

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Uterine Sarkome

AWMF-Registernummer

015 - 074

Leitlinienklasse

S2k

Stand

Juni 2024

Version

4.0

formal geprüft durch die Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I.	LEITLINIENINFORMATIONEN	6
	TEMPLATE-VERSION	6
	HERAUSGEBER	6
	LEITLINIENKOORDINATOR / ANSPRECHPARTNER	8
	LEITLINIENGRUPPE	9
	LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG	13
	FINANZIERUNG	16
	PUBLIKATION	16
	ZITIERWEISE	16
	LEITLINIENDOKUMENTE	16
	URHEBERRECHT	17
	BESONDERER HINWEIS	18
II.	LEITLINIENVERWENDUNG	18
	BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS	18
	ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN	18
	FRAGESTELLUNG UND ZIELE	19
	VERSORGBEREICH	19
	PATIENTEN/INNENZIELGRUPPE	19
	ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN	19
	EXTERNE BEGUTACHTUNG	20
	VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	20
	ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	21
	LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	22
III.	METHODIK	23
	GRUNDLAGEN	23
	EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG	23
	STATEMENTS	24
	EXPERTENKONSENS	25
	BERÜCKSICHTIGUNG VON NUTZEN, BZW. SCHADEN / RISIKEN	25
	LEITLINIENREPORT	25
	INTERESSENKONFLIKTE	27
1	EINLEITUNG	45
	1.1 EPIDEMIOLOGIE, KLASSIFIKATION, STADIENEINTEILUNG	45
	1.2 SYMPTOMATIK, ALLGEMEINE DIAGNOSTIK (INKL. BILDGEBUNG), ALLGEMEINE PATHOLOGIE	49
	1.2.1 Symptomatik	49

1.2.2	Bildgebung	50
1.2.3	Allgemeine Pathologie	52
1.2.3.1	Abradate und diagnostische Biopsien	52
1.2.3.2	Präparate nach Hysterektomie bzw. operativer Therapie uteriner Sarkome	52
1.3	GENETISCHE PRÄDISPOSITION	55
1.4	POTENTIELL THERAPIERELEVANTE MOLEKULAR-PATHOLOGISCHE UND SOMATISCHE VERÄNDERUNGEN	57
2	UTERINE LEIOMYOSARKOME	60
2.1	EINFÜHRUNG, KLINIK, DIAGNOSTIK	60
2.2	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE	60
2.2.1	Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen	65
2.2.2	Molekularpathologie	65
2.3	PROGNOSE	66
2.4	OPERATIVE THERAPIE	66
2.5	ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE UND RADIATIO	68
2.6	THERAPIE BEI REZIDIV UND METASTASEN	69
3	ENDOMETRIALE STROMASARKOME UND UNDIFFERENZIIERTES UTERINES SARKOM	73
3.1	HISTOPATHOLOGISCHE, IMMUNHISTOCHEMISCHE UND MOLEKULARPATHOLOGISCHE DIAGNOSE	73
3.1.1	Einführung, Klinik, Diagnostik.....	73
3.2	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE	73
3.2.1	Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen	75
4	LOW GRADE ENDOMETRIALES STROMASARKOM LG-ESS	78
4.1.1	Molekularpathologie	78
4.2	PROGNOSE	78
4.3	OPERATIVE THERAPIE	78
4.4	ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE UND RADIATIO	80
4.5	THERAPIE BEI METASTASEN UND REZIDIV	81
5	HIGH-GRADE ENDOMETRIALE STROMASARKOME UND UNDIFFERENZIIERTE UTERINE SARKOME	83
5.1	EINFÜHRUNG, KLINIK, DIAGNOSTIK	83
5.2	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE	83
5.2.1	HG-ESS	83
5.2.1.1	Immunhistochemie.....	84
5.2.1.2	Molekularpathologie	84
5.2.2	UUS	85
5.2.2.1	Immunhistochemie.....	85
5.2.2.2	Molekularpathologie	85
5.2.3	Prognose	85
5.3	OPERATIVE THERAPIE	86
5.4	ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE UND RADIATIO	87

5.5	THERAPIE BEI METASTASEN UND REZIDIV.....	88
6	UTERINE ADENOSARKOME	89
6.1	EINFÜHRUNG, KLINIK, DIAGNOSTIK.....	89
6.2	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSE.....	89
6.2.1	Immunhistochemie	89
6.2.2	Molekularpathologie.....	90
6.3	PROGNOSE.....	90
6.4	OPERATIVE THERAPIE	90
6.5	ADJUVANTE SYSTEMTHERAPIE UND RADIATIO	91
6.6	THERAPIE BEI METASTASEN UND REZIDIV.....	92
7	RHABDOMYOSARKOME DES UTERUS BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN.....	92
8	MORCELLEMENT	95
9	NACHSORGE.....	101
10	PATIENTINNENAUFKLÄRUNG	102
11	MÖGLICHE SYSTEMTHERAPIE-SCHEMATA	105
IV.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	106
V.	TABELLENVERZEICHNIS.....	107
VI.	LITERATURVERZEICHNIS.....	108

I. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2024-09-02

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

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

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58-60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

c/o S12! studio12 gmbh

Kaiser Josef Straße 9

6020 Innsbruck

oeggg@oeggg.at

<http://www.oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstraße 29

Postfach 6

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

<http://www.sggg.ch/>

In Repräsentanz durch die Präsidentin der DGGG

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Martinistraße 52
D-20251 Hamburg

In Repräsentanz durch den Präsidenten der SGGG

Prof. Dr. med. Michael Müller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Theodor-Kocher-Haus
Friedbühlstrasse 19
CH-3010 Bern

In Repräsentanz durch die Präsidentin der OEGGG

Prof. Dr. Bettina Toth
Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck

Leitlinienkoordinator / Ansprechpartner

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

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

Koordinator

Prof. Dr. med. Markus Wallwiener, MHBA

Ärztlicher Direktor

Universitäts-Frauenklinik Halle

Ernst-Grube-Straße 40

06120 Halle (Saale)

Markus.Wallwiener@uk-halle.de

Telefon: 0345 5574136

www.umh.de

Stellv. Koordinator

Prof. Dr. med. Dominik Denschlag

Hochtaunus-Kliniken gGmbH

Krankenhaus Bad Homburg, Frauenklinik

Zeppelinstraße 20

61352 Bad Homburg v.d.H.

Telefon: 06172 14-2580

Fax: 06172 14-102580

Dominik.Denschlag@hochtaunus-kliniken.de

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

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an den Koordinator dieser Leitlinie zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor:

Autor	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. Markus Wallwiener	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie der OEGGG (AGO Austria)
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) – vertreten durch ihre AGs
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DEGIR)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO)
Deutsche Gesellschaft für Hämato-Onkologie (DGHO)
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO der DGGG und DKG)
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der DGGG
Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Arbeitsgemeinschaft Erbliche Tumoren (AET)

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein

Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)

Berufsverband der Frauenärzte (BVF)

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Uterus (AGO OK Uterus)

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe (AGO Studiengruppe)

Die Moderation der strukturellen Konsenskonferenzen wurde dankenswerterweise von Dr. M. Follmann (AWMF-zertifizierter Leitlinienberater/-moderator) übernommen.

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein

Bundesverband Frauensebsthilfe nach Krebs e.V.

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

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF- Fachgesellschaft/Organisation/Verein
Prof. Dr. E. Petru (Graz)	AGO der OEGGG
Prof. Dr. M. Fehr	SGGG
Prof. Dr. D. Denschlag	DGGG
Prof. Dr. F. Thiel	AGO der DGGG / DKG
Prof. Dr. A. Mustea	NOGGO
Prof. Dr. U. A. Ulrich, Prof. Dr. I. Juhasz-Boess	AGE

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF- Fachgesellschaft/Organisation/Verein
Prof. Dr. E.-C. Burandt, Prof. Dr. L.-C. Horn	DGP
Prof. Dr. E.-C. Burandt, Prof. Dr. L.-C. Horn	BDP
Prof. Dr. P. Reichardt	DGHO
Prof. Dr. D. Vordermark, Prof. Dr. K. Lindel	DEGRO
Prof. Dr. D. Vordermark, Prof. Dr. K. Lindel	ARO
Prof. Dr. T. Vogl	DRG
Prof. Dr. T. Kröncke, Prof. Dr. T. Vogl	DEGIR
Dr. W. Cremer	BVF
PD Dr. K. Kast, Prof. Dr. K. Rhiem	AET
Prof. Dr. G. Egerer, Dr. N. Novotny	AGSMO
H. Haase	Frauenselbsthilfe
PD Dr. S. Hettmer	GPOH
Prof. C. Tempfer, PD Dr. H. Strauß	AGO OK Uterus
Prof. Dr. P. Harter/ PD Dr. F. Heitz	AGO Studiengruppe
PD Dr. Paul Gaß	Leitliniensekretariat

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

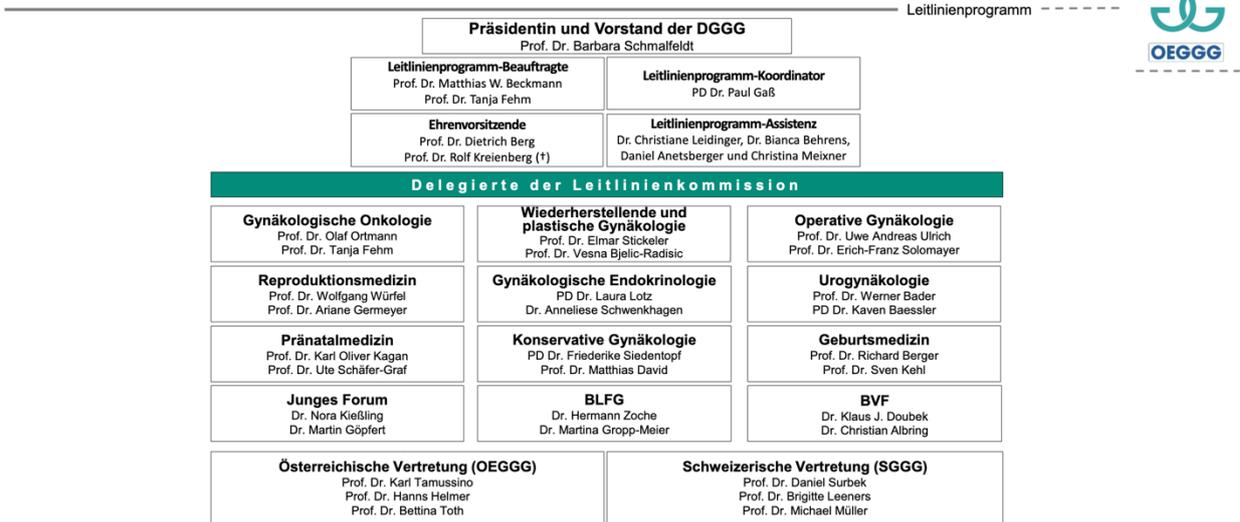
Tabelle 5: Beteiligte Experten

PD Dr. M. Battista (Mainz)
Prof. Dr. G. Köhler (Greifswald)
Dr. H. Strauss (Halle/Saale)

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG



Stand: Dezember 2023

<https://www.dggg.de/leitlinien>

© DGGG, SGGG und OEGGG 2023

<https://www.dggg.de/leitlinien>

Leitlinienprogramm-Beauftragte der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

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

Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Moorenstr. 5

D-40225 Düsseldorf

<https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-frauenheilkunde-und-geburtshilfe>

Leitlinienprogramm-Koordinator der DGGG

PD Dr. med. habil. Paul Gaß, MHBA

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

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

Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

<p>Standort Düsseldorf:</p> <p>Dr. Christiane Leidinger Dr. Bianca Behrens</p> <p>Universitätsklinikum Düsseldorf</p> <p>Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe</p>	<p>Standort Erlangen:</p> <p>Christina Meixner</p> <p>Universitätsklinikum Erlangen</p> <p>Frauenklinik</p> <p>Telefon: +49 (0) 9131- 85/44063</p> <p>Telefax: +49 (0) 9131- 85/33951</p>	<p>Standort Berlin:</p> <p>Melanie Herberger</p> <p>Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften</p>
--	---	--

Leitlinienprogrammbeauftragte der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. Brigitte Leeners

Universitätsspital Zürich

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Müller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Theodor-Kocher-Haus

Friedbühlstrasse 19

CH-3010 Bern

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte das Leitlinienprojekt finanziell. Es erfolgte keine Finanzierung von Dritten.

Publikation

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

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

Zitierweise

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

Uterine sarcoma. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/074, June 2024). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-074.html>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird dieser Leitlinie eine **Kurz- bzw. DIA-Version** beigelegt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenerklärung** nötig. Erfassung und Umgang mit Interessenskonflikten erfolgt nach AWMF Regelwerk.

Neben dieser Langversion gibt es einen Leitlinienreport. Hierzu finden Sie eine detaillierte Aufstellung im separaten Kapitel Publikation.

Urheberrecht

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

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

Besonderer Hinweis

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

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

II. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

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

Änderungen/Neuerungen

Zur vorigen Leitlinie aus dem Jahr 2021 ergaben sich wie folgt Änderungen:

Diverse Statements/Empfehlungen wurden modifiziert

Fragestellung und Ziele

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

Versorgungsbereich

Folgende Sektoren sind betroffen:

- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Ambulanter Versorgungssektor

Patienten/innenzielgruppe

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

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an folgende Ärzte und Angehörigen von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patientinnen mit uterinen Sarkomen befasst sind:

- ➔ Gynäkologen in der Niederlassung
- ➔ Gynäkologen mit Klinikanzstellung
- ➔ Pathologen
- ➔ Strahlentherapeuten
- ➔ Internistische Hämato-Onkologen
- ➔ Pädiatrische Hämato-Onkologen
- ➔ Radiologen

Weiter Adressaten sind (zur Information):

- ➔ Pflegekräfte

Externe Begutachtung

Es fand keine externe bzw. öffentliche Konsultation statt.

Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

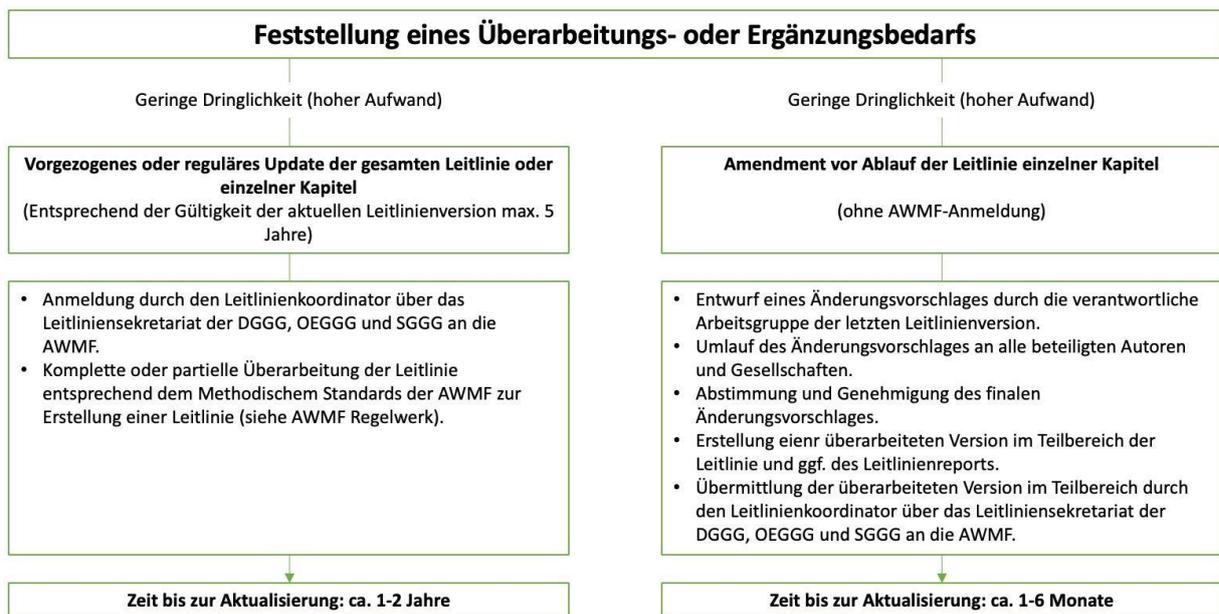
Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der OEGGG und SGGG im Juni 2024 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.07.2024 bis 30.06.2027. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

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

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

Abbildung 2: Feststellung Überarbeitungs-/Ergänzungsbedarf



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die jeweiligen Koordinatoren in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.

Leitlinienimplementierung

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

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

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

III. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 2.1) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2.1 Auflage 15.10.2023.

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

Empfehlungsgraduierung

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

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

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw.

zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

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

Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen

(englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010)

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must / must not
Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
Open recommendation with limited binding character	may / may not

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet.

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlenden Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel Empfehlungsgraduierung beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“). Da in dieser S2k Leitlinie keine systematischen Recherchen zu vordefinierten PICO Fragestellungen erfolgte, sind alle Empfehlungen als „Expertenkonsens“ zu verstehen und entsprechend gekennzeichnet.

Berücksichtigung von Nutzen, bzw. Schaden / Risiken

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

Leitlinienreport

Formulierung von Schlüsselfragen

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

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

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

Die Statements und Empfehlungen wurden während der Konsensuskonferenzen interdisziplinär abgestimmt. Die Teilnehmer hatten Zeit, sich die Vorschläge für Empfehlungen anzuschauen, Kommentare zu machen und diese einzubringen. Änderungsvorschläge wurden aufgenommen, diskutiert und abgestimmt. Für eine Zustimmung musste ein Konsens von größer gleich 75% erreicht werden. Moderiert wurde dieses Verfahren von einem erfahrenen AWMF zertifizierten Leitlinienberater (Dr. M. Follmann). Bei diesen Konsensuskonferenzen, die am 14.11.2023 und 16.01.2024 virtuell online stattfanden, wurden die folgenden Entitäten der LL gemeinsam konsentiert:

- ➔ Leiomyosarkom
- ➔ Low-Grade ESS
- ➔ High-Grade ESS bzw. undifferenziertes uterines Sarkom
- ➔ Adenosarkom

Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Stimmberechtigten
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Stimmberechtigten
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Stimmberechtigten
-	Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von < 51% der Stimmberechtigten

Interessenkonflikte

Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ ausgefüllt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei.

Der Umgang mit Interessen gestaltet sich in Bezug auf die redaktionelle Unabhängigkeit durch folgende vorher festgelegte Maßnahmen:

- ➔ Die Interessen des Koordinators wurden durch Dr. Paul Gaß (Erlangen) gesichtet und als ohne Konfliktpotenzial bewertet.
- ➔ Vor der Konsensuskonferenz wurden die Formblätter zur Darlegung von Interessen vom Koordinator Prof. Dr. Markus Wallwiener gesichtet und bewertet.
- ➔ Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurde vor Beginn der Konsentierung vom Moderator ein Vorschlag zum Umgang mit Interessen gemäß AWMF Regelwerk präsentiert, in der Gruppe diskutiert und schließlich konsentiert.
- ➔ Im Rahmen der Prüfung wurde konsentiert, dass die Teilnahme an diversen Advisory Boards keine Relevanz für die Thematik der Leitlinie hat. Somit ergaben sich keine Gründe, Stimmenthaltungen bei bestimmten Themen einzufordern.

Als protektive Faktoren bezüglich Verzerrungen aufgrund von Interessen seien die Ausgewogenheit der Gruppenzusammensetzung, die offenen Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz und Einsatz formaler Konsensusfindungsprozesse erwähnt.

Tabelle 9: Interessenkonfliktmanagement

Ausprägung	Umstände für diese Kategorie	Konsequenz
Keine		
Gering	Einzelne Vorträge finanziert von der Industrie	Limitierung von Leitungsfunktion insgesamt (Koordination, ggf. Peer) oder für die thematisch befasste AG (Leitung, ggf. Peer)
Moderat	Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/als Gutachter Managementverantwortung industriefinanzierte Studie(n) Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung Regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen Aktienbesitz einzelner Firmen	Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Hoch	Eigentumsinteresse Arbeitsverhältnis bei der Industrie Hoher Aktienbesitz einzelnen Firmen	Keine Teilnahme an thematisch relevanten Beratungen und keine Abstimmung

Es sind einige Personen im wissenschaftlichen Beirat oder als Berater für PharmaMar tätig, daher wurden moderate Interessenkonflikte vergeben und die Personen von der Abstimmung zur Empfehlung 2.E16 ausgeschlossen.

