugno, J. (2021). Fertility sparing management of uterine adenosarcoma: Case report and literature review. *Facts, views & vision in ObGyn*, 12(4), 315–318.
76. Naaman Mehta, Sarah S.Lee, Ghadir Salame. *Gynecol Oncol Rep.* 2023 Feb; 45: 101145 : A case of pembrolizumab and lenvatinib as an alterntive therapy for leiomyosarcoma. <https://doi.org/10.1016%2Fj.gore.2023.101145>
77. Tawbi H.A., Burgess M., Bolejack V., Van T.BA., Schuetze S.M., Hu J., et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1493–1501.
78. Fujiwara K., Pignata S., Hay S.B., Coquard I.R., Frommer R.S., Ushijima K., et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022;437–48
79. Alcindor T., Jung S., Gilbert L. Clinical benefit from Lenvatinib and pembrolizumab observed in mullerian adenosarcoma: a case report. *Curr. Oncol.* 2021:2146–2149.

## **Danksagung**

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Atanas Ignatov dafür, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Dissertation zu diesem sehr interessanten Forschungsthema an seiner Klinik auszuarbeiten. Insbesondere möchte ich ihm für die hervorragende Betreuung und die professionelle freundliche Unterstützung danken. Bei Herrn Dr.med. Paolo Gennari möchte ich mich herzlich dafür bedanken, dass er mich mit Begeisterung und viel Engagement betreut hat. Als Mentor stand er mir stets methodisch und inhaltlich zur Seite.

Meiner Freundin und damaligen Kollegin Frau Jutta John danke ich für ihre Zeit und Mühe bei dem Korrekturlesen der Arbeit.

Ich danke meiner Frau Beatrice Rosati dafür, dass sie mich stets liebevoll unterstützt, zum Lachen bringt und ein offenes Ohr für mich hat.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Metastasierungsmuster bei Uterussarkomen: Retrospektive Analyse und Prognose

in der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

mit Unterstützung durch Herrn Professor Dr.med. Atanas Ignatov

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 03.07.2023

Unterschrift

## Darstellung des Bildungsweges

### Persönliche Daten:

- Name Abuzaid, Mohamed Safwat Moustafa Farag
- E-Mail m.abuzaid@gmx.de
- Geburtsdatum 23.11.1985
- Staatsangehörigkeit Deutsch
- Geburtsort Kairo - Ägypten
- Familienstand verheiratet

### Bildungsweg:

- 09.2002 – 12.2008 M.B.B.Ch medizinische Fakultät – Ainshams Universität- Kairo  
02.2014 Approbation als Arzt – Deutschland  
08.2016 Facharzt für Frauenheilkunde – Deutschland  
2019 Fellowship of european Board and college of obs. and gyn.  
2020 Fellowship of American college of obs. And gyn.

### Beruflicher Werdegang:

- 11.2023 – laufend Chefarzt Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Vinzenz Hanau  
04.2022 – 09.2023 Chefarzt Gynäkologie und Geburtshilfe, Helios Klinik Helmstedt  
03.2020 – 01.2022 Oberarzt Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Hanau  
04.2019 – 08.2019 Oberarzt Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakovere Hannover  
03.2017 – 01.2019 Oberarzt Gynäkologie und Geburtshilfe, Helios Klinikum Hildesheim  
09.2016 – 01.2017 Facharzt Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakovere Hannover  
07.2015 – 08.2016 Assistenzarzt Gynäkologie und Geburtshilfe,, Diakovere Hannover  
05.2013 – 06.2015 Assistenzarzt Gynäkologie und Geburtshilfe, Helios Klinikum Plauen  
04.2010 – 06.2012 Assistenzarzt Gynäkologie und Geburtshilfe, Militärkrankenhaus für Familie, Kairo – Ägypten  
03.2009 – 02.2010 Praktisches Jahr Medizin, Ainshams Universitätsklinikum, Kairo - Ägypten