Tabelle 10: Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med. Ackermann, Sven	Landgericht, OLG	nein	Landesärztekammer Hessen	nein	keine	keine	Mitglied: AGO, DGGG, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Klinische Tätigkeit: Gyn. Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Kein
PD Dr. Battista, Marco	Nein	MSD, GSK, Eisai, Pharma Mar, Astra Zeneca	GSK, MSD, Clovis Oncology, Astra Zeneca, MedConcept	GSK	GSK, Astra Zeneca, Pharma Mar	BioNTech	Mitglied: AGO Kommission Uterus, Mitglied: AGE, Mitglied: DGGG, Mitglied: DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fragilität, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gyn. Onkologie, Klinische Tätigkeit: Gyn. Onkologie mit operativer und systemtherapeutischer Tätigkeit	moderat: Stimmenthaltung Empfehlung 2.E16
Prof. Dr. Beckmann, Matthias W.	Nein	Nein	Böblingen Symposium, Med 1, Erlangen, Post ASCO, CPF CyroProtection GmbH, MedConcept, Referent SWBC-	Nein	Novartis, IFG GmbH, Odonate Therapeutics, AstraZeneca, Medivation, Immunomedics, Roche, Boehringer Ingelheim, Novartis, Iovance Biotherapeutics, MSD, Seattle Genetics,	Nein	Mitglied: Vorsitzender Zertifizierungskommission Gynäkologischer Krebszentren (DKG), Mitglied: Mitglied Zertifizierungskommission von Brustzentren der DKG/DGS, Mitglied: Vorsitzender der Leitlinienkommission der DGGG, Mitglied: Vorsitzender des Tumorzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg, Mitglied: Direktor	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Jahrestagung, DGGG, Bayerische Landesärztekammer, Bayerische Landesärztekammer		Therawis, Daiichi Sankyo, Novartis, Immunomedics, GBG, MSD, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Roche, IFG, WSG, MSD, Onco Medical Consult GmbH, Novartis, GBG, TU München, Roche, Daiichi Sankyo/AstraZeneca, neoMono, IFG GmbH, Lilly, Lilly, IFG, TRIO, MSD Sharp and Dohme GmbH, Roche, GSK, AstraZeneca, Biotest AG		des Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Mitglied: Vorsitzender der Zertifizierungskommission Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DKG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Erarbeitung von molekularen Erkenntnissen aus translationalen Forschungsansätzen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung zur Integration von Leitlinien bzw. Qualitätsindikatoren in zertifizierte Studieneinheiten, Klinische Tätigkeit: Präzisionsmedizin, Persönliche Beziehung: Institut für Frauengesundheit GmbH, Erlangen, Persönliche Beziehung: German Genomics GmbH, Erlangen	
Prof. Dr. Burandt, Eike-Christian	Nein	Novartis, Daiichi Sankyo	Eisai, NOGGO, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Vorsitzender der AG Gynäko- und Mammopathologie, Mandatsträger der Leitlinien "Endometriose" und "Uterine Sarkome", Mitglied: International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP); Mitglied, aktive Mitarbeit in wissenschaftlichen Projekten,	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Morphologische und molekulare Charakterisierung gynäkologischer Malignome., Klinische Tätigkeit: Gynäko- und Mammopathologie.	
Dr. Cremer, Wolfgang	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVF Berufsverband der Frauenärzte e.V. (Landesvorsitzender Hamburg) 2006– 15.09.2022 BVF Berufsverband der Frauenärzte e.V. (Mitglied) DEGUM Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (Mitglied – 31.12.2022) Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. (Mitglied- 31.12.2022) DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (Mitglied – 31.12.2022) DGPGM Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (Mitglied – 31.12.2022) DSGGG Deutsch-Spanische Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie e.V. (Vorstandsmitglied bis 15.08.2023) Europäische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DeutschFranzösischer	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Sprache e.V. (Mitglied) Geburtshilfliche Gesellschaft zu Hamburg (Schriftführer) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Klinische Tätigkeit: Frauenarztpraxis, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Als Landesvorsitzender Hamburg des BVF Organisation von Fortbildungsveranstaltungen, Gynäkologentag Hamburg, Persönliche Beziehung: Keine	
Prof. Dr. med. Denschlag, Dominik	Nein	AstraZeneca Eisai GSK MSD PharmaMar	AstraZeneca Eisai GSK MSD KLS Martin Intuitive	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, AGO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Klinische Tätigkeit: Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Onkologie	moderat: Stimmhaltung Empfehlung 2.E16
Prof. Dr. med. Egerer, Gerlinde	Pharmamar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Klinische Tätigkeit: Koordination Sarkomzentrum Heidelberg	moderat: Stimmhaltung Empfehlung 2.E16
Prof. Fehr, Mathias	Nein	Nein	Nein	Nein	Krebsliga Thurgau Krebsliga Ostschweiz	Nein	Mitglied: Vorstand Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie der SGGG Vorstand Arbeitsgemeinschaft Kolposkopie und Zervixpathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mammakarzinom, Areola sparende Mastektomie	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Ovarialkarzinom, Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf Prognose, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie und Kolposkopie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Brustkrebs Symposium Brustzentrum Thurgau und Senosuisse	
Dr. Follmann, Markus	Expertenpanel Innofonds	Nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF, Studentenvorträge MSE Studiengang Mainz "Health Care Research"	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Mitglied: GRADE, Mitglied: Guidelines International Network, Mitglied: Netzwerk Versorgungsforschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien, Wissenschaftliche Tätigkeit: LL-basierte Qualitätsindikatoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: QS Zyklus in der Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren	Kein
Haase, Heidemarie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Frauenselbsthilfe Krebs, Vorstandsmitglied	Kein
Prof. Dr. Harter, Philipp	Astra Zeneca,	Roche, MSD, Astra Zeneca, Clovis, Immunogen,	Amgen, Astra Zeneca, GSK,	Nein	Astra Zeneca, Roche, GSK, Genmab,	Nein	Mitglied: AGO Studiengruppe: Sprecher, Mandatsträger Leitlinie gyn. Sarkome, Ovar und LAMN	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Sotio, Exscientia	Eisai, Stryker, GlaxoSmithKline, Mersana	Roche, MSD, Lilly, Clovis, Zailab		Immunogen, Clovis, Novartis		ENGOT: Executive Board, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie	
PD Dr. med. Heitz, Florian	Nein	GSK, AstraZeneca, NovoCure, PharmaMar, Roche	GSK	AstraZeneca	Nein	Nein	Mitglied: AGO-Studiengruppe, Mitglied: Patientenselbsthilfe Eierstockkrebs e.v., Mitglied: Patientenselbsthilfe BRCA Netzwerk, Mitglied: DGGG/ DKG/ ESGO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Operative Therapie beim OvCA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systemtherapie bei gynäkologischen Tumoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Teilnahme an der akademischen REGSA Studie der NOGGO, Klinische Tätigkeit: Behandlung von Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen	moderat: Stimmenthaltung Empfehlung 2.E16
PD Dr. med. Hettmer, Simone	n/a	EUSA Pharma	n/a	n/a	BMBF, Sanderstiftung	n/a	Mitglied: n/a, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sarkome bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen; genetische Sarkomprädisposition; Mausmodelle von Sarkomen, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Onkologie; Sarkome bei Kindern,	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortragstätigkeit /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenchaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Jugendlichen und jungen Erwachsenen; genetische Sarkomprädisposition, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: n/a, Persönliche Beziehung: n/a	
Prof. Horn, Lars-Christian	keine	Roche, GSK	AstraZeneca, GSK, Roche, AstraZeneca, GSK, EISAI	keine	keine	keine	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) British Association of Gynaecological Pathologists (BGAP) Marburger Bund Deutscher Hochschullehrerverband , Wissenschaftliche Tätigkeit: s.u., Klinische Tätigkeit: Mamma- Uro-, Gynäko-Perinatalpathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Kein
Prof. Juhasz-Böss, Ingolf	Intuitive	Roche, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Lilly, MSD, GSK	Roche, Pfizer, AstraZeneca, Novartis,	GSK	Roche, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Lilly, MSD, GSK	keine	Mitglied: DGGG, AGE, AGO, BVF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäko-Onkologie, operative Gynäkologie,	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Amgen, Lilly, MSD, GSK				Klinische Tätigkeit: Gynäko- Onkologie, operative Gynäkologie, Geburthilfe, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Ärztlicher Direktor , Persönliche Beziehung: keine	
PD Dr. med. Kast, Karin	Nein	Pfizer Pharma GmbH	MedConcept	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Beirat BRCA- Netzwerk e.V. , Mitglied: AGO, DGGG, DKG, DGP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Erbliche Tumordisposition, Klinische Tätigkeit: Klinische Beratung und Früherkennung für Familiäre Tumordispositionen	Kein
Prof. Dr. med. Köhler, Günter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nein, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	Kein
Prof. Lindel, Katja	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: DEGRO, ESTRO, SASRO, JGRA, ARO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Klinische Tätigkeit: Radioonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Mustea, Alexander	Molecular-Health	GSK, NOGGO, MSG, Eisai	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: NOGGO, AGO, Wissenschaftliche Tätigkeit: GynOnko, Klinische Tätigkeit: GynOnko	Kein
Ph.D. Novotny, Jan Philipp	Nein	Nein	SARC pre-meeting at ASCO 2023, FORTRES S 2023. Travel grant from the German Research Foundation (DFG), SASS 2023. Travel award from the National Cancer Institutes (NCI), USA	EMD Serono (USA)	EMD Serono (USA). CTEP (cancer therapy evaluation program), NCI	Boston Scientific	Mitglied: DGHO - Arbeitsgruppe Patient Reported Outcomes, Mitglied: DKG, Mitglied: CTOS, Wissenschaftliche Tätigkeit: DNA damage repair in sarcoma, Klinische Tätigkeit: Sarcoma, Hematooncology	Kein
Prof. Dr. Petru, Edgar	Nein	Pharma Mar	Pharma Mar	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein
Prof. Dr. med.	Nein	Bayer, Roche, PharmaMar, Deciphera, GSK,	Clinigen, PharmaMar	Nein	Boehringer Ingelheim	Nein	Mitglied: ASCO, ESMO, CTOS, EORTC-STBSG, DKG, AIO, DGHO, GISG,	moderat: Stimmenthaltung Empfehlung 2.E16

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Reichardt, Peter		Blueprint, Mundibiopharma, Novartis, Boehringer Ingelheim	Deciphera, Boehringer Ingelheim				IAWS, Deutsche Sarkomstiftung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Knochen- und Weichteilsarkome, gastrointestinale Stromatumoren, Klinische Tätigkeit: Knochen- und Weichteilsarkome, gastrointestinale Stromatumoren, gastrointestinale Tumoren	
Rhiem, Kerstin	Bundesministerium für Bildung und Forschung	MSD Sharp, MSD Sharp	RG Gesellschaft für Information und Organisationen mbH, Art Temp communications GmbH, Medconcept GmbH, MSD Sharp, AstraZeneca, Medconcept GmbH, Avisomed Dt. Stiftung Eierstockkrebs, AstraZeneca	Lahn-Dill Kliniken, St. Franziskus Hospital Münster, Klinikum Dortmund, EVK Gelsenkirchen, 56. Jahrestagung Universitätsspital Basel, AstraZeneca, AstraZeneca, AstraZeneca, AstraZeneca, Roche,	Nein, Nein	-	Mitglied: Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Mitglied: AGO Mamma (DKG), Mitglied: DGGG, Mitglied: NWGGG, Mitglied: S3-LL Hodgkinlymphom, Mitglied: Deutscher Hochschulverband, Mitglied: Gendiagnostikkommission (RKI) als Vertreterin der DGGG, Mitglied: German Breast Group, Mitglied: BRCA-Netzwerk, wissenschaftlicher Beirat, Klinische Tätigkeit: Leitung Bereich Klinik im Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Klinische Tätigkeit: Primärprävention, BRCA1-Mutationsträgerinnen (BRCA-P) Studie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	Kein

Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenchaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		a, AstraZeneca, AstraZeneca, AstraZeneca, Novartis, AstraZeneca, AstraZeneca, AstraZeneca, streamed up gmbh, 13. Essener Symposium zur Gynäkologischen Onkologie und Senologie, Update Senologie, Bochumer Symposium , Ärztliche Fortbildung Brustkrebstherapie im Wandel Unna, Brustkrebsaktionstag und onkologische	FOMF Onko Experten, EVK Gelsenkirchen			Lehrkordinatorin Zentrum Fam. Brust- und Eierstockkrebs Universitätsklinikum Köln, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Curriculum Kommission (Sprecherin) des Deutschen Konsortiums Fam. Brust- und Eierstockkrebs, Persönliche Beziehung: -	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Fortbildung Mammakarzinom, gynäkologisches Frühjahrsymposium					
Dr. med. Strauss, Hans-Georg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein
Prof. Tempfer, Clemens	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, AGO, Klinische Tätigkeit: Sarkomtherapie	Kein
Prof. Dr. med. Thiel, Falk Clemens	Landesärztekammer	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: AGO, DGGG usw., Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Klinische Tätigkeit: Gyn. Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Kein
Prof. Dr. Thomas Kröncke, Thomas	Nein	Siemens Healthineers	Firma Abbott vascular, Sirtex Medical, Canon Medical Systems, AstraZeneca,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Society of Interventional Radiology. Mandatsträger der Cardiovascular and Interventional Society of Europe (CIRSE) und Deutsche Röntgengesellschaft sowie Dt. Gesellschaft für Interventionelle Radiologie,	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			BRACCO Suisse und Bracco Deutschland				Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostische und Interventionelle Radiologie , Klinische Tätigkeit: Diagnostische und Interventionelle Radiologie , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: für Fachgesellschaften: Cardiovascular and Interventional Society of Europe, Europäische Röntgengesellschaft, Dt. Röntgengesellschaft und der Bayerischen Röntgengesellschaft. , Persönliche Beziehung: keine	
Dr. Tsibualk, Irina	Nein	Nein	Pharma Mar S. A.	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein
Prof. Dr. med. Ulrich, Uwe Andreas	keine	Stiftung Endometrioseforschung	Nein	Nein	1. SHAPE 2. ECLAT 3. Registerstudie Endometriose-assoziierte Malignome	entfällt	Mitglied: entfällt, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Endometriose, Klinische Tätigkeit: Gynäkologische Onkologie, Endometriose, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Inhaber der Weiterbildungsermächtigung Gynäkologie und Geburtshilfe und Gynäkologische Onkologie der Ärztekammer Berlin, Persönliche Beziehung: nein	Kein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Vogl, Thomas J.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein
Prof. Dr. med. Vordermark, Dirk	Nein	Fa. Boehringer , Fa. Bristol Myers Squibb , Fa. Chugai , Fa. Merck, Fa. Roche	Fa. Roche, Fa. Astra Zeneca, Fa. Merck, Fa. Lilly, Fa. Ferring, Fa. Takeda	Nein	Fa. Merck, Fa. Pfizer, Fa. Astra Zeneca	Nein	Mitglied: Aktuelle Funktionen Mandatsträger der DEGRO/ARO oder Fachexperte in Leitliniengruppen (DKG / AWMF): - Malignes Melanom (S3) - Zervixkarzinom (S3) - Endometriumkarzinom (S3) - Psychoonkologie (S3) - Dermatooonkologie (mehrere S2 / S3) - Schilddrüsenkarzinom (S2) - Uterussarkom (S2) - Lungenkarzinom (S3) Vertreter der DEGRO/ARO in Zertifizierungskommissionen für Organzentren der Deutschen Krebsgesellschaft (Gyn. Krebszentren, Hauttumorzentren, Lungenkrebszentren) Vorsitzender der Fach- und Prüfungskommission Strahlentherapie der Landesärztekammer Sachsen-Anhalt Vorsitzender der Ärztlichen Stelle nach §83 Strahlenschutzverordnung (Strahlentherapie) der	Kein

Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrag-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Ärztekammer Sachsen-Anhalt Stellv. Vorsitzender der Sachsen-Anhaltischen Krebsgesellschaft Mitglied des Aufsichtsrats des Universitätsklinikums Regensburg Aktuelle Mitgliedschaften in Fachgesellschaften: Fellow der European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDST) Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO) der DKG Organkommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie (AGO) der DKG Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) der DKG Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA) der DKG Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO) der GPOH , Wissenschaftliche Tätigkeit:	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Klinische Strahlentherapie und experimentelle Strahlenbiologie sämtlicher malignen Tumore , Klinische Tätigkeit: Strahlentherapie malignen Tumore	
Prof. Dr. Wallwiener , Markus	Novartis Roche Lilly AstraZeneca	Novartis Roche Lilly KarlStorz Plantec	Novartis Lilly KarlStorz Plantec	Keine	Plantec, Roche, Novartis, Palleos, AstraZeneca	Nein	Mitglied: AGO DGGG DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Klinische Tätigkeit: Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Onkologie DAGG AGO AGE, Persönliche Beziehung: Nein	Keine

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Klassifikation, Stadieneinteilung

Konsensbasiertes Statement 1.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Uterine Sarkome (homolog) sind eine heterogene Gruppe seltener Malignome (1.5-3/100.000) der Uterusmuskulatur, des endometrialen Stromas oder des uterinen Bindegewebes.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Terminologie und der morphologischen Diagnostik uteriner Sarkome soll die jeweils gültige Auflage der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt werden.

Literatur: [1, 2]

Konsensbasierte Empfehlung 1.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der postoperativen Stadieneinteilung uteriner Sarkome soll die jeweils gültige pTNM-Klassifikation zugrunde gelegt werden.

Uterine Sarkome machen ca. 3 % aller Malignome des Uterus aus. Die Inzidenz liegt bei ca. 1.5 (Kaukasier) bis 3 (Afro-Amerikaner) Neuerkrankungen / 100.000 weibliche Einwohner / Jahr [3].

In der WHO-Klassifikation sind folgende Entitäten als maligne mesenchymale Tumoren bzw. maligne gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren aufgeführt [2, 4-6]:

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

Die Diagnostik und Therapie anderer, extrem selten im Uterus vorkommender Sarkome (z.B. heterolog: Rhabdomyosarkome, Liposarkome) soll unter Berücksichtigung der WHO-Klassifikation von Weichteilsarkomen erfolgen [5-7].

Unter Ausschluss der extrem seltenen uterinen Entitäten (PECome, Rhabdomyosarkom des Erwachsenenalters, Angiosarkom, Osteosarkom, Chondrosarkom, Liposarkom, Myxofibrosarkom, alveoläres Weichteilsarkom und epitheloides Sarkom), bezieht sich diese Leitlinie auf die häufigeren Entitäten (LMS, LG-ESS, HG-ESS und UUS bzw. AS, einschließlich Rhabdomyosarkome des Uterus bei Kindern und Jugendlichen).

Die in früheren Klassifikationen gleichfalls als uterine Sarkome bezeichneten Karzinosarkome (auch als Maligne Müllersche Mischtumoren bezeichnet) werden nicht mehr den Uterussarkomen, sondern den Karzinomen des Uterus zugerechnet [8, 9]. Die Karzinosarkome werden im Rahmen der S3-Leitlinie „032-034OL Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom“ abgehandelt [10].

Unter den uterinen Sarkomen sind die Leiomyosarkome mit 60 bis 70% bzw. 1 bis 2% aller uterinen Malignome am häufigsten, gefolgt von den Low-grade ESS und den High-grade ESS bzw. den undifferenzierten uterinen Sarkomen mit jeweils ca. 10% der uterinen Sarkome. Noch seltenere Entitäten sind schließlich Adenosarkome und heterologe Sarkome (Fibrosarkome, Liposarkome, Chondrosarkome, Osteosarkome, etc.) [11]. Das mittlere Erkrankungsalter der uterinen Sarkome liegt je nach Tumortyp zwischen 50 und 70 Jahren.

Als ein Risikofaktor für uterine Sarkome wurde die Einnahme von Tamoxifen identifiziert. Bei Frauen afrikanischer Abstammung die Inzidenz uteriner Sarkome um das 2- bis 3-fache höher als bei Asiatinnen oder Frauen europäischer Abstammung.

Der Stadieneinteilung uteriner Sarkome soll gemäß der jeweils gültigen pTNM-Klassifikation erfolgen. Die Angabe des FIGO-Stadiums ist optional (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12).

Tabelle 11: FIGO- und TNM-Stadien der Leiomyosarkome und endometrialen Stromasarkome* des Uterus [12, 13]

FIGO	TNM	Definition
I	T1	Tumor begrenzt auf den Uterus
IA	T1a	<= 5 cm in größter Ausdehnung
IB	T1b	> 5 cm in größter Ausdehnung
II	T2	Tumor breitet sich jenseits des Uterus innerhalb des Beckens aus
IIA	T2a	Tumor involviert die Adnexe
IIB	T2b	Tumor involviert andere Strukturen des Beckens mit/ohne die Adnexe
III	T3	Tumor infiltriert Strukturen des Abdomens
IIIA	T3a	Eine Lokalisation
IIIB	T3b	Mehr als eine Lokalisation
IIIC	N1	Metastase(n) in regionären Lymphknoten
IVA	T4	Tumor infiltriert Blase und/oder Rektumschleimhaut
IVB	M1	Fernmetastasen

Hinweis: regionäre Lymphknoten können die pelvinen und/oder die paraaortalen Lymphknoten sein, eine Infiltration der Blase und/oder Rektum sind für das Stadium IVA bzw. T4 nicht ausreichend, es muss auch die Schleimhaut befallen sein.

*Simultane Tumoren des Corpus uteri und von Ovar/Becken in Begleitung einer Endometriose von Ovar/Becken sollen als unabhängige Primärtumoren klassifiziert werden

Tabelle 12: FIGO-/TNM-Stadien der Adenosarkome* des Uterus [12, 13]

FIGO	TNM	Definition
I	T1	Tumor begrenzt auf den Uterus
IA	T1a	Tumor begrenzt auf das Endometrium/die Endozervix
IB	T1b	Tumor infiltriert weniger als die Hälfte des Endometriums
IC	T1c	Tumor infiltriert die Hälfte des Endometriums oder mehr
II	T2	Tumor breitet sich jenseits des Uterus aber innerhalb des Beckens aus
IIA	T2a	Tumor involviert die Adnexe
IIB	T2b	Tumor involviert andere Strukturen des Beckens mit/ohne die Adnexe
III	T3	Tumor involviert Strukturen des Abdomens
IIIA	T3a	Eine Lokalisation
IIIB	T3b	Mehr als eine Lokalisation
IIIC	N1	Metastase(n) in regionären Lymphknoten
IVA	T4	Tumor infiltriert Blase und/oder Rektumschleimhaut
IVB	M1	Fernmetastasen

Hinweis: regionäre Lymphknoten können die pelvinen und/oder die paraaortalen Lymphknoten sein, eine Infiltration der Blase und/oder Rektum sind für das Stadium IVA bzw. T4 nicht ausreichend, es muss auch die Schleimhaut befallen sein.

*Simultane Tumoren des Corpus uteri und von Ovar/Becken in Begleitung einer Endometriose von Ovar/Becken sollen als unabhängige Primärtumoren klassifiziert werden

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

1.2.1 Symptomatik

Konsensbasiertes Statement 1.S2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es gibt keine spezifischen Symptome für uterine Sarkome.	

Ungefähr 2/3 der Uterussarkome weisen eine pathologische vaginale Blutung auf [14]. Im Gegensatz zu Karzinomen sind jedoch die Hysteroskopie und Abrasio nicht immer diagnostisch wegweisend. So kann das Ergebnis bei mesenchymalen Tumoren des Uterus nicht selten falsch negativ sein, d.h. letztere bleiben häufig zunächst unentdeckt, wenn sich bei Blutungsstörungen unter Einschluss einer Postmenopausenblutung die Indikation zur histologischen Abklärung ergibt. Das gilt insbesondere für Leiomyosarkome [15, 16]; für alle anderen Sarkome des Uterus ist die Datenlage als unzureichend einzuschätzen.

Aufgrund der fehlenden spezifischen Symptomatik wird in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose erst als Zufallsbefund am Hysterektomie-oder „Myom“-Präparat gestellt. Gelegentlich wird die Diagnose aber auch erst in fortgeschrittenen Stadien infolge einer sekundären Begleitsymptomatik evident (z.B. Schmerzen bei Harnstau und/oder Ileus, Dyspnoe bei pulmonaler Metastasierung).

Als suspekt gilt ganz allgemein der „schnell wachsende Uterus“ bzw. ein schnell wachsendes „Leiomyom“ insbesondere in der Postmenopause. Dieses Kriterium ist in der Literatur mehrfach beschrieben [16-19]. Die Problematik besteht generell jedoch darin, dass weder eine valide Definition für ein sogenanntes „schnelles Wachstum“ vorliegt, noch dazugehörige Daten publiziert sind, welche eine klinisch relevante Bewertung dieses Parameters bzgl. der Differenzierung zwischen Myom und Sarkom erlauben.

Bei klinischem Verdacht auf ein uterines Malignom sind morcellierende Verfahren – selbst nach unauffälliger Abrasio – kontraindiziert, da diese die Prognose möglicherweise verschlechtern können [20]. In jedem Falle soll bei geplantem Morcellement auch bei klinisch nicht suspekt erscheinendem Tumor die Patientin über dieses Risiko aufgeklärt und alternative Verfahren angeboten werden.

1.2.2 Bildgebung

Konsensbasierte Empfehlung 1.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Sonographie liefert zwar unspezifische Hinweise auf das Vorliegen eines Sarkoms, kann dies allerdings weder verifizieren oder ausschließen.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei V.a. Sarkom soll aufgrund der höchsten Diagnosesicherheit eine pelvine MRT durchgeführt werden. Eine pelvine CT sollte weder zur Diagnose noch zum Ausschluss eines Sarkoms primär eingesetzt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Es existieren für kein bildgebendes Verfahren (Sonographie, CT, MRT, PET-CT) spezifische bzw. eindeutig verlässliche Kriterien für Sarkome [21]. Da die vaginale Sonographie die gynäkologische Untersuchung auffälliger Uteri typischerweise flankiert, steht diese im Mittelpunkt der Diagnostik. Als sonographisch suspekt gelten eine intratumorale Inhomogenität mit echoreichen Bezirken bis hin zu echoarmen bzw. -freien Abschnitten (Nekrosezonen) mit z.T. irregulären Grenzen zwischen den einzelnen Bezirken, ein nicht mehr abgrenzbares Endometrium und ein intratumoraler Doppler-Score von 3-4 (moderater oder ausgeprägter Blutfluss) in der Dopplersonographie [22]. Ob der zusätzliche Einsatz einer

Farbdopplersonographie eine bessere Differenzierung zwischen Myom und Sarkom ermöglicht, ist unklar.

Bei bereits histologisch gesicherter Diagnose oder bei dringendem klinischem Verdacht auf ein Sarkom umfasst die Bildgebung zunächst die Evaluation der Topographie des Tumors im Uterus mit Beurteilung der Invasionstiefe bzw. der Wandbegrenzung: dazu gehören weiterhin die Erfassung der Infiltration benachbarter Organe, des Lymphknotenstatus und die Erfassung extrauteriner Tumorabsiedlungen. Auch für die MRT wurden hinweisende Veränderungen beschrieben, die z.T. mit den Befunden der Sonographie korrelieren.

Suspekt auf das Vorliegen eines LMS wurden folgende Charakteristika in der MRT beschrieben: zur Umgebung bizarre oder unscharfe oder lobulierte Grenzen des Tumors, Nachweis von Einblutungen in nativen T1-gewichteten Sequenzen, heterogene signalangehobene Binnenstruktur neben niedrig intensen „T2 dark areas“ in T2-gewichteten Sequenzen, Nekrosezonen in den kontrastmittel-unterstützten Sequenzen sowie eine ausgeprägte Diffusionsrestriktion [23]. In retrospektiven Kohortenstudien konnte für die Kombination dieser Charakteristika eine hohe Sensitivität (95-100%) und Spezifität (97%-100%) in der Detektion von Leiomyosarkomen gezeigt werden [23, 24]. Insgesamt kann somit durch eine pelvine MRT insbesondere in Kombination mit suspekten klinischen Befunden eine moderate Diagnosesicherheit erreicht werden. Für endometriale Stromasarkome und das Adenosarkom existieren hiervon teils abweichende Bildcharakteristika; ein Bezug zum Endometrium ist hier ein zusätzlich notwendiges bildgebendes Kriterium [25]. Das gilt nicht für das LGESS, das bekanntermaßen primär innerhalb des Myometriums entsteht.

Ein abdominelles CT ist zur Einschätzung des Primarius nicht geeignet, wird aber v. a. zum Staging bzw. zur Erfassung einer Metastasierung empfohlen.

In diesem Zusammenhang sollte bei nachgewiesenem Sarkom auch immer ein CT des Thorax als Grundlage für das aktuelle Management und ggf. als Ausgangsbefund für die Nachsorge durchgeführt werden.

Die Rolle der Positronenemissionstomographie (FDG-PET) zur Tumorcharakterisierung sowie im Staging und Management bei uterinen Sarkomen ist unklar [26, 27].

1.2.3 Allgemeine Pathologie

1.2.3.1 Abradate und diagnostische Biopsien

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

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

Im Befundbericht soll zudem eine Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion wenn vorhanden erwähnt werden [2, 28-30].

1.2.3.2 Präparate nach Hysterektomie bzw. operativer Therapie uteriner Sarkome

Konsensbasierte Empfehlung 1.E6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die morphologische Aufarbeitung soll so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können.	
<ul style="list-style-type: none"> ➔ histologischer Tumortyp nach WHO ➔ bei ESS Unterteilung in low grade und high grade ➔ Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V- Status) ➔ Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status) ➔ Staging (pTNM) 	

- ➔ Invasionstiefe in das Myometrium bzw. (endo-) zervikale Stroma
 - ➔ dreidimensionale Tumorgöße in cm
 - ➔ metrische Angabe des minimalen Abstandes des Sarkoms zu den jeweils relevanten Resektionsrändern
 - ➔ R-Klassifikation (UICC)
 - ➔ Estrogen- und Progesteronrezeptorexpression
- Literatur: [2, 28-30]

Die Ermittlung der Mitosezahl in 10 HPF ist sowohl beim LMS, als auch EES Bestandteil der mikroskopischen Evaluierung und sollte im Befundbericht vermerkt werden [5].

Konsensbasierte Empfehlung 1.E7	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Da uterine Sarkome eine ausgeprägte intratumorale Heterogenität aufweisen können, sollen alle Tumoren $\leq 2\text{cm}$ maximaler Ausdehnung vollständig aufgearbeitet werden. Bei Tumoren $>2\text{cm}$ soll die Einbettung eines Paraffinblocks pro Zentimeter größter Tumorausdehnung erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei unklarem Befunden oder Subtyp bzw. unsicherer Dignität soll eine konsiliarpathologische Untersuchung angefordert werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 1.E9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Alle Patientinnen mit der Diagnose eines uterinen Sarkoms sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	

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

Im histologischen Befund soll zur Größe und Beschaffenheit des Präparates (ggf. direkte Tumorverletzung, aufgerissenes Präparat, Perforation, Morcellement) mit dezidierter Angabe der resezierten Strukturen Stellung genommen werden [2, 29, 30]. Insbesondere bei morcellierten/in mehreren Teilstücken übersandten Uteri sollte besonders auf auffällige makroskopische Befunde (z.B. Diskolorationen, Hämorrhagien, Einblutungen, ggf. unscharfe Begrenzung von Herdbefunden) geachtet werden und eine Gewebeentnahme erfolgen [31, 32].

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

1.3 Genetische Prädisposition

Konsensbasierte Empfehlung 1.E10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Sind die Voraussetzungen für eine Keimbahnanalyse im TP53-Gen erfüllt, soll eine genetische Beratung mit nachfolgender Analyse zum Ausschluss eines erblichen TP53-assoziierten Tumorsyndroms angeboten werden.	

Der überwiegende Teil der Sarkome tritt sporadisch auf. Dennoch kann die Diagnose eines uterinen Sarkoms im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter auf ein erbliches Tumorsyndrom, wie zum Beispiel das Li-Fraumeni Syndrom (LFS) bzw. das TP53-assoziierte Tumorsyndrom, hinweisen [33, 34].

Voraussetzung für TP53-Genanalyse

- ➔ Patientin aus einer Familie mit bekannter (wahrscheinlich) pathogener TP53-Keimbahnvariante (pV gTP53)
- ➔ Chomprekriterien [35, 36]:
 - Person mit einem Tumor des LFS Spektrums^a < 46. LJ und mindestens einem erst- oder zweitgradig Verwandten mit einem dieser Tumoren < 56. LJ (außer Mammakarzinom, falls der Indexpatient bereits an einem Mammakarzinom erkrankt ist) oder mit Mehrfacherkrankungen unabhängig vom Alter
 - Mehrfacherkrankungen einer Person (außer mehrfaches Mammakarzinom), mit zwei zum LFS Spektrum gehörenden mit Ersterkrankung < 46. LJ
 - Person mit einem Nebennierenrindenzarzinom oder Plexus Choroideus-Karzinom oder Rhabdomyosarkom (RMS) vom embryonalen anaplastischen Subtyp, unabhängig vom Erkrankungsalter und von der weiteren Familienanamnese
 - Person mit Mammakarzinom vor dem 31. LJ

^aLFS Spektrum: Weichteilsarkom, Osteosarkom, ZNS Tumor, Mammakarzinom, Nebennierenrindenzarzinom

Bei Rhabdomyosarkomen der Zervix und des Uterus sollte daneben in erster Linie das Vorliegen eines DICER1 Syndroms ausgeschlossen werden [37, 38].

Weitere erbliche Syndrome mit Ausbildung von in erster Linie nicht-uterinen Sarkomen sind die Neurofibromatose Typ 1 [39] (Nervenscheidentumoren, Gliome, RMS) und eine Unterform der Familiären Adenomatösen Polyposis des Darmes (FAP), dem Gardner-Syndrom [40], mit Entstehung von Desmoid-Tumoren.

Es handelt sich dabei um ein Tumordispositionssyndrom, das gehäuft zu frühkindlichen pleuropulmonalen Blastomen führt, aber auch mit anderen zystischen Malignomen, wie Sertoli-Leydig-Zelltumoren, Gynandroblastomen und embryonalen Sarkomen der Zervix und anderer Körperstellen etc. assoziiert wird [41].

Die genannten Tumorsyndrome LFS und DICER1 sind mit unterschiedlicher Penetranz autosomal-dominant erblich.

Wie häufig uterine Sarkome im Rahmen des LFS auftreten, ist bislang nicht untersucht. Osteosarkome stellen die größte Subgruppe aller Sarkome beim LFS dar. Rhabdomyosarkome werden bei Kindern mit pV g*TP53* ebenfalls häufig festgestellt und können sich an Uterus und Zervix manifestieren. Etwa 22% aller Sarkome von Anlageträgern bis zum 19. LJ sind Rhabdomyosarkome [33] (siehe Kapitel 6, Seite 76).

Der Ausschluss des Vorliegens einer pV g*TP53* wird bei anaplastischen Tumoren oder Erstdiagnose unter einem Alter von 3 Jahren im Hinblick auf ein dann bestehendes erhöhtes Risiko für therapiebedingte Folge-Tumoren empfohlen [42, 43]. Der Ausschluss des Vorliegens einer pathogenen DICER1 Keimbahnvariante wird bei Vorliegen einer *DICER1* Hotspot Mutation im Exon 24/25 in Tumorgewebe empfohlen. Anlageträgerinnen sollten in ein prospektives Register (z.B. KPS, www.krebs-praedisposition.de/register oder ein Register der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH) eingebracht werden.

Leiomyosarkome treten beim LFS in der Regel erst nach dem 20. LJ (44.2 ± 14.0 Jahre) auf und haben einen Anteil von 7.6% an allen detektierten Sarkomen von Trägerinnen einer pVg *TP53* [33]. Molekulargenetische Untersuchungen von Tumorgewebe legen aufgrund des häufigen Auftretens somatischer *TP53*-Mutationen durchaus einen Stellenwert uteriner Leiomyosarkome für das LFS nahe [44]. Aufgrund ihres seltenen Auftretens sind molekulargenetische Analysen mit Angaben zur Häufigkeit von pV g*TP53* bei Vorliegen eines uterinen Leiomyosarkoms nicht verfügbar.

Mit Feststellung eines erblichen Tumorsyndroms können gesunde und bereits erkrankte Anlageträgerinnen und Anlageträger eine intensiviertere Früherkennung bzw. Nachsorge wahrnehmen. Für das LFS konnte bei Durchführung eines intensivierten

Früherkennungsprogramms bereits eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von Trägerinnen und Trägern der Prädisposition gezeigt werden [45].

1.4 Potentiell therapierelevante molekular-pathologische und somatische Veränderungen

Die morphologische und immunhistochemische Heterogenität uteriner Sarkome wird durch genomische Untersuchungen noch komplexer, da molekulare „Driver“ Alterationen, wie Mutationen, oder neue Fusionstranskripte identifiziert werden können [44]. Interessant sind diese Veränderungen nicht nur aus diagnostischer/ prognostischer Sicht. Manche der nachgewiesenen molekularen Veränderungen können auch als therapierelevante Ziele genutzt werden. In einer Genom- (DNA) und Fusions-(RNA) Analyse von 107 uterinen Sarkomen aus dem MSKCC, konnte bei 48 Patientinnen (45%) eine potenziell zielgerichtete Therapieoption identifiziert werden. Diese umfassten ALK-Fusionen, BRCA2-, ESR1- und aktivierende BRAF- Mutationen und MSI [46].

Eine andere Analyse an 48 uterinen Leiomyosarkomen (uLMS) ergab eine homologe Rekombinationsdefizienz (HRD), bzw. MSI high bei 25% der Tumoren [47], wobei neuere Daten von größeren Kohorten MSI high/ MMRd in 1-2% der Fälle beschreiben [48, 49]. Aufgrund der Seltenheit uteriner Sarkome, der zusätzlichen relativen Seltenheit potenziell möglicherweise therapierelevanter genomischer Veränderungen, und einem möglicherweise vorliegendem Publikations-bias erfolgreich durchgeführter Therapien, sind die beschriebenen Daten von eingeschränkter Evidenz. Von den oben angegebenen 48 Patientinnen aus dem MSKCC wurden 8 mit zielgerichteten Medikamenten behandelt, wobei bei 2 Patientinnen ein Ansprechen, bei einer Patientin ein längeres „stable disease“ und bei 5 Patientinnen ein Progress beschrieben wurde [46].

Der Nachweis von MSI high/ MMRd ist auch bei Sarkomen häufig mit einem erhöhten (>10 Mutationen/Mb) „Tumor-Mutational-Burden“ (TMB) assoziiert [48]. Sowohl MSI high/ MMRd, als auch ein erhöhter TMB sind prädiktiv für ein Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren. Die Pembrolizumab mono Behandlung ist von der FDA zur Behandlung von Patienten mit TMB high bei rezidivierten oder metastasierten Tumoren zugelassen, für die keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Allerdings gibt es nur sehr wenige Daten zu Therapieergebnissen, wobei in einer Arbeit drei Patienten (MSI high) mit Pembrolizumab behandelt wurden und bei einem Patienten, als bestes Ansprechen, eine stabile Erkrankungssituation beschrieben wurde [48]. In einer Phase II Studie wurden 12 Patientinnen

mit uLMS mit Nivolumab behandelt, wobei -ohne dezidierte Analyse zu MSI/MMR- kein Ansprechen berichtet wurde [50, 51].

Der PI3K/mTOR/AKT pathway ist bei uLMS durch verschiedene Mechanismen, z.B. PTEN Deletionen, Amplifikationen von mTOR oder AKT aktiviert und findet sich bei bis zu 32% der uLMS [7, 47]. Allerdings konnte mit der Inhibition von mTORC1/2 durch Sapanisertib in einer Phase II Studie von Patienten mit LMS- ohne Identifikation von „mTOR-pathway“ spezifischen Veränderungen-nur eine Ansprechrate von 3% nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wird gerade bei dem sehr seltenen PECom, welche häufig TSC2 Mutationen aufweisen, in verschiedenen retrospektiven Analysen von erfolgreichen Therapien mit den mTOR-Inhibitoren Sirolimus, Everolimus und Temsirolimus berichtet [52]. In einer prospektiven Phase II Studie wurden 34 Patienten mit PECom mit nab-Sirolimus behandelt. Bei 31 auswertbaren Patienten zeigte sich eine Ansprechrate von 39% (1CR, 11PR) und bei 52% eine stabile Erkrankungssituation, wobei die mediane Ansprechzeit, nach einem follow-up von 2,5 Jahren, noch nicht erreicht war. Bei 25 Patienten wurde eine tumorgenomische Analyse durchgeführt, wobei 8/9 Patienten mit TSC2 Mutation ein Ansprechen zeigte, im Vergleich zu einem Ansprechen von 2/16 bei Patienten ohne TSC2 Mutation [9, 53].

CDK4 Amplifikationen können bei bis zu 30% von LMS nachgewiesen werden [54]. In einer Phase II Studie wurden 96 Patienten mit fortgeschrittenen, oder metastasierten Sarkomen auf CDK4/CDKN2A Expression hin untersucht und es fanden sich bei 28 (29%) auffällige Befunde. Diese Patienten erhielten den CDK4/6 Inhibitor Palbociclib und es zeigte sich bei 13 von 21 auswertbaren Patienten als bestes Ansprechen eine stabile Erkrankungssituation, mit einem 6-Monats PFS von 29% [55].

In einer Untersuchung von 170 Patienten mit verschiedenen LMS wurde bei 10% der uLMS eine BRCA2 Mutation nachgewiesen [56]. In einer weiteren Studie wurden 58 uLMS auf eine HRD untersucht. Dabei zeigte sich bei 5 Patientinnen (9%) eine entsprechende Veränderung. Diese Patientinnen wurden mit einem PARPi behandelt. Bei 2 von 3 Patientinnen mit ausreichendem follow-up zeigte sich ein Ansprechen [57]. Einer der wenigen Phase II Studien bei uLMS untersuchte die Behandlung mit Temozolomid und Olaparib bei Patientinnen nach Progress auf mindestens 1 Linie Chemotherapie, wobei 50% der Tumoren eine HRD aufwies. Von den 22 auswertbaren Patientinnen zeigten 6 (27%) ein Ansprechen mit einem medianen PFS von 6,9 Monaten [58].

Die Tropomyosin-Rezeptor Kinase (Trk) Familie besteht aus 3 transmembran Rezeptoren (TrkA, TrkB, and TrkC) und ist durch die Gene „Neurotrophic tyrosine receptor kinase“ (NTRK) NTRK1,

NTRK2 und NTRK3 codiert [59]. Tumoragnostische Therapiestudien der Phase I-II mit Larotrectinib, in welche Patienten mit metastasierten Tumoren, bei welchen NTRK-Fusionen nachgewiesen wurden, eingeschlossen werden konnten, führte zu Ansprechraten von 75% [60]. Auch Entrectinib, ebenso aktiv gegen NTRK-Fusionen, aber auch Mutationen in ROS1 und ALK, haben auch hohe Effektivität bewiesen [61].

Bei gynäkologischen Sarkomen liegt die Prävalenz von NTRK-Fusionen <5%. Bei anderen Tumoren wurde gezeigt, dass NTRK-Fusionen praktisch ausschließlich bei Tumoren vorhanden sind, die entweder keine anderen „Driver“ Mutationen (z.B. KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, EGFR, ALK, RET, ROS1, KIT, PDGFRA), oder eine MLH1-Methylierung aufweisen [62]. Der Nachweis von NTRK kann sowohl immunhistochemisch erfolgen (pan-TRK Antikörper), über eine RNA-/DNA NGS, PCR oder „fluorescence in situ hybridization“ (FISH). Bei dem immunhistochemischen Nachweis eines NTRK-Ausfalls, sollte gerade bei gynäkologischen Tumoren eine molekular-pathologische Fusionsanalyse ergänzt werden, da die Spezifität bei Leiomyosarkomen und high-grade endometrialen Stromasarkomen eingeschränkt ist [63].

2 Uterine Leiomyosarkome

2.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

In Europa wird mit ca. 0,4 Fällen/100 000 Frauen/Jahr in allen Altersgruppen die höchste Inzidenz zwischen dem 45. und 59. Lebensjahr beobachtet [64]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren [65].

Klinisch können Blutungsstörungen (z.B. Zwischen- bzw. Zusatzblutungen, Postmenopausenblutungen) und je nach Größe des Befundes Drückerscheinungen in der Scheide und im Abdomen angegeben werden. Hypermenorrhoen werden allerdings auch bei Leiomyomen signifikant häufiger beobachtet. Nicht selten wird auch ein sogenanntes schnelles Wachstum angegeben. Auch wenn es signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens dieser Symptome/Befunde zwischen LMS und einfachen Leiomyomen gibt (Köhler G et al, 2019) sind diese als Einzelbefunde zur konkreten Diskriminierung nicht geeignet. Eine Abrasio und/oder Endometriumbiopsie z.B. bei Postmenopauseblutung ist in ca. 50% der Fälle falsch-negativ und gestattet somit nicht den sicheren Ausschluss eines Sarkoms [16].

Die Problematik der problematischen Differenzierung zwischen einem LMS und einem benignen Leiomyom mittels bildgebender Verfahren wurde bereits erwähnt [21].

2.2 Histopathologische Diagnose

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

Die Schnittfläche ist typischerweise grau-weiß, weich, fischfleischartig und zumeist mit Nekrosen (gelblich-grüne Schnittfläche) bzw. Einblutungen und zum Teil mit unscharfer Randbegrenzung assoziiert. Myxoide LMS weisen typischerweise eine myxoid-zystische Schnittfläche auf [66].

Histologisch werden in der WHO-Klassifikation das konventionelle (spindelzellige) LMS sowie eine epitheloide und myxoide Variante aufgeführt [2, 5].

Das konventionelle LMS stellt eine Proliferation unterschiedlich polymorpher glatter Muskelzellen dar. Mehrkernige Tumorzellen sind nur in ca. 50% der Fälle nachweisbar [67-70]. Die Zahl der Mitosen ist sehr variabel, jedoch meist hoch (zumeist >15 Mitosen/ 10 HPF [71]).

Zur Bestimmung der Mitosezahl uteriner Sarkome wird eine Auszählung aller Mitosen in zehn hochauflösenden Mikroskopfeldern (high-power fields; HPF) zugrunde gelegt. In Analogie zur

WHO-Klassifikation Mammakarzinom wird ein HPF als ein Blickfeld im Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung definiert [72-74]. In der aktuellen WHO-Klassifikation wird vorgeschlagen die Zahl der Mitosen pro mm² zu bestimmen [5]. Da zahlreiche prä-analytische und färbetechnische Faktoren die Zahl der Mitoserate beeinflussen können [74], soll die Mitosezahl an suffizient gefärbten HE-Schnitten mit einer Schnittdicke von 4-5µm von ausreichend fixierten und entwässerten Paraffinblöcken bestimmt werden. Das Auszählen der Mitosen soll in zellreichen Abschnitten in den am stärksten mitoseaktiven Arealen unter Berücksichtigung lediglich definitiver Mitosen erfolgen [74]. Ebenso wie beim Mammakarzinom und bei den Weichteilsarkomen soll die Mitosezahl an repräsentativem Gewebe bestimmt werden [72, 74, 75].

Der Ki-67-labeling Index ist zwar von prognostischer Bedeutung, spielt aber bei uterinen LMS keine diagnostische Rolle, kann jedoch zur Identifikation von sog. hot spots für die Auszählung von Mitosen in Einzelfällen genutzt werden. Tumorzellnekrosen treten in etwa einem Drittel aller LMS auf. Tumorzellnekrosen sind durch einen abrupten Übergang zwischen vitalem und nekrotischem Tumorgewebe charakterisiert [5, 67, 76, 77]. Innerhalb der Nekroseareale können sich mehr oder weniger gut erhaltene Tumorzellen finden. Gelegentlich finden sich auch noch vitale Tumorzellen (manschettenartig) um Blutgefäße herum. Von den Tumorzellnekrosen sind infarktartige Nekrosen, wie sie oft in Leiomyomen vorkommen [67, 69, 70], abzugrenzen.

Eine Gestagen-Therapie kann in Leiomyomen Nekrosen hervorrufen, die mit Tumornekrosen verwechselt werden können [78]. Ebenso können Gestagene ausgeprägte lymphozytäre Infiltrate induzieren, die einem Lymphom ähnlich sehen [79]. Die Differenzialdiagnose zwischen infarktartigen Nekrosen und Tumorzellnekrosen kann auch unter erfahrenen Pathologen problematisch sein [80], so daß in Zweifelsfällen eine Zweitmeinung eingeholt werden soll.

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

Ein Grading von uterinen LMS ist in der WHO-Klassifikation nicht vorgesehen [2]. Im Rahmen der Besprechung uteriner LMS im interdisziplinären Tumorboard und der Tumordokumentation wird teilweise nach einem Grading verlangt. Hier favorisiert die WHO-Klassifikation für die extrauterinen Weichteilsarkome das Gradingssystem der Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, das sog. FNCLCC-Grading-System [Antonescu et al. 2019], welches in diesem Rahmen auch von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) empfohlen wird. Das FNCLCC-Grading-System lässt sich jedoch nicht ohne weiteres auf das uterine LMS und andere seltene Sarkome des Uterus übertragen. Wird das FNCLCC-Grading-System von den jeweiligen Therapeuten gefordert, kann es im Befundbericht mit dem Hinweis angegeben werden, dass bisher keine prädiktiven bzw. prognostischen Studien bei uterinen Sarkomen vorliegen.

Die diagnostischen Kriterien sind, entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation in Tabelle 13 zusammengefasst [2, 68, 81].

Tabelle 13: Essentielle Diagnosekriterien uteriner Leiomyosarkome [5, 82]**Konventionelles (spindelzelliges) LMS**

mind. 2 Kriterien müssen erfüllt sein

- Moderate bis hochgradige zelluläre Atypien (2+/3+ nukleäre Atypien)
- Nachweis von Tumorzellnekrosen
- >4 Mitosen/mm² (entsprechend >10 Mitosen/10 HPF)

Epitheloides LMS

mind. 1 Kriterium muss erfüllt sein

- Moderate bis hochgradige zelluläre Atypien (2+/3+ nukleäre Atypien)
- Nachweis von Tumorzellnekrosen
- >1.6 Mitosen/mm² (entsprechend >4 Mitose/10 HPF)

Myxoides LMS

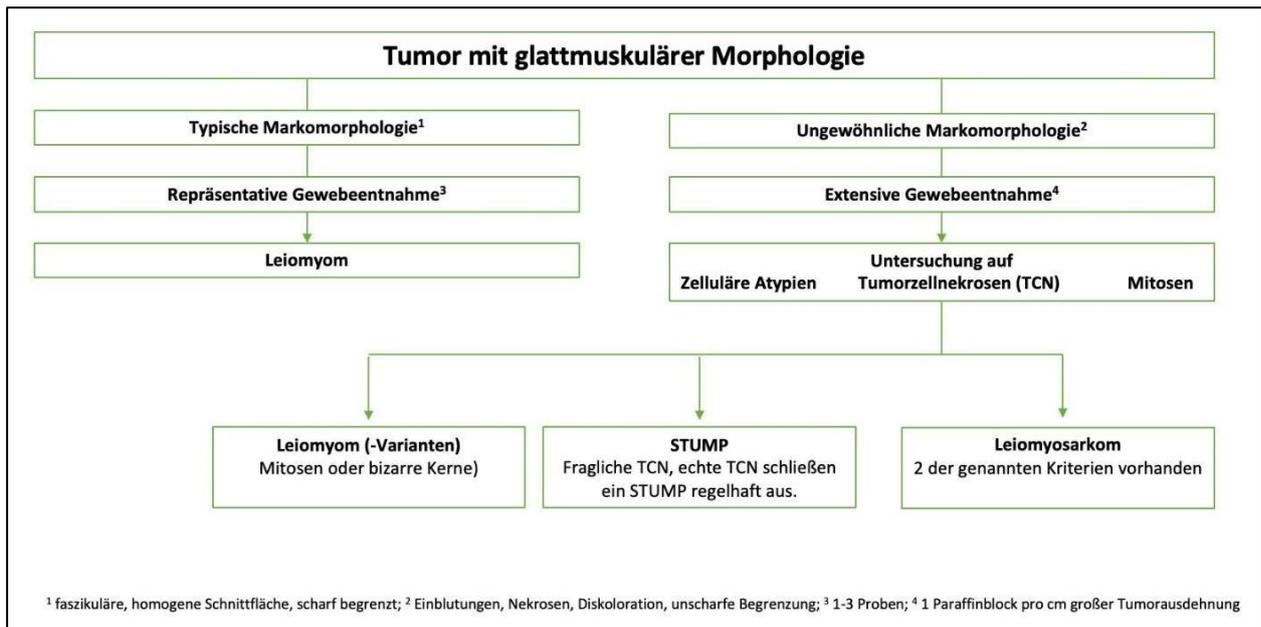
mind. 1 Kriterium muss erfüllt sein

- Moderate bis hochgradige zelluläre Atypien (2+/3+ nukleäre Atypien)
- Nachweis von Tumorzellnekrosen
- >0.4 Mitosen/mm² (entsprechend >1 Mitose/10 HPF)
- Infiltrative Tumorgrenzen bzw. irreguläre Ränder der Läsion

Die Diagnose eines glattmuskulären Tumors mit unsicherem malignem Potential (STUMP: smooth muscle tumor of uncertain malignant potential [5, 77] sollte nur in Ausnahmefällen gestellt werden, bei denen es nicht gelingt, eine sichere Unterscheidung zwischen einem (klassischen) LMS und einem Leiomyom zu treffen [11, 68, 69]. Beim Nachweis von p53 und p16 in einem STUMP wurde über aggressivere Verläufe berichtet [83] (siehe auch Abschnitt Immunhistochemie).

Ungeachtet der Berücksichtigung aller morphologischen Kriterien auch nach Einbettung von zusätzlichem Tumorgewebe kann bei einem Teil der glattmuskulären Tumoren eine definitive morphologische Klassifizierung dennoch nicht möglich sein [84]. Ein diagnostischer Algorithmus glattmuskulärer Tumoren mit spindelzelliger Morphologie ist in Abbildung 3 [67-70, 77, 85] zusammengefasst.

Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus glattmuskulärer Tumoren des Uterus mit spindelzelliger Morphologie



Epitheloide LMS sind definiert als glattmuskuläre Tumoren mit einer Proliferation runder und/oder polygonaler glattmuskulärer Zellen mit eosinophilem oder klarem Zytoplasma, die mehr als 50% der Tumorzellen ausmachen [77, 81]. Diagnostische Kriterien sind, entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation in obiger Tabelle 13 zusammengefasst [2, 5, 68].

Myxoide LMS sind durch eine sehr unterschiedlich zellreiche Proliferation spindeligler glattmuskulärer Zellen mit viel myxoidem Stroma gekennzeichnet. Die zelluläre Polymorphie kann, ebenso wie die Mitoserate, sehr gering sein [68, 86, 87]. Diagnostische Kriterien sind, entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation in obiger Tabelle 13 zusammengefasst [2, 5, 68].

2.2.1 Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen

Leiomyosarkome exprimieren glattmuskuläres Aktin, muskelspezifisches Aktin, Desmin, H-Caldesmon und Vimentin [88]. Sie können auch für WT1 [89], Bcl-2 [90], ER, PR [91] und, wenn auch eher selten für CD10 [92] positiv reagieren. Einerseits lässt sich in bis zu 25-30% der Fälle insbesondere bei den epitheloiden Varianten eine zumeist fokal ausgebildete Expression von Zytokeratin nachweisen, andererseits findet sich bei 25-30% der epitheloiden und myxoiden Leiomyosarkome keine nennenswerte Expression von myogenen Markern. Obwohl Leiomyosarkome häufiger und stärker p53, MIB-1 und p16 und weniger häufig Bcl-2, ER und PR als Leiomyome exprimieren, eignet sich dieses Markerpanel nur bedingt für die Differenzialdiagnose zwischen benignen und malignen glattmuskulären Tumoren [5]. Grund hierfür ist die Tatsache, dass das Expressionsmuster der genannten Marker nur einen graduellen Unterschied zeigt und keinen Positiv-Negativ Unterschied [93, 94]. Dennoch weisen neuere Arbeiten darauf hin, daß eine dezidierte Auswertung der Immunhistochemie von Ki-67, p16, p53 und WT-1 eine rund 90%ige Spezifität und Sensitivität bezüglich der Diagnose eines LMS aufweist [95]. Diese Ergebnisse müssen jedoch noch validiert werden.

Der immunhistochemische Nachweis von p53 und p16 in einem STUMP soll auf aggressivere Verläufe hinweisend sein [83], wobei in diesen Fällen zu diskutieren ist, ob es sich bei STUMP mit p53- und p16-Positivität nicht doch um gut differenzierte LMS handelt, dessen Diagnose möglicherweise aufgrund einer inadäquaten Aufarbeitung nicht gestellt worden ist. Die Bedeutung von Stahmin-1 bei der Unterscheidung zwischen Leiomyomen und spindelzelligen LMS ist derzeit noch unklar [96]. Insbesondere schlecht differenzierte LMS zeigen in der Regel eine höhere Rate an Ki-67 positiven Zellen [97, 98]. CD 117 und DOG-1 können in LMS fokal positiv sein (<50% der Zellen [99, 100]). In Zweifelsfällen sowie bei diffuser CD 117- bzw. DOG-1-Positivität kann zum Ausschluss eines extra-intestinalen GIST [101] eine Mutationsanalyse notwendig sein [102].

2.2.2 Molekularpathologie

Molekularpathologisch stehen Alterationen der Tumorsuppressorgene p53 und Rb-1 im Vordergrund [103, 104]. Inwieweit sich eine prognostisch relevante molekularpathologische Subtypisierung bestätigt, ist unklar [105]. Ca. 10% der uterinen LMS zeigen eine BRCA-2-Alteration [56], die prognostisch günstiger sein soll, als ein Verlust anderer, HRD-assoziiierter Gene [106] und die Grundlage für eine palliative Therapie mit Olaparib sein kann [58]).

2.3 Prognose

LMS sind hoch aggressive Tumoren mit einer ungünstigen Prognose. Die Rezidivraten schwanken zwischen 53 und 71% und das durchschnittliche 5-Jahres Gesamtüberleben liegt zwischen 40 und 50% [71, 107, 108].

Nach einer norwegischen Untersuchung ist die Prognose mit einem 5-Jahres Gesamtüberleben von 51% im Stadium I und lediglich 25% im Stadium II eindeutig vom Tumorstadium abhängig [84]. Bereits im Stadium I zeigt sich eine signifikante prognostische Abhängigkeit von der Tumorgröße. Dementsprechend liegt nach einer umfangreichen Studie (n=819) das 5-Jahres Gesamtüberleben im Stadium IA bei 76,6% und im Stadium IB nur noch bei 48,4% [109].

Weitere unabhängige Prognosefaktoren sind das Alter, der tumorfreie Absetzungsrand, der Mitoseindex bzw. Ki67 und LDH-Wert, als auch eine Lymphgefäßinvasion [71, 109-112]. Dabei gelten ein Ki67 $\geq 10\%$ und ein LDH-Wert ab 243 IU als signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich des Überlebens.[112] [LMS24] Zusätzliche iatrogen bedingte negative Prognosefaktoren sind direkte Tumorverletzungen z.B. durch ein Morcellement, eine Perforation und/oder eine „Myomektomie“ [113].

Der Verlust von HDR-assoziierten Genen (außer BRCA) ist möglicherweise mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert [106].

2.4 Operative Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 2.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei V.a. Leiomyosarkom, das auf den Uterus begrenzt ist, soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung erfolgen.

In der Prämenopause sollten die Ovarien belassen werden. In der Postmenopause können die Ovarien belassen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E12

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Die komplette Hysterektomie bildet bei auf den Uterus begrenztem LMS den Goldstandard des operativen Managements. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass durch eine Adnexektomie die Prognose verbessert werden kann. Von daher sollte diese speziell bei prämenopausalen Patientinnen nicht erfolgen. Auch bei postmenopausalen Patientinnen können diese belassen werden; in keinem Fall sollte ein zweiter operativer Eingriff durchgeführt werden, wenn die Adnexe im Rahmen des Primäreingriffs in situ verblieben sind [109, 114, 115]. Ovarielle Metastasen sind mit lediglich 3% selten und kommen fast ausschließlich bei einer auch anderweitigen intraperitonealen Ausbreitung vor [115].

Unabhängig davon sollte mit den Patientinnen im Rahmen des Primäreingriffs eine opportunistische Salpingektomie besprochen werden.

Die Inzidenz von primären pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen ist beim LMS niedrig. Sind die Lymphknoten – hierbei häufig bereits intraoperativ auffällig - befallen, liegt meist auch schon eine anderweitige extrauterine bzw. hämatogene Metastasierung vor. Im Gegensatz zur Publikation von Ayhan und Mitarbeitern, welche in ihrer retrospektiven Analyse an n=302 Pat. einen positiven Einfluss auf das Krankheits-freie Überleben nicht aber auf das Gesamtüberleben durch eine Lymphadenektomie zeigen konnten, erscheint die überwiegende Mehrzahl der Publikationen einen solchen Effekt nicht zu bestätigen. Dementsprechend scheint eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie nicht mit einer verbesserten Prognose verbunden und wird generell nicht empfohlen [114, 116]. Suspekte Lymphknoten (z.B. vergrößert, verhärtet, etc.) sollten dennoch entfernt werden. Bezüglich eines fertilitätserhaltenden Vorgehens liegen lediglich Fallberichte mit meist ungünstigem Ausgang vor, so dass dieses nicht empfohlen werden kann.

Bei ausgedehnten, fortgeschrittenen Befunden sollte eine maximale operative Zytoreduktion in Betracht gezogen werden, um Tumorfreiheit zu erreichen [111, 114, 117, 118].

Bei postoperativ klinischer Tumorfreiheit wurde im Rahmen einer retrospektiven Analyse von insgesamt 96 Patientinnen hierdurch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 14 vs. 7 Monate bei R1/R2-Resektion) und des Gesamtüberlebens erzielt (32 vs. 20 Monate) [119].

2.5 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

Konsensbasierte Empfehlung 2.E13	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Beim LMS sollte eine adjuvante Chemotherapie nicht generell durchgeführt werden, kann aber in Abhängigkeit von Risikofaktoren (z.B. höheres Tumorstadium) eingesetzt werden.	

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

Eine adjuvante systemische Therapie ist nicht generell indiziert, da bislang in keiner randomisiert-kontrollierten Studie bzw. keiner Metaanalyse ein Vorteil im Gesamtüberleben nachgewiesen werden konnte [120-122].

Aufgrund der erwähnten Daten kann diese dennoch in individuellen Fällen nach Aufklärung der Patientin eingesetzt werden.

Es gibt auch keine gesicherten Erkenntnisse zum Nutzen in einem höheren Stadium oder nach einer Tumorverletzung z.B. durch ein Morcellement. Bezüglich einer Tumorverletzung z.B. durch ein Morcellement wird auf das Kapitel Morcellement verwiesen.

In einer prospektiv-randomisierten Phase-III Studie, die nach 81 eingeschlossenen Patientinnen (53xLMS, 9xHG-ESS, und 19 Karzinosarkome im Stadium I-III) aufgrund mangelnder Rekrutierung gestoppt wurde, ergab sich ein signifikant höheres 3-Jahres PFS (55 vs. 41%) durch die zusätzlich zur Radiotherapie applizierte Polychemotherapie aus Doxorubicin/Ifosfamid/Cisplatin – allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben [123]. Sowohl das heterogene Kollektiv, als auch das Fehlen eines reinen Observations-Armes erlauben jedoch keine eindeutige Schlussfolgerungen[123].

Eine weitere prospektive Studie [124], die eine Kombination aus Gemcitabine und Docetaxel analysierte, ergab Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit in der adjuvanten Situation. Durch die Einbeziehung sämtlicher Stadien (I-IV) ist die Aussage für auf den Uterus begrenzte Tumoren allerdings erheblich eingeschränkt.

Eine konsekutive prospektive einarmige Phase-2 Studie der gleichen Arbeitsgruppe bei lediglich auf den Uterus begrenzten Tumoren mit Gemcitabine plus Docetaxel gefolgt von Doxorubicin ergab lediglich gegenüber historischen Kontrollen ein verlängertes PFS (3-Jahre 57%) [125]. Die auf diesen Daten aufbauende Phase-3 Studie musste ebenso aufgrund mangelnder Rekrutierung von lediglich 38 eingeschlossenen Patientinnen abgebrochen werden [126].

Für die adjuvante endokrine Therapie gibt es keine Daten bzgl. des Nutzens einer bei uterinen LMS.

Eine adjuvante Beckenbestrahlung mit 50.4 Gy im Stadium I oder II zeigte in einer randomisierten Studie [127] zwar eine verbesserte lokale Kontrolle für das Gesamtkollektiv mit unterschiedlichen Sarkomentitäten, jedoch in der Subgruppe der Patientinnen mit LMS (n=99) weder einen Effekt auf die Lokalrezidivrate (20% mit Strahlentherapie bzw. 24% ohne Strahlentherapie) noch auf das Gesamtüberleben. Somit ist eine Strahlentherapie bei Komplettresektion eines LMS im Stadium I/II generell nicht indiziert. Dies entspricht auch den aktuellen französischen Leitlinien [118]. Bei R1/2-Resektionen lokal fortgeschrittener auf das Becken begrenzter Tumore kann diese erwogen werden. Valide Studien mit einem signifikant nachweisbaren Effekt auf das Gesamtüberleben gibt es jedoch nicht.

2.6 Therapie bei Rezidiv und Metastasen

Konsensbasierte Empfehlung 2.E15	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Im Falle von Rezidiven und/oder Metastasen eines LMS sollte die maximale operative Zytoreduktion in Betracht gezogen werden, um Tumorfreiheit zu erreichen.	

Konsensbasierte Empfehlung 2.E16

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Diagnose eines metastasierten LMS soll als Erstlinien-Therapie Doxorubicin eingesetzt werden.

Bei Rezidiven bzw. Metastasen uteriner Leiomyosarkome gibt es Hinweise, dass die operative Komplettresektion mit einer verbesserten Prognose gegenüber einer alleinigen Chemo- und/oder Radiotherapie assoziiert ist [128-131]. So zeigten zwei Studien bei einem selektierten Patientenkollektiv ein verbessertes Überleben (medianes Überleben 45 vs. 31 Monate bzw. 2.0 vs. 1.1 Jahre) nach kompletter Resektion von Metastasen bei Leiomyosarkomen [128, 132]. Bei ausgewählten Patientinnen könnte insbesondere die Resektion von einzelnen Lungen- und/oder Lebermetastasen das Überleben verlängern [133-135].

In einer weiteren retrospektiven Analyse von 130 Patientinnen war lediglich eine komplette Metastasenresektion (speziell bei „spätem“ Auftreten (>12 Monate nach Primärdiagnose)) in multivariater Analyse mit einem signifikant verlängerten Überleben assoziiert (HR 0.49; p=0.015) [136].

Es sollte deshalb bei jedem Rezidiv bzw. isolierten Metastasen mittels Bildgebung geprüft werden, inwieweit eine Komplettresektion möglich und sinnvoll ist. Hierbei sollte im Rezidiv-Fall der Abstand zur Primär-Behandlung mindestens 12 Monate betragen.

Nach einer Resektion von Rezidiven und/oder Metastasen scheint nach zwei bereits zitierten retrospektiven Analysen eine zusätzliche Chemotherapie keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben [132, 135].

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

Für die Mono-Chemotherapie gibt es nur wenige wirksame Substanzen, wie Doxorubicin, Ifosfamid, oder Gemcitabine mit moderaten Ansprech-Raten (partielle oder komplette Remission) zwischen 17% und 25% [137, 138].

Paclitaxel, Cisplatin, Topotecan und Etoposid sind bei geringen Ansprech-Raten von <10% wenig wirksam [118, 139-142]. Demgegenüber erzielen Kombinations-Chemotherapien im Vergleich zu Mono-Therapien zwar höhere Ansprechraten, sind jedoch mit einer gesteigerten Toxizität assoziiert [143-145]. So zeigen Daten aus einer retrospektiven Analyse der EORTC eine Überlegenheit bzgl. Ansprechrate und PFS für eine Kombination aus Doxorubicin und Dacarbazin (DTIC) gegenüber einer Doxorubicin Monotherapie als auch einer Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid [118].

In einer randomisierten Phase III-Studie mit Doxorubin plus Trabectedin gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Trabectedin konnte gegenüber einer Doxorubicin Monotherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (6 vs. 12 Monate; adjusted hazard ratio 0.41 [95% CI 0.29–0.58]; $p < 0.0001$.) Allerdings war die Kombinationstherapie mit deutlich mehr Toxizität wie v.a. (febriler) Neutropenie, Thrombopenie und Anämie assoziiert. Sie sollte somit nur bei Patientinnen mit gutem Karnofsky-Status und ansonsten uneingeschränkter Organfunktionen zum Einsatz kommen. [146]

Eine Überlegenheit einer Kombinations- über eine Mono-Chemotherapie bzgl. des Überlebens konnte durch eine prospektiv-randomisierte Phase II-Studie für die Kombination Docetaxel / Gemcitabine gegenüber Gemcitabine mono gezeigt werden [147].

Eine weitere Studie mit vergleichbarem Design konnte diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen, sodass es gegenwärtig unklar ist, ob diese Kombination einen Benefit für die Patientinnen bringt [148].

Nach einer Phase III Studie ergab eine Kombination aus Docetaxel und Gemcitabine gegenüber einer Mono-Therapie mit Doxorubicin sowohl im Gesamtkollektiv der Weichteilsarkome als auch in der Untergruppe der uterinen LMS keinen Überlebensvorteil (medianes Gesamtüberleben 67 vs. 76 Wochen, HR 1.14, 95% CI 0.83–1.57; $p = 0.41$ im Gesamtkollektiv $N = 257$ [149].

Mit der Hinzunahme von Bevacizumab zur Chemotherapie konnte keine Verbesserung des Überlebens erzielt werden. So musste eine randomisierte Phase-3 Studie mit metastasierten uterinen LMS nach Einschluss von 107 Patientinnen abgebrochen werden, da die Überlegenheit des experimentellen Arms (Gemcitabine-Docetaxel + Bevacizumab) gegenüber dem Standardarm (Gemcitabine-Docetaxel) nicht mehr zu erreichen war (Medianes PFS 4 vs. 6 Monate; HR 1.12, $p = 0.58$ / Medianes OS 23 vs. 27 Monate; HR 1.07, $p = 0.81$) [150].

Auch die zusätzliche Applikation des Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörper Olaratumab zu einer Monotherapie mit Doxorubicin ergab im Rahmen einer randomisierten Phase-III Studie keinen Vorteil bzgl. Überlebens [151].

Trabectedin ist als second-line Chemotherapie in der Metastasierung nach Anwendung von Anthrazyklinen in Phase II-Studien untersucht worden und sollte in dieser Indikation bevorzugt eingesetzt werden, wenn es noch nicht in der Erstlinie zum Einsatz gekommen ist. Die Remissionsraten sind zwar gering, in bis zu 50% der Fälle wird jedoch eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht [152]. Mit dem Multi-Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib wurde eine weitere second-line Therapieoption in einer doppel-blinden bzw. placebokontrollierten Phase III-Studie allerdings unter Einschluss unterschiedlicher histologischer Sarkom-Typen untersucht. Hinsichtlich der Remissionsraten und der Häufigkeit einer Stabilisierung der Erkrankung gilt die gleiche Aussage wie zu Trabectedin. In dieser Studie wurde sowohl das progressionsfreie Erkrankungsintervall im Gesamtkollektiv als auch in der Subgruppe der LMS durch Pazopanib signifikant verlängert [153].

Zum Stellenwert einer HIPEC kann aktuell keine Aussage getroffen werden [154].

Es gibt keine validen Daten für den primären Einsatz einer endokrinen Therapie. Gleichwohl kann diese bei Patientinnen, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wird, alternativ - unter der Voraussetzung einer diffusen Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe - eingesetzt werden [155]. In einer Phase-2 Studie an 27 Patientinnen mit inoperablem Hormonrezeptor-positivem LMS zeigte sich ein Ansprechen auf den Aromatasehemmer Letrozol (2.5 mg) (50% Progressions-freies Überleben nach 3 Monaten) [155].

In einer weiteren Studie mit 32 hormonrezeptor-positiven LMS betrug die Rate an Patientinnen ohne Progression nach 3 Monaten 35% (95% KI: 21-53%). Immerhin waren 2 Frauen unter der Therapie über ein Jahr ohne Progression [156]. Abhängig von der Hormonrezeptor-Expression ist eine endokrine Therapie nur bei symptomarmen Fällen mit geringer Tumorlast geeignet.

Eine perkutane Strahlentherapie kann bei nicht resektablen lokoregionären Rezidiven bzw. isolierten Befunden gezielt zur Palliation eingesetzt werden [157]. Sie kann zudem postoperativ nach einer Rezidiv- bzw. Metastasenresektion zur ggf. besseren lokalen Kontrolle ohne nachgewiesenen Nutzen auf das Gesamtüberleben erwogen werden.

3 Endometriale Stromasarkome und undifferenziertes uterines Sarkom

3.1 Histopathologische, immunhistochemische und molekularpathologische Diagnose

3.1.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

Das mediane Erkrankungsalter liegt in der 6. Lebensdekade [65].

Häufig werden diese Tumoren durch intermenstruelle bzw. postmenopausale Blutungen, evtl. einhergehend mit einer vergrößerten Gebärmutter mit ggf. entsprechenden Beschwerden auffällig. Spezifische diagnostische Zeichen für Low-grade ESS fehlen auch hier in den bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT) [21]. Gleiches gilt für eine Abrasio bei abnormaler Blutung, die oft nicht zur korrekten Diagnose führt (z. B. bei intramuralem Sitz) [65].

Die Stadieneinteilung erfolgt in Analogie zum LMS (Tabelle 11 und Tabelle 12).

3.2 Histopathologische Diagnose

Die WHO-Klassifikation unterscheidet bei den malignen, vom endometrialen Stroma ausgehenden Tumoren (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) wie folgt:

- ➔ low-grade endometriale Stromasarkome,
- ➔ high-grade endometriale Stromasarkome und die
- ➔ undifferenzierten uterinen Sarkome [5, 77].

Abbildung 4: Synopsis der Morphologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie endometrialer Stromasarkome (ESS) und undifferenzierter uteriner Sarkome (UUS)

low-grade ESS	high-grade ESS	undiff. Uterine Sarkome (UUS)
Morphologie <ul style="list-style-type: none"> • ähneln endometr. Stromazellen • geringe Polymorphie • selten (mirkosk.) Nekrosen • zungenförmige myom. Infiltration • wenig/keine Mitosen 	<ul style="list-style-type: none"> • oft Übergang LG- in HG-ESS • stärkere Polymorphie • mikro-/markosk. Nekrosen • destruierendes Wachstum • viele Mitosen (meist > 10/10 HPF) 	<ul style="list-style-type: none"> • keine Ähnlichkeit zu ESS • hochgradige Polymorphie • i.d.R. markosk. Nekrosen • destruierendes Wachstum • sehr mitosereich
Immunhistochemie <ul style="list-style-type: none"> • CD 10+ve, ER/PR + ve • Cyclin D1_{nuc} + ve i.d.R. < 10 % der Tumorzellen • SMA (+ve), CD 117 -ve 	<ul style="list-style-type: none"> • CD 10 -ve, ER/PR -ve • Cyclin D1_{nuc} + ve > 70 % der Tumorzellen • CD 117+ve, DOG-1 -ve • BCOR +ve (> 70 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • CD 10, ER/PR variable, heterogen • Cyclin D1_{nuc} +ve/-ve • SMA, EMA, CKs, Desmin variabel
Molekularpathologie		
JAZF1-SUZ12 Andere (siehe Tabelle 14)	z.B. YWHE-NUTM2* ZC3H7B-BCOR	Komplexe genetische Veränderungen
Prognose gut	intermediär	schlecht

Low-grade ESS (LG-ESS) sind definiert als maligne Tumoren bestehend aus mesenchymalen Zellen, die dem endometrialen Stroma des Endometriums in der Proliferationsphase ähneln [5, 77, 158, 159]. Der Nachweis intratumoraler Hämorrhagien und/oder Nekrosen ist variabel. LG-ESS zeigen eine myometrane Infiltration mit oder ohne Lymph-, häufig jedoch mit Blutgefäßinvasion letztere kann sich gelegentlich in extrauterine Gefäße einschließlic der Vena cava ausbreiten. Eine nukleäre bzw. zelluläre Polymorphie kann fehlen oder ist gering ausgeprägt, die mitotische Aktivität ebenso.

LG-ESS und endometriale Stromaknoten (s.u.) können glattmuskuläre Anteile, myxoide Veränderungen, eine sex cord-ähnliche Struktur sowie ein pseudoglanduläres Wachstum aufweisen. Andere (metaplastische) Strukturen sind selten. LG-ESS mit fokaler glandulärer Differenzierung können Probleme bei der Abgrenzung gegenüber einer Endometriose bereiten [160]. Hilfreich ist hier eine extensive Einbettung mit dem Nachweis „typischer“ LG-ESS-Anteile ohne Drüsen. Gleiches gilt für den Nachweis von LG-ESS mit papillärem/pseudo-papillärem Wachstum [161], welches zumeist nur lokal vorhanden ist.

In der Retikulinfaserdarstellung (Gomori-Färbung) findet sich ein dichtes Netzwerk, das Einzelzellen oder kleine Zellgruppen umgibt. Kennzeichnend und gegenüber dem LMS

differenzialdiagnostisch bedeutsam ist ein hoher Gehalt an arteriolären Gefäßen, die an Spiralarterien erinnern.

Gegenüber dem LG-ESS ist der endometriale Stromaknoten (endometrial stromal nodule – ESN) abzugrenzen, bei dem es sich um eine zumeist submukös bzw. intramural, seltener subserös gelegene i.d.R. scharf begrenzte Läsion endometrialer Stromazellen unterschiedlicher (meist geringer) mitotischer Aktivität handelt [2, 5, 77, 159]. Es besteht kein zytologischer Unterschied zum LG-ESS, es fehlen nur die Infiltrationen in das Myometrium oder in die Gefäße. Fingerähnliche Projektionen oder Tumorzellnester, die nicht mehr als 0,3cm vom Haupttumor entfernt sein und die Zahl von 3 nicht überschreiten dürfen, sind mit der Diagnose vereinbar [5, 77]. In einer Arbeit mit 16 Patientinnen mit einem ESN berichten Moore & McCluggage nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52 Monaten von zwei Fällen mit Fernmetastasierung ohne tumorassoziertes Versterben [162]. Aufgrund dieses potentiell malignen Verhaltens wurde für die ESN der diagnostische Terminus „LG-ESS with limited infiltration“ vorgeschlagen, den die WHO-Klassifikation von 2020 jedoch nicht aufgenommen hat. Beim Nachweis von Lymph- oder Veneninfiltraten handelt es sich unabhängig von der Außenkontur und nachweisbarer Infiltration oder Satellitenherden um ein low-grade ESS [77].

Der Einsatz der Immunhistochemie bzw. molekularpathologischer Analysen können die Diagnosestellung erleichtern [163].

3.2.1 Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen

LG-ESS exprimieren in der Majorität CD 10, IFITM1, WT-1 und sind regelhaft positiv für Östrogen- und Progesteronrezeptoren [77, 92, 96, 164-168]. Gelegentlich können glattmuskuläres Aktin, β -Catenin, der Androgenrezeptor und Pan-Zytokeratine nachgewiesen werden; CD 117 ist negativ [4, 92, 169, 170]. Cyclin D1 zeigt eine variable und heterogene nukleäre Expression (in der Majorität der Fälle in <10% der Zellen [77, 171, 172] und ist differenzialdiagnostisch zur Abgrenzung gegenüber einem HG-ESS wichtig [4]. Da unter bestimmten Voraussetzungen in der Adjuvanz und bei Metastasierung eine Hormontherapie indiziert sein kann, ist es zweckmäßig, in allen Fällen die Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression bei der Erstdiagnose mitzubestimmen.

Eine Synopsis der Immunhistochemie findet sich in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** / Tabelle 14.

Tabelle 14: Morphologische Differenzierungsmerkmale endometrialer Stromasarkome

	low-grade ESS	high-grade ESS
Histologie		
Mitosen	$\leq 10/10$ HPF	zumeist $>10/10$ HPF
Nekrosen	keine, selten	oft
<hr/>		
Immunhistochemie [171-176]		
CD 10	+++	-/fokal +/+++ ¹
SMA	fokal +	fokal +
ER/PR/AR	+++	-
p53	Wildtyp	Wildtyp
Cylin D-1	- / fokal +	diffus + (>70% stark, nukleär)
CD 117	- / fokal	+ ²
DOG-1	-	-
IFITM-1 ³	+	?
BCOR	-	diffus + (>70% stark, nukleär)
<hr/>		
Prognose [177-181]		
Lymphknotenmetastasen		
	keine	keine / ja ⁴
5-Jahres Gesamtüberleben		
	>90% (FIGO-Stadium I)	<i>YWHAE</i> : 33% (stadienunabhängig) <i>BCOR</i> : 23.5% (stadienunabhängig)

¹ BCOR-assoziierte Tumoren können eine diffuse Positivität zeigen [182, 183])

² jedoch kein Nachweis einer c-kit-Mutation [176]

³ IFITM-1 ist ein kürzlich beschriebener Marker für endometriale Stromadifferenzierung; verbessert Abgrenzung zu glattmuskulären Tumoren [167], Erfahrungen bei HG-ESS und UUS eingeschränkt

⁴ BCOR-assoziierte HG-ESS können LKM aufweisen [182]

Tabelle 15: Molekulare Merkmale endometrialer Stromasarkome

endometriale Stromaknoten und low-grade-ESS

chromosomale Translokation	Fusionsprodukt
t(7;17)(p15;q21) ¹	<i>JAZF1-SUZ12</i>
t(6;7)(p21;q21)	<i>PHF1-JAZF1</i>
t(10;19)(p21;q22;p12)	<i>PHF1-EPC1</i>
t(1;6)(p34;p21)	<i>MEAF6-PHF1</i>
t(5;6)(q31;p21)	<i>PHF1-BRD8</i>
t(X;17)	<i>MBTD-CXorf67</i>

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

high-grade ESS

chromosomale Translokation	Fusionsprodukt
t(10;17)	<i>YWHAE-NUTM2</i>
t(X;22) ²	<i>ZC3H7B-BCOR</i>
? ³	internal tandem duplication (ITD) für <i>JAZF1-BCOR L1</i>

EPC1-BCOR, JAZF1-BCORL1, und BRD-PHF1 Fusionen sind selten [5]

¹ häufigste Translokation bei LG-ESS's mit einer Nachweisrate von 50-65% [5, 184, 185]

² Genlokus unsicher

³ Einzelfallbericht [186]

4 Low grade endometriales Stromasarkom LG-ESS

4.1.1 Molekularpathologie

ESS sind molekularpathologisch heterogen, zeigen jedoch wiederkehrende genetische Veränderungen [163]. Diese sind in Korrelation zur Prognose und Morphologie in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** / Tabelle 14 / Tabelle 15 zusammengefasst. Wichtig ist, dass es diesbezüglich keine eindeutige Korrelation zwischen Morphologie und zugrundeliegenden molekularen Veränderungen gibt (Genotyp-Phänotyp-Korrelation; [163]).

4.2 Prognose

Beim LG-ESS ist die Prognose generell günstig, jedoch abhängig vom initialen Tumorstadium [170]. Die Rate für das krankheitsspezifische 5-Jahres-Überleben beträgt beim Low-grade ESS ca. 90% und für das 10-Jahres-Überleben weiterhin ca. 80% [116, 177, 187, 188]. Ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose auf den Uterus begrenzt (Stadium I), betragen die Raten sogar bis zu 100% bzw. 90%. In höheren Stadien fällt die Rate auf ca. 40% [116].

In Analogie zum LMS scheint auch hier eine Tumorverletzung z.B. durch Morcellement die Prognose zu beeinträchtigen, wobei der Einfluss auf die Fernmetastasierung und das Gesamtüberleben bislang nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte.

Positive Hormonrezeptoren stellten die Regel dar und gelten bzgl. des Gesamtüberlebens als günstiger Prognosefaktor [189].

4.3 Operative Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 4.E17	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei V.a. LG-ESS, das auf den Uterus begrenzt ist, soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E18	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++

Es gibt keine Daten zur onkologischen Sicherheit des Einsatzes einer Hormonersatz-Therapie nach durchgeführter Primär-Behandlung eines Low-grade ESS. Aufgrund der Tumorbiologie des Low-grade ESS mit hoher Östrogen-Abhängigkeit sollte von einer Hormonersatz-Therapie abgeraten werden.

Literatur: [190]

Konsensbasierte Empfehlung 4.E19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Die Therapie der Wahl ist die komplette Hysterektomie ohne Uterusverletzung bzw. ohne Morcellement) [191]

Die endokrine Abhängigkeit des LG-ESS mit regelhaft ausgeprägter Expression der Hormonrezeptoren ist gut belegt. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob speziell in der Prämenopause die Adnexe bds. mit entfernt werden sollten. So zeigt eine retrospektive Analyse von 153 LG-ESS Patientinnen eine signifikant erhöhte Rezidiv-Rate bei Belassen der Ovarien bei prämenopausalen Patientinnen. Hierbei wurde allerdings nicht unterschieden, ob der Tumor komplett oder inkomplett reseziert bzw. verletzt wurde. Zudem zeigte sich sowohl in dieser Analyse als auch in zwei weiteren Auswertungen der SEER Datenbank kein negativer Einfluss des Belassens beider Adnexe auf das Gesamtüberleben. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt eine Metaanalyse von 17 Studien mit insgesamt 786 Patientinnen [192, 193]. Insofern sollten die Vorteile eines Ovar-Erhaltes bei jungen Patientinnen gegenüber dem potenziellen Risiko einer höheren Rezidiv-Wahrscheinlichkeit sorgfältig abgewogen und mit den Patientinnen kritisch diskutiert werden [194-196].

Ein Lymphknotenbefall ist selten und scheint keinen Einfluss auf die Prognose zu haben. Insofern ist von einer systematischen Lymphadenektomie, als auch von darauf aufbauenden adjuvanten Therapie-Optionen kein verlängertes Überleben zu erwarten, so dass die Lymphadenektomie nicht als Standard empfohlen werden kann [21, 187, 196, 197].

Eine fertilitätserhaltende Therapie kann generell nicht empfohlen werden, da hierzu lediglich vereinzelte Fallserien publiziert wurden [198, 199].

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

Ob bei fortgeschrittenen Tumoren eine Zytoreduktion einen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat, ist unklar [200]. Die Indikation hierzu ergibt sich – ggf. in palliativer Intention – aus dem klinischen Beschwerdebild der Patientin.

4.4 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

Konsensbasierte Empfehlung 4.E20	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Beim low-grade ESS sollte eine adjuvante endokrine Therapie nicht generell durchgeführt werden, kann aber in Abhängigkeit von Risikofaktoren (z.B. höheres Tumorstadium) eingesetzt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E21	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine adjuvante Chemotherapie soll nicht durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 4.E22	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine adjuvante Strahlentherapie soll nicht durchgeführt werden.	

Eine postoperative adjuvante endokrine Therapie kann mit der Patientin in höheren Tumorstadien als auch nach akzidenteller Tumorverletzung diskutiert werden, obwohl prospektive Studien dazu fehlen. Eine Metaanalyse aus retrospektiven Daten ergab diesbezüglich ein signifikant niedrigeres Rezidiv-Risiko, allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird allerdings beeinträchtigt durch das heterogene Kollektiv von Patientinnen ohne bzw. mit postoperativem Resttumor [201]. Die Daten aus vergleichenden retrospektiven Analysen zur adjuvanten Therapie sprechen für den Einsatz von entweder Medroxyprogesteronacetat 200mg/die (in Deutschland lediglich als 250mg Dosis erhältlich) bzw. Megesterolacetat 80-160 mg/die oder alternativ für einen Aromatasehemmer (Letrozol 2.5 mg/die, Anastrozol 1mg/die oder Exemestan 25 mg/die). Voraussetzung hierfür ist eine nachgewiesene adäquate Expression der Hormonrezeptoren. Die adjuvante Therapiedauer ist unzureichend untersucht. Es wird eine Zeitdauer von 5 Jahren diskutiert [202-204].

Bezüglich einer perkutanen pelvinen Radiotherapie (\pm Brachytherapie) ergab eine allgemeine SEER Analyse von 3.650 Patientinnen mit uterinen Sarkomen sowohl einen signifikant positiven Einfluss auf die Lokalrezidiv-Rate im gesamten Kollektiv [205], als auch in der Subgruppe der Patientinnen mit ESS (n=361: nach 5 Jahren 97% vs. 93% bzw. nach 8 Jahren 97% vs. 87%), allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch eine spezifische SEER-Analyse von 1.010 Patientinnen mit ESS konnte bzgl. des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Benefit durch eine adjuvante Strahlentherapie nachweisen [187]. In der einzigen randomisierten Studie zur Beckenbestrahlung bei uterinen Sarkomen [127], in welcher 30 Patientinnen mit endometrialem Stromasarkom inkludiert waren, wurde das Überleben nicht separat für diese Subgruppe analysiert. Aufgrund dieser unklaren Datenlage und in Anbetracht der mittel- und langfristigen Nebenwirkungen einer adjuvanten Strahlentherapie bei ohnehin guter lokoregionärer Kontrolle besteht keine Indikation für eine solche Behandlung.

4.5 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

Konsensbasierte Empfehlung 4.E23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle von Rezidiven und/oder Metastasen kann beim LG-ESS die maximale operative Zytoreduktion in Betracht gezogen werden, um Tumorfreiheit zu erreichen.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei LG-ESS ist die Anwendung von Tamoxifen kontraindiziert.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E25

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Als systemische first-line-Therapie beim metastasierten LG-ESS sollte eine endokrine Therapie entweder mit einem Gestagen oder einem Aromatasehemmer erfolgen.

LG-ESS haben im Vergleich zu LMS in der Regel eine deutlich bessere Prognose. Teilweise treten jedoch Rezidive noch nach Jahrzehnten auf [206]. Bei jedem Rezidiv bzw. Metastasen sollte überprüft werden, ob eine Operation mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion möglich ist [207]. Aufgrund ihres langsamen Wachstums können ggf. auch wiederholte Resektionen bei Low-grade endometrialen Stromasarkomen einen Benefit mit sich bringen [21].

Zur antihormonellen Therapie des LG-ESS liegen nur wenige Studiendaten vor. Mit Aromatasehemmern wie Anastrozol kann bei nachgewiesener adäquater Expression von Hormonrezeptoren als Palliativmaßnahme ein relevanter klinischer Nutzen bewirkt werden (ESS) [146, 208, 209].

Aufgrund der beim Low-grade ESS im allgemeinen hohen Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren können in der metastasierten Situation neben Aromatasehemmer (Letrozol 2.5 mg/die, Anastrozol 1mg/die oder Exemestan 25 mg/die) auch Gestagene (Medroxyprogesteronacetat 200mg/die (in Deutschland als 250mg Dosis erhältlich) oder Megesterolacetat 80-160 mg/die) zur Anwendung kommen [210-213].

Tamoxifen gilt als Risikofaktor für uterine Sarkome und soll generell nicht als endokrine Therapie eingesetzt werden [214, 215]. Eine laufende Tamoxifentherapie bei Mammakarzinom soll abgesetzt und, wenn indiziert, durch einen Aromatasehemmer ersetzt werden.

Zur Palliation bei lokal begrenzten symptomatischen Rezidiven/Metastasen, welche nicht komplett resektabel sind, kann zudem eine gezielte perkutane Strahlentherapie eingesetzt werden [216, 217].

Eine Chemotherapie sollte nur eingesetzt werden, wenn andere Optionen erschöpft oder die Hormonrezeptoren negativ sind. Studien, die eine Überlegenheit einer Kombinations- über eine Monotherapie zeigen, existieren nicht. Die Datenlage stützt sich nur auf Kasuistiken und Phase II-Studien, in denen auch andere Uterussarkome behandelt wurden [218, 219].

5 High-grade endometriale Stromasarkome und undifferenzierte uterine Sarkome

5.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

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

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

5.2 Histopathologische Diagnose

5.2.1 HG-ESS

High-grade endometriale Stromasarkome (HG-ESS) sind Tumore ausgehend vom endometrialen Stroma mit infiltrativem und destruierendem Wachstum [163], zumeist bis in die äußere Hälfte des Myometriums und oft primär bereits nachweisbarer extrauteriner Ausbreitung. Die Majorität der HG-ESS zeigt intratumorale makroskopische und/oder mikroskopische Nekrosen, letztere oft in Form von TCN.

Histologisch sind HG-ESS zellreich mit häufig ausgeprägter Polymorphie. Die Mitoserate ist oft höher als 10 Mitosen/10 HPF. Ein Teil der Tumoren zeigt Übergänge zwischen LG- und HG-ESS. Der Einsatz der Immunhistochemie, als auch der Molekularpathologie kann die Diagnosestellung erleichtern [163].

In Abhängigkeit von der Morphologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie definiert die WHO-Klassifikation drei Varianten des HG-ESS [5]:

- ➔ HG-ESS, not otherwise specified (NOS) mit dem Nebeneinander einer low- und high-grade ESS-Morphologie
- ➔ Reine HG-ESS mit YWHAE/NUTM2-Fusion
- ➔ Reine HG-ESS mit ZC3H7B-BCOR-Fusion.

5.2.1.1 Immunhistochemie

Eine in einem HG-ESS NOS vorkommende low-grade Komponente zeigt einen identischen Immunphänotyp wie reine LG-ESS, wohingegen der high-grade Anteil, aufgrund einer t(10;17)-Translokation negativ bzgl. CD 10 sowie der Estrogen- und Progesteronrezeptor-Expression ist, aber eine starke und diffuse (>70%) nukleäre Reaktivität gegenüber Cyclin D1 aufweist [165, 171, 172, 184, 220].

Für die YWHAE/NUTM2-assoziierten HG-ESS besteht für diesen Marker eine sehr hohe Sensitivität (bis zu 100%) und Spezifität [171] (99%; [171] Croce et al. 2013). Die differenzialdiagnostische Bedeutung von β -Catenin wird kontrovers beurteilt [220, 221]. CD 117 zeigt ein positives Reaktionsergebnis [176]. Im Gegensatz zu den GIST korreliert die CD 117-Positivität bei den HG-ESS nicht mit einer c-kit-Mutation [176]; DOG1 ist im HG-ESS negativ [176].

Die BCOR-assoziierten HG-ESS (ZC3H7B-BCOR-Fusion bzw. BCOR mit internal tandem duplication; ITD) zeigen eine diffuse (>70% der Tumorzellen) und starke nukleäre Expression von BCOR [222]. p53 zeigt eine sog. Wildtyp-Färbung [171, 184]. Sie können auch Estrogen- und Progesteronrezeptoren exprimieren [101]. Eine Synopsis der prinzipiellen immunhistochemischen Resultate findet sich in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** / Tabelle 14 / Tabelle 15.

5.2.1.2 Molekularpathologie

Die folgenden Genfusionen lassen sich in HG-ESS nachweisen: YWHAE-NUTM2A/B, ZC3HB-BCOR, außerdem in einigen Fällen eine BCOR ITD. EPC-BCOR, JAZF1-BCORL1 und BRD8-PHF1 Fusionen sind selten [5].

5.2.2 UUS

Undifferenzierte uterine Sarkome (UUS) sind high-grade maligne mesenchymale Tumoren des Endo- oder Myometriums, die keine Ähnlichkeit mit dem endometrialen Stroma und dem Myometrium aufweisen und sich morphologisch keinem anderen histogenetischen Typ zuordnen lassen [5, 77]. Es handelt sich somit um eine Ausschlussdiagnose. Morphologisch zeigen die Tumoren uniforme nukleäre Atypien oder aber eine pleomorphe mitotisch hochaktive Morphologie mit zahlreichen atypischen Mitosen, TCN und einem infiltrativ-destruktivem Wachstum mit z.T. rhabdoider und myxoider Struktur sowie ausgedehnten Gefäßinfiltration [5, 77]. Makroskopisch zeigen diese Tumoren oft Nekrosen. Mittels einer adäquaten (und großzügigen) Einbettung, immunhistochemischen und ggf. molekularpathologischen Untersuchungen sind andere Tumoren mit einer high-grade Morphologie (schlecht oder undifferenzierte Endometriumkarzinome, maligne Müllersche Mischtumoren, Adenosarkome mit sarkomatöser Überwucherung) auszuschließen.

5.2.2.1 Immunhistochemie

Die Steroidhormonrezeptorexpression ist meistens negativ, CD 10 zeigt eine variable Expression [220, 223]. Cyclin D1 ist variabel positiv, weist jedoch nicht die diffuse und starke Expression auf wie in den reinen HG-ESS (s.o.) [5]. Eine aberrante p53-Expression wird in 32-50% beobachtet [184, 223], p16 ist ebenfalls häufig positiv [5]. Immunhistochemisch sind undifferenzierte Endometriumkarzinome abzugrenzen [224].

5.2.2.2 Molekularpathologie

Undifferenzierte uterine Sarkome weisen ohne spezifische chromosomale Aberrationen komplexe genetische Veränderungen an zahlreichen Chromosomen auf [225].

5.2.3 Prognose

Bzgl. Prognose stehen die HG-ESS den hoch aggressiv verlaufenden undifferenzierten uterinen Sarkomen (UUS) deutlich näher als den prognostisch günstigeren LG-ESS [226]. Untersuchungen haben ergeben, dass ein Grenzwert von >25 Mitosen/10 HPF diesbezüglich prognostisch relevant ist [223, 227].

Generell ist auch aufgrund der häufigen Diagnose in fortgeschrittenen Stadien die Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von 1-3 Jahren ungünstig [228-230]. Als weiterer Prognosefaktor bzgl. des Überlebens, als auch der lokalen Kontrolle wird neben dem Tumorstadium auch das Alter (≤ 60 vs. > 60 Jahre) postuliert [231].

5.3 Operative Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 5.E26	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Bei V.a. HG-ESS und USS, das auf den Uterus begrenzt ist, soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung erfolgen.</p> <p>In der Prämenopause sollten die Ovarien belassen werden. In der Postmenopause können die Ovarien belassen werden.</p>	

Konsensbasierte Empfehlung 5.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
<p>Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie kann bei diagnostisch unauffälligen LK durchgeführt werden.</p>	

Die Therapie der Wahl besteht in einer kompletten Hysterektomie (ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung). Der Nutzen einer Adnexektomie bds. ist nicht belegt und ist bei in der Regel fehlender Hormonrezeptor-Expression fragwürdig. Die Adnexe können daher in der Prämenopause belassen werden.

Zwar sind positive pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten mit einer schlechteren Prognose assoziiert, allerdings ist eine Lymphadenektomie gemäß einer Analyse der SEER-Datenbank nicht mit einem Überlebensvorteil assoziiert [187]. Zudem gibt es keinen Hinweis darauf, dass durch eine auf dem Lymphknoten-Status basierende adjuvante Therapie die ungünstige Prognose verbessert wird.

Im Gegensatz hierzu ergaben eine aktuelle Analyse der National Cancer Database als auch ein aktueller systematischer Review bzw. eine Metaanalyse einen Überlebensvorteil bei Patientinnen mit HG-ESS welche eine Lymphadenektomie erhalten hatten. Aufgrund der retrospektiven Datenbasis existiert jedoch diesbezüglich keine generelle Empfehlung zu einer Lymphadenektomie, kann aber bei Frauen in gutem Allgemeinzustand nach individueller Aufklärung in Betracht gezogen werden [232].

Ob bei fortgeschrittenen Tumoren eine Zytoreduktion einen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat, ist unklar. Eine multizentrische retrospektive Analyse konnte jedoch

diesbezüglich - im Gegensatz zu den Low-Grade ESS - einen positiven Effekt einer Zytoreduktion auf das Überleben nachweisen [200]. Bei insgesamt jedoch sehr ungünstiger Prognose in fortgeschrittenen Stadien sollte in solchen Fällen in Abhängigkeit vom Alter, dem Allgemeinzustand und der Möglichkeit einer kompletten Resektion individuell vorgegangen werden.

5.4 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

Konsensbasierte Empfehlung 4.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Beim HG-ESS/UUS sollte eine adjuvante Chemotherapie oder adjuvante Radiotherapie nicht durchgeführt, kann aber in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren (z.B. höheres Tumorstadium) eingesetzt werden.	

Für eine adjuvante Chemotherapie liegen keine validen prospektiven Daten vor. Eine retrospektive Analyse an lediglich 39 Patientinnen der „French Sarcoma Group“ ergab allerdings in multivariater Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil für den Einsatz einer Chemotherapie [230]. Somit kann eine solche Therapie - insbesondere in höheren Stadien - unter Hinweis auf die entsprechenden Nebenwirkungen und den nicht bewiesenen Effekt individuell besprochen werden.

Bzgl. einer adjuvanten Strahlentherapie ist die Datenlage limitiert und heterogen.

In einer multizentrischen retrospektiven Analyse wurden 59 Patientinnen mit endometrialen Stroma-Tumoren untersucht, davon 29 mit undifferenziertem uterinen Sarkom (58% in den Stadien I und II [231]). 86% der Patientinnen erhielten eine Teletherapie des Beckens (mediane Dosis im Gesamtkollektiv 48 Gy) bzw. 51% eine Brachytherapie. Für die Patientinnen mit undifferenziertem uterinen Sarkom betrug nach 5 Jahren das Gesamtüberleben 65% und die lokoregionäre Kontrolle 40%. Die Beckenbestrahlung war in der Gesamtgruppe (endometriales Stromasarkom und undifferenziertes uterines Sarkom) in multivariater Analyse mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben assoziiert.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt sowohl die bereits oben erwähnte retrospektive Analyse von insgesamt 39 Patientinnen der „French Sarcoma Group“ [230] als auch eine weitere retrospektive Erhebung (SARCUT 2023 Macuks et al). Kritisch muss allerdings angemerkt werden, dass sowohl die niedrigen Fallzahlen als auch die retrospektive Erhebung keine

definitiven Schlussfolgerungen hinsichtlich der Strahlentherapie bei UUS zulassen. Im Gegensatz dazu ergab eine umfangreiche Analyse der SEER-Datenbank keinen Überlebensvorteil für die Patientinnen (HG-ESS und LG-ESS aller Stadien) durch eine postoperative Strahlentherapie [187]. Definitive Schlussfolgerungen können somit aufgrund der heterogenen Kollektive, unterschiedlicher Tumorstadien bzw. geringer Fallzahlen und des retrospektiven Charakters nicht gezogen werden.

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

5.5 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

Chemotherapeutisch kann diese Tumorentität in Analogie zum LMS behandelt werden, wobei spezifische Daten hierfür insgesamt limitiert sind [231].

Es gibt Hinweise, dass sich auch Rezidive von HG-ESS (NOS) histologisch heterogen mit Anteilen von high- und low-Grade Tumoren darstellen können. Ein Effekt einer endokrinen Therapie ist dennoch nicht zu erwarten, da selbst bei nachgewiesenen Rezeptoren, diese lediglich im low-Grade Anteil exprimiert werden. Der die Prognose bestimmende high-grade-Anteil wird jedoch von einer Hormontherapie nicht erfasst [233].

Eine endokrine Therapie spielt beim HG-ESS im Gegensatz zum LG-ESS daher keine Rolle.

6 Uterine Adenosarkome

6.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

Diese seltene Entität kommt mit einem Gipfel im 6. und 7. Lebensjahrzehnt in allen Altersklassen vor [234]. Da das Adenosarkom (AS) vom Endometrium ausgeht, tritt es gehäuft im Cavum uteri in Form eines Polypen auf [235]. Daher zeigt es auch in der Mehrzahl der Fälle eine vergleichbare Symptomatik wie das Endometriumkarzinom mit intermenstruellen oder postmenopausalen Blutungen evtl. ebenso einhergehend mit einer vergrößerten Gebärmutter mit ggf. entsprechenden Beschwerden. In der Sonographie stellt sich das AS im Gegensatz zu den meisten anderen uterinen Sarkomen meist als polypöser intracavaler Tumor dar. In Analogie zu den übrigen Entitäten fehlen allerdings auch hier spezifische Hinweise in den bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT).

Durch die beschriebene exponierte Lage im Cavum uteri wird das AS auch in der Mehrzahl der Fälle im Rahmen einer Hysteroskopie / Abrasio korrekt diagnostiziert [236].

6.2 Histopathologische Diagnose

Als epithelial-mesenchymale Tumoren des Uterus werden in der aktuellen WHO-Klassifikation das Adenomyom, das atypische Adenomyom und das Adenosarkom (AS) aufgezählt [5]. Das in der vorangegangenen WHO-Klassifikation noch aufgeführte Adenofibrom wurde nicht mehr berücksichtigt [237], da mittlerweile Konsens besteht, dass es sich bei den bisherigen Adenofibromen um Sonderformen eines AS, oder um benigne polypoide Veränderungen des Uterus handelt [238, 239]. Adenosarkome (AS) sind definiert als epithelial-mesenchymale Tumoren mit benigner epithelialer und maligner mesenchymaler Komponente [5, 237, 240] [183,184, WHO 2020]. Dabei zeigt die mesenchymale Komponente in ~90% der Fälle eine low-grade Histologie. Lässt sich die mesenchymale Komponente in >25% der Gesamtumorausdehnung nachweisen, oder besteht eine high-grade sarkomatöse Komponente, ergibt sich die Diagnose eines AS mit sarkomatöser Überwucherung (sarcomatous overgrowth; SO) [239, 241].

6.2.1 Immunhistochemie

Die mesenchymale Komponente der Adenosarkome weist in den meisten Fällen ohne sarkomatöse Überwucherung eine Expression von CD 10 sowie ER und PR auf, die bei einer sarkomatösen Überwucherung häufig verloren gehen [242-245]. Die Stromakomponente in der sarkomatösen Überwucherung zeigt oft eine aberrante p53-Expression mit hohem Ki-67 Labeling-Index [186,189]. Mittels Immunhistochemie, insbesondere bei Nachweis heterologer

Elemente und einer high-grade sarkomatösen Morphologie mit sarkomatöser Überwucherung sind maligne Müllersche Mischtumoren und undifferenzierte Endometriumkarzinome immunhistochemisch auszuschließen [82, 224, 238].

6.2.2 Molekularpathologie

Typische molekulare Veränderungen finden sich bei den AS nicht. Dennoch weisen mehr als 72% aller AS eine Alteration im PIK3–AKT/PTEN pathway [238], und häufig eine CDK7 und MDM-2-Amplifikation [238, 246] auf, die unabhängig vom Nachweis einer sarkomatösen Überwucherung ist. AS mit sarkomatöser Überwucherung sind genetisch instabiler [238, 246, 247] und weisen häufiger eine p53-Alteration auf.

6.3 Prognose

Weitgehend etablierte Prognosefaktoren beim AS sind eine tiefe myometrane Infiltration (Stadien-relevant) sowie eine sarkomatöse Überwucherung [248-252]. Weniger gut evaluiert, aber offenbar ebenso prognostisch relevant sind der Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen und Lymphknotenmetastasen [251]. Die molekularpathologisch nachweisbare genetische Instabilität und p53-Alteration gehen ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose einher und ist klar assoziiert mit einer sarkomatösen Überwucherung [238, 247, 253, 254].

6.4 Operative Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 6.E30	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei V.a. Adenosarkom, das auf den Uterus begrenzt ist, soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung erfolgen.	

Wie bei den anderen Sarkomen gilt die komplette Hysterektomie ohne Uterusverletzung als Therapie der Wahl.

Ob die Adnexe entfernt werden sollen ist unklar. Eine Analyse der SEER-Datenbank an n=162 Patientinnen mit Adenosarkomen ergab keinen Einfluss einer beidseitigen Adnexexstirpation auf das Überleben [115].

Der Stellenwert einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie ist ebenso unklar [202]. Die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls beträgt lediglich 3-4% [255].

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

Eine fertilitätserhaltende Therapie kann generell nicht empfohlen werden, da hierzu lediglich vereinzelte Fallserien publiziert wurden [256].

Sollte eine Patientin mit dringendem Kinderwunsch dennoch ein Fertilitäts-erhaltendes Management wünschen, so kann nach ausführlicher Aufklärung bei Tumoren ohne sarkomatöse Überwucherung bzw. ohne high-grade mesenchymale Komponente und ohne Lymphgefäß-Invasion bei einer umschriebenen polypoiden Läsion im Stadium T1a eine hysteroskopische R0-Resektion mit anschließender adjuvanter Megesterolacetat-Therapie 160 mg/die über mindestens 6 Monate (bei adäquater Hormonrezeptor-Expression) erfolgen. Ein solch abweichendes Management von der Standard Hysterektomie soll regelmäßig an einem in der Behandlung dieser Tumorentität erfahrenen Zentrum überwacht (MRT, Sonographie, Farbdopplersonographie) werden. In Fällen von fortgeschrittenen Befunden ist auch beim AS in Analogie zu den anderen Sarkomen die maximale operative Tumorreduktion anzustreben.

6.5 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

Ein Nutzen jeglicher adjuvanten Therapie konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Anhand von 1.884 Fällen der National Cancer Database hatte eine Chemotherapie keinen und eine postoperative Radiotherapie sogar einen negativen Effekt auf das Überleben [255].

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

Nach inkompletter Operation oder bei fortgeschrittenen Befunden kann man sich bzgl. des Managements bei Vorliegen einer sarkomatösen Überwucherung am HG-ESS bzw. bei fehlender Überwucherung und adäquater Expression von Hormonrezeptoren am LG-ESS orientieren.

6.6 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

Bei Rezidiven bzw. Metastasen von AS gibt es Hinweise, dass die operative Komplettresektion mit einem verbesserten Überleben assoziiert ist (26 vs. 15 Monate) [257].

Aufgrund dessen wird analog zu den anderen uterinen Sarkomen die Überprüfung eines operativen Ansatzes mit Komplettresektion empfohlen.

Ein optimales Regime bezüglich einer Systemtherapie fehlt. Rezidive von Adenosarkomen mit sarcomatous overgrowth sollten in Analogie zum HG-ESS eine Chemotherapie erhalten [258]. Rezidive von Adenosarkomen ohne sarkomatöse Überwucherung mit Hormonrezeptor-Expression sollten in Analogie zu LG-ESS endokrin therapiert werden.

Eine Strahlentherapie kann zur Palliation von isolierten Rezidiven bei Inoperabilität gezielt eingesetzt bzw. postoperativ bei isolierten Befunden erwogen werden, ohne dass allerdings valide Daten existieren, welche einen positiven Einfluss auf das Überleben zeigen.

7 Rhabdomyosarkome des Uterus bei Kindern und Jugendlichen

Im Kindes- und Jugendalter sind neben dem Uterus vorrangig Vagina und Zervix Prädispositionsstellen für das Auftreten von Rhabdomyosarkomen. Ungefähr 10% aller bei Mädchen diagnostizierten Rhabdomyosarkome treten im weiblichen Genitaltrakt auf. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 1,9 Jahren für vaginale, 2,7 Jahren für uterine und 13,5 Jahren für zervikale Rhabdomyosarkome. 97% aller Rhabdomyosarkome des weiblichen Genitaltrakts zeigen einen nicht-alveolären histologischen Befund. Bei 5% aller Patienten liegt ein regionaler Lymphknotenbefall vor. Das Überleben der Kinder ist sehr gut (10-Jahre ereignisfreies Überleben 74%, 10-Jahre Gesamtüberleben 92%) [259, 260].

Bei einer Raumforderung an Vagina, Zervix und/ oder Uterus bei einem Kind oder einer Jugendlichen besteht immer Verdacht auf ein Rhabdomyosarkom. In jedem Fall ist zunächst eine bioptische Sicherung der Diagnose anzustreben und eine mutilierende Operation zu vermeiden [259]. Die notwendige multimodale Behandlung sollte entsprechend den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuss (§ 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V) in einem kideronkologischen Zentrum erfolgen.

Im Rahmen der Staging Untersuchungen werden die folgenden diagnostischen Maßnahmen empfohlen: CT Thorax, Ultraschall oder MRT des Abdomens und Beckens zur Darstellung der

abführenden Lymphknotenstationen, Knochenmarkbiopsien an 2 Stellen und eine Knochenszintigraphie oder 2-[18F] FDG PET/CT [261].

Die initiale Risikostratifikation erfolgt anhand der folgenden klinischen Parameter (Tabelle 16):

Tabelle 16: Risikostratifikation nach klinischen Parametern bei Rhabdomyosarkomen

Risiko	Parameter
Niedriges Risiko	Nicht alveoläre Histologie
	Tumordurchmesser <= 5cm und Alter bei Diagnose < 10 Jahre
	N0, M0
	Primäre R0 Resektion
Standard Risiko	Nicht alveoläre Histologie
	N0, M0
	Primäre R1/ R2 Resektion
Hohes Risiko	Nicht-alveoläre Histologie und N1
	Alveoläre Histologie und N0
	M0
Sehr hohes Risiko	Alveoläre Histologie und N1
	M0
Systemisch metastasiert	M1

Nach bioptischer Sicherung der Diagnose ist eine primäre Operation nur in den Fällen anzustreben, bei denen eine organerhaltende R0 Resektion möglich ist. Alle anderen Tumoren werden einer neoadjuvanten Polychemotherapie zugeführt. Die Intensität der Chemotherapie hängt von der initialen Risikostratifikation ab [259, 261].

Die definitive Lokalthherapie ist nach 10 Wochen neoadjuvanter Chemotherapie vorgesehen. Mutilierende Operationen sind zu vermeiden [259, 261].

Nach einer initialen R0 Resektion besteht bei nicht-alveolären Tumoren keine Indikation zur adjuvanten Radiotherapie [259, 261]. Sonst ist eine adjuvante Radiotherapie gegebenenfalls im Rahmen einer organ-erhaltenden Operation in Kombination mit einer Brachytherapie in entsprechend spezialisierten Zentren [259, 262].

Das 10-Jahre ereignisfreie Überleben von 237 Kindern/Jugendlichen mit lokalisierten Rhabdomyosarkomen des weiblichen Genitaltrakts lag bei 81% mit und 71% ohne Radiotherapie ($p=0,08$); es bestand auch gleichfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (94% versus 89% mit und ohne Radiotherapie, $p=0,12$). 38 von 43 Kindern mit Tumoren der Zervix, 6 von 8 Kindern mit Tumoren des Uteruskorpus und 58 von 83 Kindern mit Tumoren der Vagina blieben in einer langanhaltenden Remission, nachdem sie eine Chemotherapie mit oder ohne organerhaltende Operation – jedoch keine Radiotherapie – erhalten hatten (5).

Alle Kinder und Jugendlichen mit Rhabdomyosarkomen des weiblichen Genitaltrakts erhalten eine adjuvante Chemotherapie [259, 261]. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie ist unabhängig vom Resektionszeitpunkt und Resektionsstatus. Die Intensität der Chemotherapie hängt von der initialen Risikostratifikation und dem Ergebnis der Resektion ab [259, 261].

Bei metastatischen Erkrankungen, Lymphknotenbefall und/oder alveolärer Histologie wird zudem eine Erhaltungskemotherapie empfohlen (6).

Generell wird nach Anthrazyklin-Exposition im Kindes- bzw. Jugendalter aufgrund der potenziellen Langzeit-Nebenwirkungen eine regelmäßige kardiologische Nachsorge empfohlen.

8 Morcellement

Konsensbasierte Empfehlung 8.E29

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Ein Morcellement führt bei uterinen Sarkomen zu einer Verschlechterung des lokoregionären rezidiv-freien Überlebens. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ist jedoch nicht zweifelsfrei belegt. Darüber soll die Patientin aufgeklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E30

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei einer Patientin in der Postmenopause soll von einem Morcellement von Myomen und des Uterus Abstand genommen werden

Konsensbasierte Empfehlung 8.E31

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Disseminierung von Tumorzellen kann durch die Verwendung von Bergesäcken beim Morcellement nicht ausgeschlossen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 8.E33

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nach einem Morcellement sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Im Rahmen der leitlinienkonformen Komplettierungsoperation nach Morcellement soll im Falle von intraabdominalen Tumorabsiedelungen eine Resektion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit erfolgen.

Im Rahmen von Uterus-erhaltenden Myomoperationen, bzw. totalen und subtotalen Hysterektomien kann es unabhängig vom operativen Zugang zu einem Morcellement von vermeintlich benignem Gewebe kommen, das sich postoperativ als Uterussarkom herausstellt.

Die Prävalenz von unerkannten Uterussarkomen im Rahmen von Hysterektomien und Myomoperationen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 1/204 und 1/7.400 (0,49%-0,014%) [263]. Eine zusammenfassende Analyse der Frequenz akzidentiell operierter Uterussarkome in 10 internationalen Studien mit 8.753 Operationen ergab eine Häufigkeit von 0,24% [263]. Eine Meta-Analyse von 10.120 Patientinnen aus 9 Studien ergab eine vergleichbare Häufigkeit akzidentiell operierter Uterussarkome von 0,29% [264]. Eine deutsche Analyse aus dem Jahr 2017 von 475 Morcellierungsoperationen aus den Jahren 2004 bis 2014 fand ein Risiko von 0,35% (1/280) für das akzidentielle Morcellement eines vorab unbekanntes Uterussarkoms im Rahmen einer Hysterektomie und keinen Fall eines Uterussarkoms im Rahmen von 195 Myommorcellationen (0/195) [265]. Eine weitere deutsche Studie mit 10.731 LASH-Operationen fand eine Rate von 0,06% Uterussarkomen und 0,07% Endometriumkarzinomen [266]. In einer der größten Serien mit 26.643 Patientinnen fanden sich 88 Fälle von uterinen Sarkomen (Prävalenz 0,33%), davon 29 LMS, 48 ESS und 11 Adenosarkome [267].

In den 2018 publizierten Statements und Handlungsempfehlungen verschiedener Organisationen ist bislang davon ausgegangen worden, dass ein Morcellement von unerkannten Sarkomen im

Rahmen von Hysterektomien, konservativen Myomoperationen und laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomien (LASH) mit einer Verschlechterung der onkologischen Prognose hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in Verbindung gebracht werden kann [17, 18, 263, 268-271].

Mittels einer systematischen Literaturübersicht und einer Meta-Analyse von 4 Studien aus dem Jahr 2015 mit einer allerdings begrenzten Fallzahl von 75 morcellierten und 127 nicht morcellierten Tumoren wurde lediglich eine signifikant erhöhte Rate von lokoregionären Rezidiven (Becken plus intraabdominal) durch das Morcellement gefunden. Die extraabdominale Rezidivrate (Fernmetastasen) war hingegen nicht betroffen. Das Gesamtüberleben war nach dem Morcellement dennoch signifikant schlechter [272]. In einer Studie von Park et al. [20] (25 Fälle mit und 31 ohne Morcellement) wurde in der multivariaten Analyse eine signifikante Assoziation eines Morcellements mit einem schlechteren Überleben gesehen. In der univariaten Analyse fand sich eine signifikante Assoziation mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben. Die Daten beziehen sich offensichtlich auf die lokoregionären Rezidive. In beiden Gruppen wurden nur je 4 Fernmetastasen beobachtet, so dass mittels dieser Studie mit gleichfalls wenigen Fällen hinsichtlich eines entsprechenden Risikos keine Aussage möglich ist. George et al. [273] fanden in einer Kohortenstudie (19 Fälle mit und 39 Fälle ohne mit Morcellement) ein signifikant erhöhtes lokoregionäres Risiko aber keinen signifikanten Einfluss auf OS. Das Verhalten von Fernmetastasen wurde nicht beurteilt. Lin et al. [274], sahen bei 14 morcellierten und 29 nicht morcellierten LMS keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie auf das Verhalten der lokoregionären Rezidive und der Fernmetastasen. Die Untersuchungen von Nemeč [247] und Gao [275] mit ebenfalls relativ kleinen Fallzahlen ließen keinen Hinweis auf eine Auswirkung eines Morcellement auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben erkennen. Das Problem aller Studien war eine nur kleine Fallzahl.

Raspagliesi et al. [276] fanden bei 52 morcellierten und 73 nicht morcellierten LG-ESS und UUS keinen Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

In einer großen retrospektiven Serie mit 843 okkulten Endometriumkarzinomen und 334 okkulten uterinen Sarkomen war die 5-Jahres-krebsspezifische Mortalität nach Hysterektomie mit Morcellierung gegenüber ohne Morcellement signifikant erhöht (Hazard ratio [HR] 2.66; 95% KI 1,11-6,37) [267]. Diese Assoziation war auf uterine Sarkome beschränkt, zeigte sich jedoch nicht bei Endometriumkarzinomen. Dennoch bleibt die Aussage in dieser gemischten Gruppe fragwürdig.

Zwei aktuelle Arbeiten mit deutlich höheren Fallzahlen als alle genannten Studien zusammen haben kürzlich Reichert et al. [277] mit insgesamt 301 LMS-Fällen (121 mit und 180 ohne Morcellement) und Nobre et al. [278] mit insgesamt 152 Fällen (45 mit und 107 ohne Morcellement) publiziert. Die letztgenannte Studie enthielt auch einige vaginale Morcellements. In beiden Studien wurde klar zwischen lokoregionären Rezidiven (Becken, Bauchhöhle) und Fernmetastasen unterschieden. In der Studie von Reichert [1neu] ist erstmals auch eine Unterteilung in die Stadien pT 1 und > pT 1 unter Ausschluss primär metastasierter Fälle vorgenommen worden. Im Stadium > pT 1 hatte ein Morcellement keinen Einfluss auf die Prognose. In Stadium pT1 verdoppelte ein Morcellement in der multivariablen Analyse das Risiko für lokoregionäre Rezidive (HR 2,1, 95 %-KI 1,41-3,16, $p < 0,0019$) und halbierte das Risiko für Fernmetastasen (HR 0,52, KI 0,32-0,84, $p = 0,008$). Das Gesamtüberleben wurde durch das Morcellement nicht beeinflusst. Nobre et al. untersuchten bei LMS nur das Stadium pT1. Sie fanden wie auch Reichert [277] ein signifikant erhöhtes Risiko für lokoregionäre Rezidive und ein signifikant gesenktes Risiko für Fernmetastasen aber keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben (HR 1,1 (95 % KI 0,67-1,82, $p = 0,7$)). Der Effekt eines vaginalen Morcellements ließ sich wegen zu niedrigen Zahlen nicht darstellen. Das potenzielle Rezidivrisiko im Rahmen einer vaginalen Hysterektomie ist gegenwärtig nicht ausreichend untersucht. Wasson et al. [279] analysierten 2.296 vaginale Hysterektomien, von denen in 611 Fällen ein Morcellement erfolgt war. Die Inzidenz akzidentiell morcellierter Malignome betrug 0,82% (5/611, 3 Endometriumkarzinome, 2 Sarkome). Rezidive wurden nicht beobachtet. Die Zahl von 2 Sarkomen lässt jedoch keinerlei Schlussfolgerung zu. Eine weitere Analyse von über 3.000 Hysterektomien mit insgesamt 18 Sarkomen (16 low-grade endometriale Stromasarkome, 2 Leiomyosarkome) ist wegen der niedrigen Fallzahl gleichfalls nicht aussagekräftig [280].

Zusammenfassend zeichnet sich unter Berücksichtigung aller relevanten Literaturquellen ab, dass ein Morcellement offensichtlich keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, das lokoregionäre Risiko signifikant erhöht und das Risiko für Fernmetastasen senkt, zumindest aber unbeeinflusst lässt. Das konsistente Verhalten hinsichtlich des Fernmetastasenrisikos ist gegenwärtig nicht erklärbar.

Insgesamt muss ein Morcellement wegen Erhöhung des lokoregionären Risikos dennoch als inadäquate Operation angesehen werden, die vor allem durch eine bessere Diagnostik vermieden werden kann.

Ein sicherer präoperativer Ausschluss von Uterussarkomen ist mittels Symptomatik, klinischer und bildgebender (Ultraschall, CT, PET-CT, MRT) Befunde sowie der Wachstumsdynamik als

Einzelbefunde nicht möglich [263, 281]. Scores aus der Summation von klinischen und bildgebenden Befunden können jedoch bei der Diskriminierung von LMS und Leiomyomen hilfreich sein. Ein von der International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE) vorgeschlagener Risiko-Score basiert jedoch lediglich auf aus der Literatur entnommenen und zusammengefassten klinischen und Ultraschall- bzw. MR-Kriterien [18]. Ein von Zhang et al. vorgestellter Score [282] als auch der rPRESS-Score von Nagai et al. [283] beruhen nur auf kleinen Fallzahlen. Ein Score mit deutlich höheren Fallzahlen (826 Leiomyome und 293 LMS) wurde von Köhler und Mitarbeitern entwickelt [19]. Allerdings wurden alle Scores auf der Basis retrospektiv erhobener LMS- Daten erhoben und konnten bislang nicht prospektiv validiert werden.

Wenn intermenstruelle oder postmenopausalen Blutungen in Kombination mit einem schnellen Wachstum und den bei den einzelnen Abschnitten beschriebenen sonographischen Befunden auftreten, erscheint es sinnvoll, in diesen Fällen unabhängig von einem definitiven Score ein erhöhtes Risiko für ein Uterussarkom zu unterstellen. Das gilt in besonderem Masse für die Postmenopause. In Fällen von abnormen Blutungen ist immer eine Abrasio indiziert, wobei ein „negativer“ Befund ein Sarkom definitiv nicht ausschließt. Weitere Maßnahmen stellen eine MRT und die Bestimmung von Laborwerten wie z. B. der LDH dar. Unabhängig von der Tatsache, dass der Wert unspezifisch ist, liegt der Cut-off bei 186,5 U/L [284].

Vorsicht ist generell geboten, wenn weitere Risikofaktoren existieren: eine laufende oder abgeschlossene Tamoxifentherapie [215] oder hereditäre Tumorsyndrome (z. B. Li-Fraumeni Syndrom) [285] vorliegen.

Die Verwendung von Bergesäcken zur Vermeidung der Disseminierung von malignen Zellen im Rahmen einer Morcellierungsoperation wurde in diversen Studien beschrieben [286-289]. Eine klinische Validierung der Technik des „in-bag morcellation“ liegt allerdings nicht vor, sodass über die onkologische Sicherheit dieser Technik keine zuverlässige Aussage gemacht werden kann [18, 263, 271]. In einer aktuellen Analyse der Cochrane Database aus dem Jahr 2020 fand sich kein Nachweis der Effektivität und Sicherheit von Bergesäcken („in-bag morcellation“) mit intracorporalem oder extracorporalem Morcellement [290].

Da ein Morcellement weiterhin als inadäquate Operation gelten muss, kann man sich hinsichtlich des Vorgehens nach einem Morcellement am Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [263] und an den internationalen Empfehlungen und Stellungnahmen orientieren [17, 18, 268-271]. Diese Aussagen gelten auch für offene oder endoskopische Tumor-Exstirpationen unabhängig von einem Morcellement [253]. Demnach

besteht Konsens, zeitnah eine adäquate onkologische Operation nachzuholen, wie sie bei den einzelnen Entitäten empfohlen wird.

Es ist durch keinerlei Daten belegt, dass wegen des nachgewiesenen erhöhten lokoregionären Rezidiv-Risikos nach einem Morcellement eine Systemtherapie von irgendeinem Nutzen ist. Nach einer Koreanischen Multicenter-Studie [291] war die Rate der pelvinen, retroperitonealen und abdominalen Rezidive nach einer adjuvanten Behandlung (Chemotherapie, Radiochemotherapie, Radiotherapie) morcellierter LMS nicht verändert, es gab sogar einen Trend zu vermehrten Fernmetastasen. Raspagliosi et al. [276] haben bei allerdings relativ kleiner Fallzahl gleichfalls keinen Effekt gesehen. Eine Systemtherapie ist somit nicht begründet.

Eine Radiotherapie sollte nach Morcellement nicht durchgeführt werden. Sie müsste bei der regelhaft intraperitonealen Zelldissemination ohnehin als stark nebenwirkungsbelastete Ganzabdomenbestrahlung erfolgen.

9 Nachsorge

Konsensbasierte Empfehlung 9.E35

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 9.E36

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine weiterführende bildgebende Diagnostik zur Früherkennung von Metastasen kann sinnvoll sein.

Die Nachsorge dient der Sicherung des Heilerfolges und der Lebensqualität.

Ob eine lokale Intervention bei frühzeitig festgestellten uni-lokulären Rezidiven/Metastasen zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, ist nicht eindeutig belegt.

Gleichwohl kann eine weiterführende bildgebende Diagnostik zur Früherkennung von Metastasen sinnvoll sein, um potenziell die Chancen auf eine Komplett-Resektion zu optimieren (siehe auch spezielle Kapitel der einzelnen Entitäten). In Analogie zu den anderen uterinen Malignomen ist der Nutzen einer routinemäßigen Bildgebung betreffs des Gesamtüberlebens gleichfalls nicht belegt.

Die allgemeine Nachsorge der Patientin zielt auf die psychosozialen und sozialmedizinischen Aspekte ab. Die Nachbetreuung soll auch berücksichtigen, dass eventuelle Begleiterkrankungen den Schweregrad der kurz-, mittel- und langfristigen Therapie Nebenwirkungen nach einer OP und/oder perkutanen Radiatio sowie einer medikamentösen/zytostatischen Behandlung erhöhen können. Die Therapie dieser Nebenwirkungen sollte in Anlehnung an die S3-Leitlinie "032-054OL Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie" - erfolgen [292].

10 Patientinnenaufklärung

Konsensbasierte Empfehlung 10.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 10.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 10.E39

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zur Verbesserung der Patientinnenaufklärung sollten Ärztinnen/Ärzte qualitätsgesicherte Fortbildungen zur Kommunikation mit den Patientinnen absolvieren.

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

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

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

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

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

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

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

11 Mögliche Systemtherapie-Schemata

Metastasiertes Leiomyosarkom

Doxorubicin 60 bis 75 mg/m² alle 3 Wochen

Evtl. in Kombination:

Doxorubicin+Dacarbazin – 60 + 3 x 300 bis 75 + 3 x 400 mg/m² Doxorubicin+Trabectedin – 60 + 1,1 mg/m² (off label)

Further line metastasiert- LMS:

Gemcitabin + Docetaxel - 675 bis 900 mg/m² Tag 1 und 8 + 75 bis 100 mg/m² Tag 8 – q 3wks (Pegfilgrastim support Tag 9)

Trabectedin 1.5 mg/m² – q 3wks

Pazopanib 800 mg/die

Endokrine Therapie, wenn ER-Expression positiv: Letrozol 2.5 mg/die, möglich

Nach Versagen, Therapie nach molekularer Diagnostik (NGS)

Low-Grade endometriales Stromasarkom - metastasiert

Aromatasehemmer (Letrozol 2.5 mg/die)

Alternativ: Gestagene (Megestrolacetat 80-160 mg/die oder Medroxyprogesteronacetat 200 mg/die)

High-Grade endometriales Stromasarkom, Adenosarkom und undifferenziertes Sarkom - metastasiert

Doxorubicin 60 bis 75 mg/m² alle 3 Wochen

Evtl. in Kombination:

Doxorubicin + Ifosfamid (Cave: Toxizität) – 60 bis 75 mg/m² + 4 x 2,5 g/m²

IV. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission</i>	13
<i>Abbildung 2: Feststellung Überarbeitungs-/Ergänzungsbedarf</i>	21
<i>Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus glattmuskulärer Tumoren des Uterus mit spindelzelliger Morphologie ...</i>	64
<i>Abbildung 4: Synopsis der Morphologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie endometrialer Stromasarkome (ESS) und undifferenzierter uteriner Sarkome (UUS)</i>	74

V. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor:</i>	9
<i>Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe.....</i>	9
<i>Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe</i>	10
<i>Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:</i>	10
<i>Tabelle 5: Beteiligte Experten</i>	12
<i>Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)</i>	24
<i>Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care. 2010)</i>	24
<i>Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i>	26
<i>Tabelle 9: Interessenkonfliktmanagement.....</i>	28
<i>Tabelle 10: Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten</i>	29
<i>Tabelle 11: FIGO- und TNM-Stadien der Leiomyosarkome und endometrialen Stromasarkome* des Uterus [12, 13]</i>	47
<i>Tabelle 12: FIGO-/TNM-Stadien der Adenosarkome* des Uterus [12, 13].....</i>	48
<i>Tabelle 13: Essentielle Diagnosekriterien uteriner Leiomyosarkome [5, 82].....</i>	63
<i>Tabelle 14: Morphologische Differenzierungsmerkmale endometrialer Stromasarkome</i>	76
<i>Tabelle 15: Molekulare Merkmale endometrialer Stromasarkome</i>	77
<i>Tabelle 16: Risikostratifikation nach klinischen Parametern bei Rhabdomyosarkomen.....</i>	93

VI. Literaturverzeichnis

1. Wittekind, C. and H.J. Meyer, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 2010, Weinheim: Wiley-VHC Verlag. 184-187.
2. Oliva, E., et al., *Mesenchymal Tumors of the Uterus*, in *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract*, R.J. Kurman, et al., Editors. 2014, IARC Press: Lyon. p. 135-147.
3. Brooks, S.E., et al., *Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999*. *Gynecol Oncol*, 2004. **93**(1): p. 204-8.
4. Conklin, C.M. and T.A. Longacre, *Endometrial stromal tumors: the new WHO classification*. *Adv Anat Pathol*, 2014. **21**(6): p. 383-93.
5. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone 5th Edition*. 2020, Lyon: IARC Press.
6. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours 5th Edition*. 2020, Lyon: IARC Press.
7. Fletcher, C.D.M., et al., *WHO Classification of Soft Tissue and Bone*. 2013, Lyon: IARC Press.
8. McCluggage, W.G., *Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas?* *J Clin Pathol*, 2002. **55**(5): p. 321-5.
9. Lopez-Garcia, M.A. and J. Palacios, *Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas*. *Semin Diagn Pathol*, 2010. **27**(4): p. 274-86.
10. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.*
11. D'Angelo, E. and J. Prat, *Uterine sarcomas: a review*. *Gynecol Oncol*, 2010. **116**(1): p. 131-9.
12. Prat, J., *FIGO staging for uterine sarcomas*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009. **104**(3): p. 177-8.
13. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*. 2017: Wiley-VHC Verlag.
14. Liao, Q., J. Wang, and J. Han, *[Clinical and pathological analysis on 106 cases with uterine sarcoma]*. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2001. **36**(2): p. 104-7.
15. Hinchcliff, E.M., et al., *The Role of Endometrial Biopsy in the Preoperative Detection of Uterine Leiomyosarcoma*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016. **23**(4): p. 567-72.
16. Skorstad, M., A. Kent, and M. Lieng, *Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016. **95**(11): p. 1228-1234.
17. Halaska, M.J., et al., *European Society of Gynecological Oncology Statement on Fibroid and Uterine Morcellation*. *Int J Gynecol Cancer*, 2017. **27**(1): p. 189-192.
18. Sizzi, O., et al., *Assessing the risk of laparoscopic morcellation of occult uterine sarcomas during hysterectomy and myomectomy: Literature review and the ISGE recommendations*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018. **220**: p. 30-38.
19. Kohler, G., et al., *Benign uterine mass-discrimination from leiomyosarcoma by a preoperative risk score: a multicenter cohort study*. *Arch Gynecol Obstet*, 2019. **300**(6): p. 1719-1727.
20. Park, J.Y., et al., *The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma*. *Gynecol Oncol*, 2011. **122**(2): p. 255-9.
21. Amant, F., et al., *Clinical management of uterine sarcomas*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(12): p. 1188-98.
22. Ludovisi, M., et al., *Imaging in gynecological disease (15): clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcoma*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. **54**(5): p. 676-687.

23. Tong, A., et al., *MRI screening for uterine leiomyosarcoma*. J Magn Reson Imaging, 2019. **49**(7): p. e282-e294.
24. Lakhman, Y., et al., *Differentiation of Uterine Leiomyosarcoma from Atypical Leiomyoma: Diagnostic Accuracy of Qualitative MR Imaging Features and Feasibility of Texture Analysis*. Eur Radiol, 2017. **27**(7): p. 2903-2915.
25. Santos, P. and T.M. Cunha, *Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features*. Diagn Interv Radiol, 2015. **21**(1): p. 4-9.
26. Dubreuil, J., et al., *Diffusion-weighted MRI and 18F-FDG-PET/CT imaging: competition or synergy as diagnostic methods to manage sarcoma of the uterus? A systematic review of the literature*. Nucl Med Commun, 2017. **38**(1): p. 84-90.
27. Muheremu, A., et al., *Positron emission tomography/computed tomography for osseous and soft tissue sarcomas: A systematic review of the literature and meta-analysis*. Mol Clin Oncol, 2017. **7**(3): p. 461-467.
28. Coffey, D., A.L. Kaplan, and I. Ramzy, *Intraoperative consultation in gynecologic pathology*. Arch Pathol Lab Med, 2005. **129**(12): p. 1544-57.
29. Otis, C.N., et al. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Sarcoma*. 2013; Available from: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/UterineSarcomaProtocol_3000.pdf.
30. McCluggage, W.G., C. Fisher, and L. Hirschowitz, *Dataset for histological reporting of uterine sarcomas*. 2014.
31. Ehdavand, S., et al., *Incidental gynecologic neoplasms in morcellated uterine specimens: a case series with follow-up*. Hum Pathol, 2014. **45**(11): p. 2311-7.
32. Horn, L.C., et al., *[Interdisciplinary S2k guidelines on the diagnosis and treatment of uterine sarcomas-recommendations for surgical pathology]*. Pathologe, 2020. **41**(6): p. 621-633.
33. Ognjanovic, S., et al., *Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database*. Cancer, 2012. **118**(5): p. 1387-96.
34. Li, F.P., et al., *A cancer family syndrome in twenty-four kindreds*. Cancer Res, 1988. **48**(18): p. 5358-62.
35. Bougeard, G., et al., *Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers*. J Clin Oncol, 2015. **33**(21): p. 2345-52.
36. Chompret, A., et al., *Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening*. J Med Genet, 2001. **38**(1): p. 43-7.
37. Stewart, C.J., A. Charles, and W.D. Foulkes, *Gynecologic Manifestations of the DICER1 Syndrome*. Surg Pathol Clin, 2016. **9**(2): p. 227-41.
38. Brenneman, M., et al., *Temporal order of RNase IIIb and loss-of-function mutations during development determines phenotype in pleuropulmonary blastoma / DICER1 syndrome: a unique variant of the two-hit tumor suppression model*. F1000Res, 2015. **4**: p. 214.
39. Sorensen, S.A., J.J. Mulvihill, and A. Nielsen, *Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms*. N Engl J Med, 1986. **314**(16): p. 1010-5.
40. Fotiadis, C., et al., *Gardner's syndrome: a case report and review of the literature*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(34): p. 5408-11.
41. Gonzalez, I.A., et al., *DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma*. Mod Pathol, 2022. **35**(1): p. 4-22.
42. Le, A.N., et al., *Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome*. Breast Cancer Res Treat, 2020. **181**(1): p. 181-188.
43. Kasper, E., et al., *Contribution of genotoxic anticancer treatments to the development of multiple primary tumours in the context of germline TP53 mutations*. Eur J Cancer, 2018. **101**: p. 254-262.
44. Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address, e.d.s.c. and N. Cancer Genome Atlas Research, *Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas*. Cell, 2017. **171**(4): p. 950-965 e28.

45. Villani, A., et al., *Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(9): p. 1295-305.
46. Hensley, M.L., et al., *Genomic Landscape of Uterine Sarcomas Defined Through Prospective Clinical Sequencing*. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(14): p. 3881-3888.
47. Choi, J., et al., *Integrated mutational landscape analysis of uterine leiomyosarcomas*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021. **118**(15).
48. Doyle, L.A., et al., *Characteristics of mismatch repair deficiency in sarcomas*. *Mod Pathol*, 2019. **32**(7): p. 977-987.
49. Lam, S.W., et al., *Mismatch repair deficiency is rare in bone and soft tissue tumors*. *Histopathology*, 2021. **79**(4): p. 509-520.
50. Ben-Ami, E., et al., *Immunotherapy with single agent nivolumab for advanced leiomyosarcoma of the uterus: Results of a phase 2 study*. *Cancer*, 2017. **123**(17): p. 3285-3290.
51. Movva, S., et al., *Multi-platform profiling of over 2000 sarcomas: identification of biomarkers and novel therapeutic targets*. *Oncotarget*, 2015. **6**(14): p. 12234-47.
52. Chiang, S., et al., *TSC2-mutant uterine sarcomas with JAZF1-SUZ12 fusions demonstrate hybrid features of endometrial stromal sarcoma and PEComa and are responsive to mTOR inhibition*. *Mod Pathol*, 2022. **35**(1): p. 117-127.
53. Wagner, A.J., et al., *nab-Sirolimus for Patients With Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors*. *J Clin Oncol*, 2021. **39**(33): p. 3660-3670.
54. Bohm, M.J., et al., *Analysis of the CDK4/6 Cell Cycle Pathway in Leiomyosarcomas as a Potential Target for Inhibition by Palbociclib*. *Sarcoma*, 2019. **2019**: p. 3914232.
55. Martin-Broto, J., et al., *Phase II trial of CDK4/6 inhibitor palbociclib in advanced sarcoma based on mRNA expression of CDK4/CDKN2A*. *Signal Transduct Target Ther*, 2023. **8**(1): p. 405.
56. Seligson, N.D., et al., *BRCA1/2 Functional Loss Defines a Targetable Subset in Leiomyosarcoma*. *Oncologist*, 2019. **24**(7): p. 973-979.
57. Dall, G., et al., *Targeting homologous recombination deficiency in uterine leiomyosarcoma*. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023. **42**(1): p. 112.
58. Ingham, M., et al., *Phase II Study of Olaparib and Temozolomide for Advanced Uterine Leiomyosarcoma (NCI Protocol 10250)*. *J Clin Oncol*, 2023. **41**(25): p. 4154-4163.
59. Cocco, E., M. Scaltriti, and A. Drilon, *NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018. **15**(12): p. 731-747.
60. Drilon, A., et al., *Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(8): p. 731-739.
61. Drilon, A., et al., *Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1)*. *Cancer Discov*, 2017. **7**(4): p. 400-409.
62. Marchio, C., et al., *ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(9): p. 1417-1427.
63. Nilforoushan, N., et al., *NTRK-Fusion Sarcoma of the Uterine Cervix: Report of 2 Cases With Comparative Clinicopathologic Features*. *Int J Gynecol Pathol*, 2022. **41**(6): p. 642-648.
64. Koivisto-Korander, R., et al., *Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: results from NORDCAN and NOCCA databases*. *Maturitas*, 2012. **72**(1): p. 56-60.
65. Zaloudek, C.J., M.R. Hendrickson, and R.A. Soslow, *Mesenchymal Tumors of the Uterus*, in *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, R.J. Kurman, L. Hedrick Ellenson, and B.M. Ronnett, Editors. 2011, Springer: New York, Dodrecht, Heidelberg, London.
66. King, M.E., G.R. Dickersin, and R.E. Scully, *Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases*. *Am J Surg Pathol*, 1982. **6**(7): p. 589-98.
67. Toledo, G. and E. Oliva, *Smooth muscle tumors of the uterus: a practical approach*. *Arch Pathol Lab Med*, 2008. **132**(4): p. 595-605.

68. Ip, P.P. and A.N. Cheung, *Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011. **25**(6): p. 691-704.
69. Clement, P.B., *The pathology of uterine smooth muscle tumors and mixed endometrial stromal-smooth muscle tumors: a selective review with emphasis on recent advances*. Int J Gynecol Pathol, 2000. **19**(1): p. 39-55.
70. Hart, W.R., *Symposium 2: mesenchymal lesions of the uterus*. Histopathology, 2002. **41**: p. 12-31.
71. Pelmus, M., et al., *Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(3): p. 385-90.
72. Ellis, I.O., et al., *Grading of breast cancer*, in *WHO Classification of Tumours of the Breast*, S.R. Lakhani, et al., Editors. 2012, IARC Press. p. 19-20.
73. D'Angelo, E., et al., *Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki67, and Bcl-2 identify two groups with different prognosis*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(2): p. 328-33.
74. Quade, B.A. and S.J. Robboy, *Uterine smooth muscle tumors*, in *Robboy's pathology of the female reproductive tract*, S.J. Robboy and J. Prat, Editors. 2009, Churchill Livingstone: New York. p. 457-484.
75. Coindre, J.M., *Grading and staging of sarcoma*, in *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, C.D.M. Fletcher, et al., Editors. 2013, IARC Press: Lyon. p. 17-18.
76. Bell, S.W., R.L. Kempson, and M.R. Hendrickson, *Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases*. Am J Surg Pathol, 1994. **18**(6): p. 535-58.
77. Oliva, E., *Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations*. Int J Gynecol Pathol, 2014. **33**(4): p. 374-84.
78. Boyd, C. and W.G. McCluggage, *Unusual morphological features of uterine leiomyomas treated with progestogens*. J Clin Pathol, 2011. **64**(6): p. 485-9.
79. Paik, S.S., et al., *Uterine leiomyoma with massive lymphoid infiltration: case report and review of the literature*. Pathol Int, 2004. **54**(5): p. 343-8.
80. Lim, D., et al., *Interobserver variability in the interpretation of tumor cell necrosis in uterine leiomyosarcoma*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(5): p. 650-8.
81. Prayson, R.A., J.R. Goldblum, and W.R. Hart, *Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients*. Am J Surg Pathol, 1997. **21**(4): p. 383-91.
82. Oliva, E., *Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia*. Mod Pathol, 2016. **29** Suppl 1: p. S104-20.
83. Ip, P.P., A.N. Cheung, and P.B. Clement, *Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(7): p. 992-1005.
84. Abeler, V.M., et al., *Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients*. Histopathology, 2009. **54**(3): p. 355-64.
85. Ly, A., et al., *Atypical leiomyomas of the uterus: a clinicopathologic study of 51 cases*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(5): p. 643-9.
86. Burch, D.M. and F.A. Tavassoli, *Myxoid leiomyosarcoma of the uterus*. Histopathology, 2011. **59**(6): p. 1144-55.
87. Peacock, G. and S. Archer, *Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: case report and review of the literature*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(6): p. 1515-8; discussion 1518-9.
88. Nucci, M.R., et al., *h-Caldesmon expression effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(4): p. 455-63.
89. Coosemans, A., et al., *Upregulation of Wilms' tumour gene 1 (WT1) in uterine sarcomas*. Eur J Cancer, 2007. **43**(10): p. 1630-7.
90. Leiser, A.L., et al., *Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(1): p. 86-91.

91. Leitao, M.M., et al., *Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma*. Cancer, 2004. **101**(6): p. 1455-62.
92. Oliva, E., et al., *An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(4): p. 403-12.
93. Zhai, Y.L., et al., *Expression of steroid receptors, Ki-67, and p53 in uterine leiomyosarcomas*. Int J Gynecol Pathol, 1999. **18**(1): p. 20-8.
94. Mills, A.M., et al., *Cell cycle regulatory markers in uterine atypical leiomyoma and leiomyosarcoma: immunohistochemical study of 68 cases with clinical follow-up*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(5): p. 634-42.
95. Delgado, B., et al., *P16, Ki67, P53, and WT1 Expression in Uterine Smooth Muscle Tumors: An Adjunct in Confirming the Diagnosis of Malignancy in Ambiguous Cases*. Int J Gynecol Pathol, 2021. **40**(3): p. 257-262.
96. Hwang, H., et al., *Immunohistochemical panel to differentiate endometrial stromal sarcoma, uterine leiomyosarcoma and leiomyoma: something old and something new*. J Clin Pathol, 2015. **68**(9): p. 710-7.
97. Chen, L. and B. Yang, *Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors*. Int J Gynecol Pathol, 2008. **27**(3): p. 326-32.
98. Lee, C.H., et al., *A panel of antibodies to determine site of origin and malignancy in smooth muscle tumors*. Mod Pathol, 2009. **22**(12): p. 1519-31.
99. Wang, L., et al., *The proto-oncogene c-kit is expressed in leiomyosarcomas of the uterus*. Gynecol Oncol, 2003. **90**(2): p. 402-6.
100. Sah, S.P. and W.G. McCluggage, *DOG1 immunoreactivity in uterine leiomyosarcomas*. J Clin Pathol, 2013. **66**(1): p. 40-3.
101. Wingen, C.B., et al., *Uterine gastrointestinal stromal tumour (GIST)*. Gynecol Oncol, 2005. **97**(3): p. 970-2.
102. Lam, M.M., et al., *Extragastrintestinal stromal tumors presenting as vulvovaginal/rectovaginal septal masses: a diagnostic pitfall*. Int J Gynecol Pathol, 2006. **25**(3): p. 288-92.
103. Astolfi, A., et al., *Genomic Database Analysis of Uterine Leiomyosarcoma Mutational Profile*. Cancers (Basel), 2020. **12**(8).
104. Tsuyoshi, H. and Y. Yoshida, *Molecular biomarkers for uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma*. Cancer Sci, 2018. **109**(6): p. 1743-1752.
105. An, Y., et al., *Distinct molecular subtypes of uterine leiomyosarcoma respond differently to chemotherapy treatment*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 639.
106. Rosenbaum, E., et al., *Clinical Outcome of Leiomyosarcomas With Somatic Alteration in Homologous Recombination Pathway Genes*. JCO Precis Oncol, 2020. **4**.
107. Iasonos, A., et al., *External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma*. Cancer, 2013. **119**(10): p. 1816-22.
108. Zapardiel, I., et al., *Prognostic factors in patients with uterine sarcoma: the SARCUT study*. Int J Gynecol Cancer, 2023. **33**(6): p. 897-904.
109. Garg, G., et al., *Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(5): p. 888-94.
110. Chen, S., et al., *Clinical Analysis and Prognostic Prediction Model for Patients with Uterine Leiomyosarcoma at FIGO Stage I*. Int J Womens Health, 2023. **15**: p. 545-557.
111. Takehara, K., et al., *Clinical status and prognostic factors in Japanese patients with uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2020. **157**(1): p. 115-120.
112. Travaglino, A., et al., *Ki67 as a prognostic marker in uterine leiomyosarcoma: A quantitative systematic review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021. **266**: p. 119-124.
113. Pritts, E.A., et al., *Outcome of occult uterine leiomyosarcoma after surgery for presumed uterine fibroids: a systematic review*. J Minim Invasive Gynecol, 2015. **22**(1): p. 26-33.

114. Kapp, D.S., J.Y. Shin, and J.K. Chan, *Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy*. Cancer, 2008. **112**(4): p. 820-30.
115. Nasioudis, D., et al., *Safety of ovarian preservation in premenopausal women with stage I uterine sarcoma*. J Gynecol Oncol, 2017. **28**(4): p. e46.
116. Seagle, B.L., et al., *Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study*. Gynecol Oncol, 2017. **145**(1): p. 61-70.
117. Dinh, T.A., et al., *The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(2): p. 648-52.
118. Collineau, B., et al., *[Uterine leiomyosarcoma - French guidelines from the GSF/NETSARC and TMRG groups]*. Bull Cancer, 2023. **110**(4): p. 440-449.
119. Leitao, M.M., Jr., et al., *Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(2): p. 409-13.
120. Bogani, G., et al., *Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2016. **143**(2): p. 443-447.
121. Chae, S.H., et al., *Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: A meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2019. **154**(3): p. 638-650.
122. Ayhan, A., et al., *Prognostic factors and survival outcomes of women with uterine leiomyosarcoma: A Turkish Uterine Sarcoma Group Study-003*. Curr Probl Cancer, 2021. **45**(5): p. 100712.
123. Pautier, P., et al., *A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group*. Ann Oncol, 2013. **24**(4): p. 1099-104.
124. Hensley, M.L., et al., *Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(3): p. 563-7.
125. Hensley, M.L., et al., *Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005)*. Cancer, 2013. **119**(8): p. 1555-61.
126. Hensley, M.L., et al., *Adjuvant Gemcitabine Plus Docetaxel Followed by Doxorubicin Versus Observation for High-Grade Uterine Leiomyosarcoma: A Phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2018: p. JCO1800454.
127. Reed, N.S., et al., *Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874)*. Eur J Cancer, 2008. **44**(6): p. 808-18.
128. Bernstein-Molho, R., et al., *Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(2): p. 255-60.
129. Leitao, M.M., et al., *Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2002. **87**(3): p. 287-94.
130. Levenback, C., et al., *Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas*. Gynecol Oncol, 1992. **45**(2): p. 202-5.
131. Weiser, M.R., et al., *Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma*. J Am Coll Surg, 2000. **191**(2): p. 184-90; discussion 190-1.
132. Giuntoli, R.L., 2nd, et al., *Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(1): p. 82-8.
133. Anraku, M., et al., *Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(4): p. 1107-12.
134. Chen, H., et al., *Complete hepatic resection of metastases from leiomyosarcoma prolongs survival*. J Gastrointest Surg, 1998. **2**(2): p. 151-5.
135. Cybulska, P., et al., *Secondary surgical resection for patients with recurrent uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2019. **154**(2): p. 333-337.

136. Bartosch, C., et al., *Distant Metastases in Uterine Leiomyosarcomas: The Wide Variety of Body Sites and Time Intervals to Metastatic Relapse*. Int J Gynecol Pathol, 2017. **36**(1): p. 31-41.
137. Sutton, G.P., et al., *Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(2): p. 556-9.
138. Look, K.Y., et al., *Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(2): p. 644-7.
139. Thigpen, T., et al., *Phase II trial of etoposide in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 1996. **63**(1): p. 120-2.
140. Rose, P.G., et al., *Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study*. Gynecol Oncol, 1998. **70**(2): p. 267-71.
141. Miller, D.S., et al., *Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study*. Am J Clin Oncol, 2000. **23**(4): p. 355-7.
142. Gallup, D.G., et al., *Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study*. Gynecol Oncol, 2003. **89**(1): p. 48-51.
143. Sutton, G., J.A. Blessing, and J.H. Malfetano, *Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 1996. **62**(2): p. 226-9.
144. Hensley, M.L., et al., *Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial*. J Clin Oncol, 2002. **20**(12): p. 2824-31.
145. Gupta, A.A., et al., *Systematic chemotherapy for inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a systematic review*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013. **25**(6): p. 346-55.
146. Pautier, P., et al., *Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2022. **23**(8): p. 1044-1054.
147. Maki, R.G., et al., *Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]*. J Clin Oncol, 2007. **25**(19): p. 2755-63.
148. Pautier, P., et al., *Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study)*. Oncologist, 2012. **17**(9): p. 1213-20.
149. Seddon, B., et al., *Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**(10): p. 1397-1410.
150. Hensley, M.L., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study*. J Clin Oncol, 2015. **33**(10): p. 1180-5.
151. Tap, W.D., et al., *Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2020. **323**(13): p. 1266-1276.
152. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules*. J Clin Oncol, 2009. **27**(25): p. 4188-96.
153. van der Graaf, W.T., et al., *Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet, 2012. **379**(9829): p. 1879-86.

154. Matsuzaki, S., et al., *Surgical and oncologic outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for uterine leiomyosarcoma: A systematic review of literature*. Gynecol Oncol, 2021. **161**(1): p. 70-77.
155. George, S., et al., *Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors*. Cancer, 2014. **120**(5): p. 738-43.
156. D'Ambrosio, L., et al., *Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. Cancer, 2020. **126**(11): p. 2637-2647.
157. Dusenbery, K.E., R.A. Potish, and P. Judson, *Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus*. Gynecol Oncol, 2004. **94**(1): p. 191-6.
158. Lee, C.H. and M.R. Nucci, *Endometrial stromal sarcoma-the new genetic paradigm*. Histopathology, 2015. **67**(1): p. 1-19.
159. Hoang, L., S. Chiang, and C.H. Lee, *Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations*. Pathology, 2018. **50**(2): p. 162-177.
160. McCluggage, W.G., R. Ganesan, and C.S. Herrington, *Endometrial stromal sarcomas with extensive endometrioid glandular differentiation: report of a series with emphasis on the potential for misdiagnosis and discussion of the differential diagnosis*. Histopathology, 2009. **54**(3): p. 365-73.
161. McCluggage, W.G. and R.H. Young, *Endometrial stromal sarcomas with true papillae and pseudopapillae*. Int J Gynecol Pathol, 2008. **27**(4): p. 555-61.
162. Moore, M. and W.G. McCluggage, *Uterine Endometrial Stromal Tumors With Limited Infiltration: First Report of a Case Series Indicating Potential for Malignant Behavior*. Int J Gynecol Pathol, 2020. **39**(3): p. 221-226.
163. Ferreira, J., et al., *Recent advances in the histological and molecular classification of endometrial stromal neoplasms*. Virchows Arch, 2018. **473**(6): p. 665-678.
164. Cade, T.J., et al., *Prognostic significance of steroid receptor positivity and adjuvant progestogen use in endometrial stromal sarcoma*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2014. **54**(5): p. 453-6.
165. Ali, R.H. and M. Rouzbahman, *Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification*. J Clin Pathol, 2015. **68**(5): p. 325-32.
166. Albores-Saavedra, J., et al., *Endometrial stromal sarcomas: immunoprofile with emphasis on HMB45 reactivity*. Am J Clin Pathol, 2014. **141**(6): p. 850-5.
167. Busca, A., et al., *IFITM1 Outperforms CD10 in Differentiating Low-grade Endometrial Stromal Sarcomas From Smooth Muscle Neoplasms of the Uterus*. Int J Gynecol Pathol, 2018. **37**(4): p. 372-378.
168. Parra-Herran, C.E., et al., *Targeted development of specific biomarkers of endometrial stromal cell differentiation using bioinformatics: the IFITM1 model*. Mod Pathol, 2014. **27**(4): p. 569-79.
169. Winter, W.E., 3rd, et al., *Clinicopathological analysis of c-kit expression in carcinosarcomas and leiomyosarcomas of the uterine corpus*. Gynecol Oncol, 2003. **91**(1): p. 3-8.
170. Chew, I. and E. Oliva, *Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors*. Adv Anat Pathol, 2010. **17**(2): p. 113-21.
171. Croce, S., et al., *YWHAE rearrangement identified by FISH and RT-PCR in endometrial stromal sarcomas: genetic and pathological correlations*. Mod Pathol, 2013. **26**(10): p. 1390-400.
172. Lee, C.H., et al., *Cyclin D1 as a diagnostic immunomarker for endometrial stromal sarcoma with YWHAE-FAM22 rearrangement*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(10): p. 1562-70.
173. Lee, C.H., C.W. Liang, and I. Espinosa, *The utility of discovered on gastrointestinal stromal tumor 1 (DOG1) antibody in surgical pathology-the GIST of it*. Adv Anat Pathol, 2010. **17**(3): p. 222-32.

174. Cossu-Rocca, P., et al., *Tyrosine kinase receptor status in endometrial stromal sarcoma: an immunohistochemical and genetic-molecular analysis*. Int J Gynecol Pathol, 2012. **31**(6): p. 570-9.
175. Chiang, S. and E. Oliva, *Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms*. Histopathology, 2013. **62**(1): p. 124-37.
176. Lee, C.H., et al., *Frequent expression of KIT in endometrial stromal sarcoma with YWHAE genetic rearrangement*. Mod Pathol, 2014. **27**(5): p. 751-7.
177. Chang, K.L., et al., *Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases*. Am J Surg Pathol, 1990. **14**(5): p. 415-38.
178. Seagle, B.L., et al., *Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study*. Gynecol Oncol, 2017. **146**(2): p. 254-262.
179. Lewis, N., et al., *ZC3H7B-BCOR high-grade endometrial stromal sarcomas: a report of 17 cases of a newly defined entity*. Mod Pathol, 2018. **31**(4): p. 674-684.
180. Garg, G., et al., *Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: does the new staging system predict survival?* Gynecol Oncol, 2010. **118**(1): p. 8-13.
181. Hemming, M.L., et al., *YWHAE-rearranged high-grade endometrial stromal sarcoma: Two-center case series and response to chemotherapy*. Gynecol Oncol, 2017. **145**(3): p. 531-535.
182. Hoang, L.N., et al., *Novel High-grade Endometrial Stromal Sarcoma: A Morphologic Mimicker of Myxoid Leiomyosarcoma*. Am J Surg Pathol, 2017. **41**(1): p. 12-24.
183. Marino-Enriquez, A., et al., *BCOR Internal Tandem Duplication in High-grade Uterine Sarcomas*. Am J Surg Pathol, 2018. **42**(3): p. 335-341.
184. Kurihara, S., et al., *Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(8): p. 1228-38.
185. Chiang, S., et al., *Frequency of known gene rearrangements in endometrial stromal tumors*. Am J Surg Pathol, 2011. **35**(9): p. 1364-72.
186. Allen, A.J., et al., *A recurrent endometrial stromal sarcoma harbors the novel fusion JAZF1-BCORL1*. Gynecol Oncol Rep, 2017. **20**: p. 51-53.
187. Barney, B., et al., *Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma?* Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(7): p. 1232-8.
188. Gadducci, A., et al., *Endometrial stromal tumors of the uterus: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes*. Gynecol Oncol, 2023. **171**: p. 95-105.
189. Park, J.Y., et al., *Investigation of hormone receptor expression and its prognostic value in endometrial stromal sarcoma*. Virchows Arch, 2018. **473**(1): p. 61-69.
190. Chu, M.C., et al., *Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects*. Gynecol Oncol, 2003. **90**(1): p. 170-6.
191. Einstein, M.H., et al., *Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(5): p. 1065-70.
192. Nasioudis, D., et al., *Ovarian preservation for low-grade endometrial stromal sarcoma: a systematic review of the literature and meta-analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2019. **29**(1): p. 126-132.
193. Ronsini, C., et al., *Is Adnexectomy Mandatory at the Time of Hysterectomy for Uterine Sarcomas? A Systematic Review and Meta-Analysis*. Medicina (Kaunas), 2022. **58**(9).
194. Chan, J.K., et al., *Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis*. Br J Cancer, 2008. **99**(8): p. 1210-5.
195. Bai, H., et al., *Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases*. Gynecol Oncol, 2014. **132**(3): p. 654-60.
196. Shah, J.P., et al., *Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(5): p. 1102-8.
197. Si, M., et al., *Role of Lymphadenectomy for Uterine Sarcoma: A Meta-Analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2017. **27**(1): p. 109-116.

198. Jin, Y., et al., *Fertility-sparing treatment of low-grade endometrial stromal sarcoma*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(4): p. 5818-21.
199. Laurelli, G., et al., *Fertility-sparing management of low-grade endometrial stromal sarcoma: analysis of an institutional series and review of the literature*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. **195**: p. 61-6.
200. Leath, C.A., 3rd, et al., *A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma*. Gynecol Oncol, 2007. **105**(3): p. 630-4.
201. Cui, R., et al., *The clinical benefits of hormonal treatment for LG-ESS: a meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2019. **300**(5): p. 1167-1175.
202. Gadducci, A., et al., *The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge*. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **65**(2): p. 129-42.
203. Yamaguchi, M., et al., *Long-Term Outcome of Aromatase Inhibitor Therapy With Letrozole in Patients With Advanced Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma*. Int J Gynecol Cancer, 2015. **25**(9): p. 1645-51.
204. Amant, F., et al., *Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma*. Br J Cancer, 2007. **97**(9): p. 1194-9.
205. Sampath, S., et al., *The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3): p. 728-34.
206. Piver, M.S., et al., *Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study*. Obstet Gynecol, 1984. **64**(2): p. 173-8.
207. Nam, J.H., *Surgical treatment of uterine sarcoma*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011. **25**(6): p. 751-60.
208. Huang, X. and P. Peng, *Hormone Therapy Reduces Recurrence in Stage II-IV Uterine Low-Grade Endometrial Stromal Sarcomas: A Retrospective Cohort Study*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 922757.
209. Friedlander, M., et al., *Phase 2 study of anastrozole in patients with estrogen receptor/progesterone receptor positive recurrent low-grade endometrial stromal sarcomas: The PARAGON trial (ANZGOG 0903)*. Gynecol Oncol, 2021. **161**(1): p. 160-165.
210. Cheng, X., et al., *Recurrence patterns and prognosis of endometrial stromal sarcoma and the potential of tyrosine kinase-inhibiting therapy*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(2): p. 323-7.
211. Dahhan, T., et al., *The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. **144**(1): p. 80-4.
212. Maluf, F.C., et al., *Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole*. Gynecol Oncol, 2001. **82**(2): p. 384-8.
213. Pink, D., et al., *Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(3): p. 464-9.
214. Thanopoulou, E., et al., *Hormonal treatments in metastatic endometrial stromal sarcomas: the 10-year experience of the sarcoma unit of Royal Marsden Hospital*. Clin Sarcoma Res, 2015. **5**: p. 8.
215. American College of, O. and P. Gynecologists Committee on Gynecologic, ACOG *committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(6): p. 1475-8.
216. Weitmann, H.D., et al., *Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(3): p. 739-48.
217. Kortmann, B., et al., *Concurrent radiochemotherapy of locally recurrent or advanced sarcomas of the uterus*. Strahlenther Onkol, 2006. **182**(6): p. 318-24.
218. Harter, P., et al., *Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in malignant mixed epithelial mesenchymal and mesenchymal gynecologic tumors: A phase II trial of the AGO study group*. J Clin Oncol, 2011. **29**(suppl; abstr 5093).
219. du Bois, A., et al., *Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: a prospective phase II study of the*

- Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut). *Gynecol Oncol*, 2007. **107**(3): p. 518-25.
220. Sciallis, A.P., et al., *High-grade endometrial stromal sarcomas: a clinicopathologic study of a group of tumors with heterogenous morphologic and genetic features*. *Am J Surg Pathol*, 2014. **38**(9): p. 1161-72.
221. Kurihara, S., et al., *Coincident expression of beta-catenin and cyclin D1 in endometrial stromal tumors and related high-grade sarcomas*. *Mod Pathol*, 2010. **23**(2): p. 225-34.
222. Chiang, S., et al., *BCOR is a robust diagnostic immunohistochemical marker of genetically diverse high-grade endometrial stromal sarcoma, including tumors exhibiting variant morphology*. *Mod Pathol*, 2017. **30**(9): p. 1251-1261.
223. Gremel, G., et al., *A prognosis based classification of undifferentiated uterine sarcomas: identification of mitotic index, hormone receptors and YWHAЕ-FAM22 translocation status as predictors of survival*. *Int J Cancer*, 2015. **136**(7): p. 1608-18.
224. Cotzia, P., et al., *Undifferentiated Uterine Sarcomas Represent Under-Recognized High-grade Endometrial Stromal Sarcomas*. *Am J Surg Pathol*, 2019. **43**(5): p. 662-669.
225. Halbwedl, I., et al., *Chromosomal alterations in low-grade endometrial stromal sarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma as detected by comparative genomic hybridization*. *Gynecol Oncol*, 2005. **97**(2): p. 582-7.
226. Benson, C. and A.B. Miah, *Uterine sarcoma - current perspectives*. *Int J Womens Health*, 2017. **9**: p. 597-606.
227. Hardell, E., et al., *Validation of a Mitotic Index Cutoff as a Prognostic Marker in Undifferentiated Uterine Sarcomas*. *Am J Surg Pathol*, 2017. **41**(9): p. 1231-1237.
228. Malouf, G.G., et al., *Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013. **122**(1): p. 57-61.
229. Tanner, E.J., et al., *High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes*. *Gynecol Oncol*, 2012. **127**(1): p. 27-31.
230. Meurer, M., et al., *Localized high grade endometrial stromal sarcoma and localized undifferentiated uterine sarcoma: a retrospective series of the French Sarcoma Group*. *Int J Gynecol Cancer*, 2019. **29**(4): p. 691-698.
231. Schick, U., et al., *Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **82**(5): p. e757-63.
232. Li, Y., et al., *Prognostic significance of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas and endometrial stromal sarcomas: Systematic review and meta-analysis*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022. **279**: p. 94-101.
233. Baniak, N., et al., *Extrapelvic Metastases in Endometrial Stromal Sarcomas: A Clinicopathological Review With Immunohistochemical and Molecular Characterization*. *Int J Surg Pathol*, 2018: p. 1066896918794278.
234. Fleming, N.A., et al., *Mullerian adenosarcoma of the cervix in a 10-year-old girl: case report and review of the literature*. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2009. **22**(4): p. e45-51.
235. Zhang, Y., et al., *Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma and Uterine Adenosarcoma: A Comparison of Clinical Manifestations and Outcomes*. *J Cancer*, 2019. **10**(15): p. 3352-3360.
236. Tate, K., et al., *Uterine adenosarcoma in Japan: Clinicopathologic features, diagnosis and management*. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018. **14**(4): p. 318-325.
237. Wells, M., et al., *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract - Mixed Epithelial and Mesenchymal Tumors of the Uterus*. 2014, Lyon: IARC Press.
238. Howitt, B.E., et al., *Targeted genomic analysis of Mullerian adenosarcoma*. *J Pathol*, 2015. **235**(1): p. 37-49.
239. McCluggage, W.G., *A practical approach to the diagnosis of mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus*. *Mod Pathol*, 2016. **29 Suppl 1**: p. S78-91.
240. McCluggage, W.G., *Mullerian adenosarcoma of the female genital tract*. *Adv Anat Pathol*, 2010. **17**(2): p. 122-9.
241. Parra-Herran, C. and B.E. Howitt, *Uterine Mesenchymal Tumors: Update on Classification, Staging, and Molecular Features*. *Surg Pathol Clin*, 2019. **12**(2): p. 363-396.

242. Aggarwal, N., R. Bhargava, and E. Elishaev, *Uterine adenosarcomas: diagnostic use of the proliferation marker Ki-67 as an adjunct to morphologic diagnosis*. *Int J Gynecol Pathol*, 2012. **31**(5): p. 447-52.
243. Amant, F., et al., *Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor positivity in uterine adenosarcoma*. *Gynecol Oncol*, 2004. **93**(3): p. 680-5.
244. Amant, F., et al., *Immunohistochemical expression of CD10 antigen in uterine adenosarcoma*. *Int J Gynecol Cancer*, 2004. **14**(6): p. 1118-21.
245. Soslow, R.A., A. Ali, and E. Oliva, *Mullerian adenosarcomas: an immunophenotypic analysis of 35 cases*. *Am J Surg Pathol*, 2008. **32**(7): p. 1013-21.
246. Lee, J.C., et al., *Genomewide copy number analysis of Mullerian adenosarcoma identified chromosomal instability in the aggressive subgroup*. *Mod Pathol*, 2016. **29**(9): p. 1070-82.
247. Ban, Y., et al., *Whole-Genome Sequencing and Target Validation Analysis of Mullerian Adenosarcoma: A Tumor With Complex but Specific Genetic Alterations*. *Front Oncol*, 2020. **10**: p. 538.
248. Arend, R., et al., *Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas*. *Gynecol Oncol*, 2010. **119**(2): p. 305-8.
249. Bernard, B., et al., *Uterine adenosarcomas: a dual-institution update on staging, prognosis and survival*. *Gynecol Oncol*, 2013. **131**(3): p. 634-9.
250. Nathenson, M.J., et al., *Uterine Adenosarcoma: a Review*. *Curr Oncol Rep*, 2016. **18**(11): p. 68.
251. Nathenson, M.J. and A.P. Conley, *Prognostic factors for uterine adenosarcoma: a review*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018. **18**(11): p. 1093-1100.
252. Ulrich, U.A. and D. Denschlag, *Uterine Adenosarcoma*. *Oncol Res Treat*, 2018. **41**(11): p. 693-696.
253. Lee, J.Y., et al., *Outcomes of uterine sarcoma found incidentally after uterus-preserving surgery for presumed benign disease*. *BMC Cancer*, 2016. **16**(1): p. 675.
254. Hodgson, A., et al., *High-grade Mullerian Adenosarcoma: Genomic and Clinicopathologic Characterization of a Distinct Neoplasm With Prevalent TP53 Pathway Alterations and Aggressive Behavior*. *Am J Surg Pathol*, 2017. **41**(11): p. 1513-1522.
255. Seagle, B.L., et al., *Survival of women with Mullerian adenosarcoma: A National Cancer Data Base study*. *Gynecol Oncol*, 2016. **143**(3): p. 636-641.
256. Lee, Y.J., et al., *Feasibility of uterine preservation in the management of early-stage uterine adenosarcomas: a single institute experience*. *World J Surg Oncol*, 2017. **15**(1): p. 87.
257. Nathenson, M.J., et al., *Treatment of Recurrent or Metastatic Uterine Adenosarcoma*. *Sarcoma*, 2017. **2017**: p. 4680273.
258. Tanner, E.J., et al., *Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth*. *Gynecol Oncol*, 2013. **129**(1): p. 140-4.
259. Minard-Colin, V., et al., *Localized vaginal/uterine rhabdomyosarcoma-results of a pooled analysis from four international cooperative groups*. *Pediatr Blood Cancer*, 2018. **65**(9): p. e27096.
260. Kirsch, C.H., M. Goodman, and N. Easiashvili, *Outcome of female pediatric patients diagnosed with genital tract rhabdomyosarcoma based on analysis of cases registered in SEER database between 1973 and 2006*. *Am J Clin Oncol*, 2014. **37**(1): p. 47-50.
261. *Cooperative Weichteilsarkom Study Group CWS der GPOH in cooperation with the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG: CWS-guidance*. 24.05.2014 (Version 1.6.1).
262. Martelli, H., et al., *Conservative treatment for girls with nonmetastatic rhabdomyosarcoma of the genital tract: A report from the Study Committee of the International Society of Pediatric Oncology*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(7): p. 2117-22.
263. Beckmann, M.W., et al., *Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids - Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2015. **75**(2): p. 148-164.

264. Brohl, A.S., et al., *Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma*. *Oncologist*, 2015. **20**(4): p. 433-9.
265. Kundu, S., et al., *Sarcoma Risk in Uterine Surgery in a Tertiary University Hospital in Germany*. *Int J Gynecol Cancer*, 2017. **27**(5): p. 961-966.
266. Bojahr, B., R.L. De Wilde, and G. Tchartchian, *Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH)*. *Arch Gynecol Obstet*, 2015. **292**(3): p. 665-72.
267. Cao, H., et al., *Unexpected uterine sarcomas after hysterectomy and myomectomy for presumed leiomyoma: a retrospective study of 26,643 patients*. *Cancer Manag Res*, 2019. **11**: p. 7007-7014.
268. *Statement of the Society of Gynecologic Oncology to the Food and Drug Administration's Obstetrics and Gynecology Medical Devices Advisory Committee Concerning Safety of Laparoscopic Power Morcellation*. 2014 [20.07.2018]; Available from: <https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2014/04/SGO-Testimony-to-FDA-on-Power-Morcellation-FINAL.pdf>.
269. *AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. Morcellation During Uterine Tissue Extraction*. 2014 [20.07.2018]; Available from: https://www.aagl.org/wp-content/uploads/2014/05/Tissue_Extraction_TFR.pdf.
270. *US Food and Drug Administration. FDA Updated Assessment of The Use of Laparoscopic Power Morcellators to Treat Uterine Fibroids*. 2017 [20.07.2018]; Available from: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/SurgeryandLifeSupport/UCM584539.pdf>.
271. Singh, S.S., et al., *Technical update on tissue morcellation during gynaecologic surgery: its uses, complications, and risks of unsuspected malignancy*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2015. **37**(1): p. 68-81.
272. Bogani, G., W.A. Cliby, and G.D. Aletti, *Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2015. **137**(1): p. 167-72.
273. George, S., et al., *Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma*. *Cancer*, 2014. **120**(20): p. 3154-8.
274. Lin, K.H., et al., *Clinical outcome affected by tumor morcellation in unexpected early uterine leiomyosarcoma*. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015. **54**(2): p. 172-7.
275. Gao, Z., L. Li, and Y. Meng, *A Retrospective Analysis of the Impact of Myomectomy on Survival in Uterine Sarcoma*. *PLoS One*, 2016. **11**(2): p. e0148050.
276. Raspagliesi, F., et al., *Morcellation worsens survival outcomes in patients with undiagnosed uterine leiomyosarcomas: A retrospective MITO group study*. *Gynecol Oncol*, 2017. **144**(1): p. 90-95.
277. Reichert, V.M.C., et al., *Accidental Morcellation of Uterine Leiomyosarcoma Influences Relapse Free Survival but Does Not Negatively Influence Overall Survival*. *J Clin Med*, 2023. **12**(2).
278. Pedra Nobre, S., et al., *The impact of tumor fragmentation in patients with stage I uterine leiomyosarcoma on patterns of recurrence and oncologic outcome*. *Gynecol Oncol*, 2021. **160**(1): p. 99-105.
279. Wasson, M., et al., *Incidence of Occult Uterine Malignancy Following Vaginal Hysterectomy With Morcellation*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017. **24**(4): p. 665-669.
280. Zhang, J., et al., *Clinical Characteristics and Prognosis of Unexpected Uterine Sarcoma After Hysterectomy for Presumed Myoma With and Without Transvaginal Scalpel Morcellation*. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. **26**(3): p. 456-63.
281. Ebner, F., et al., *Is open surgery the solution to avoid morcellation of uterine sarcomas? A systematic literature review on the effect of tumor morcellation and surgical techniques*. *Arch Gynecol Obstet*, 2015. **292**(3): p. 499-506.
282. Zhang, G., et al., *Preoperative clinical characteristics scoring system for differentiating uterine leiomyosarcoma from fibroid*. *BMC Cancer*, 2020. **20**(1): p. 514.

283. Nagai, T., et al., *Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass*. Springerplus, 2015. 4: p. 520.
284. Zhang, F., et al., *Diagnostic Value of Preoperative CA125, LDH and HE4 for Leiomyosarcoma of the Female Reproductive System*. Cancer Manag Res, 2021. 13: p. 4657-4664.
285. Schmeler, K.M., et al., *Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome*. N Engl J Med, 2006. 354(3): p. 261-9.
286. Leal, M.A., et al., *Novel Technique for Contained Power Morcellation through Umbilicus with Insufflated Bag*. Gynecol Obstet Invest, 2017. 82(2): p. 205-207.
287. McKenna, J.B., et al., *The Sydney Contained In Bag Morcellation technique*. J Minim Invasive Gynecol, 2014. 21(6): p. 984-5.
288. Frasca, C., et al., *Can In-Bag Manual Morcellation Represent an Alternative to Uncontained Power Morcellation in Laparoscopic Myomectomy? A Randomized Controlled Trial*. Gynecol Obstet Invest, 2018. 83(1): p. 52-56.
289. Venturella, R., et al., *In-bag manual versus uncontained power morcellation for laparoscopic myomectomy: randomized controlled trial*. Fertil Steril, 2016. 105(5): p. 1369-1376.
290. Zullo, F., et al., *In-bag manual versus uncontained power morcellation for laparoscopic myomectomy*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 5: p. CD013352.
291. Kim, S.I., et al., *Effectiveness of adjuvant treatment for morcellated, International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I uterine leiomyosarcoma: A Korean multicenter study*. J Obstet Gynaecol Res, 2020. 46(2): p. 337-346.
292. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>.*