

Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, April 2021)

Uterine Sarkome. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/074, April 2021)

Authors

Dominik Denschlag¹, Sven Ackermann², Marco Johannes Battista³, Wolfgang Cremer⁴, Gerlinde Egerer⁵, Matthias Fehr⁶, Markus Follmann⁷, Heidemarie Haase⁸, Philipp Harter⁹, Simone Hettmer¹⁰, Lars-Christian Horn¹¹, Ingolf Juhasz-Boess¹², Karin Kast¹³, Günter Köhler¹⁴, Thomas Kröncke¹⁵, Katja Lindel¹⁶, Peter Mallmann¹⁷, Regine Meyer-Steinacker¹⁸, Alexander Mustea¹⁹, Edgar Petru²⁰, Peter Reichardt²¹, Dietmar Schmidt²², Hans-Georg Strauss²³, Falk Thiel²⁴, Uwe Andreas Ulrich²⁵, Thomas Vogl²⁶, Dirk Vordermark²⁷, Markus Wallwiener²⁸, Paul Gass²⁹, Matthias W. Beckmann²⁹

Affiliations

- 1 Frauenklinik, Hochtaunuskliniken Bad Homburg, Bad Homburg, Germany
- 2 Frauenklinik, Klinikum Darmstadt, Darmstadt, Germany
- 3 Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Mainz, Germany
- 4 Berufsverband der Frauenärzte, Hamburg, Germany
- 5 Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg, Germany
- 6 Kantonsspital Frauenfeld, Frauenfeld, Switzerland
- 7 Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin, Germany
- 8 Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V., Erlangen, Germany
- 9 Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Kliniken Essen Mitte, Essen, Germany
- 10 Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Germany
- 11 Abteilung für Mamma-, Urogenital, und Perinatalpathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany
- 12 Frauenklinik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Germany
- 13 Nationales Zentrum für Familiäre Tumorerkrankungen (NCFT), Universitätsklinikum Köln, Köln, Germany
- 14 Deutsches klinisches Kompetenzzentrum für genitale Sarkome und Mischtumoren, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Germany
- 15 Klinik für Radiologie, Klinikum Augsburg, Augsburg, Germany
- 16 Klinik für Radioonkologie, Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Germany
- 17 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Köln, Köln, Germany
- 18 Universitätsklinik Ulm, Ulm, Germany
- 19 Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany
- 20 Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz, Graz, Austria
- 21 Klinik für interdisziplinäre Onkologie, Helios Kliniken Berlin-Buch, Berlin, Germany
- 22 MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier, Germany
- 23 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Halle, Halle/Saale, Germany
- 24 Frauenklinik, Alb Fils Kliniken, Göppingen, Germany
- 25 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Martin Luther Krankenhaus Berlin, Johannesstift Diakonie, Berlin, Germany
- 26 Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany
- 27 Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle, Halle/Saale, Germany
- 28 Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany
- 29 Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Comprehensive Cancer Center Erlangen/Europäische Metropolregion Nürnberg (CCC ER-EMN), Erlangen, Germany

Key words

guideline, uterine sarcoma, leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma, adenosarcoma, morcellation

Schlüsselwörter

Leitlinie, uterine Sarkome, Leiomyosarkom, endometriales Stromasarkom, Adenosarkom, Morcellement

received 5.7.2022

accepted after revision 11.7.2022

Bibliography

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 1337–1367

DOI 10.1055/a-1897-5124

ISSN 0016-5751

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

Prof. Dr. med. Dominik Denschlag
 Hochtaunus-Kliniken gGmbH
 Zeppelinstraße 20, 61352 Bad Homburg, Germany
 dominik.denschlag@hochtaunus-kliniken.de

ABSTRACT

Purpose This is an official guideline, published and coordinated by the Germany Society for Gynecology and Obstetrics (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG). Because of their rarity and heterogeneous histopathology, uterine sarcomas are challenging in terms of their clinical management and therefore require a multidisciplinary approach. To our knowledge, there are currently no binding evidence-based recommendations for the appropriate management of this heterogeneous group of tumors.

Methods This S2k guideline was first published in 2015. The update published here is once again the result of the consensus of a representative interdisciplinary committee of experts who were commissioned by the Guidelines Committee of the DGGG to carry out a systematic search of the literature on uterine sarcomas. Members of the participating professional societies achieved a formal consensus after a structured consensus process.

Recommendations 1.1 Epidemiology, classification, staging of uterine sarcomas. 1.2 Symptoms, general diagnostic work-up, general pathology or genetic predisposition to uterine sarcomas. 2. Management of leiomyosarcomas. 3. Management of low-grade endometrial stromal sarcomas. 4. Management of high-grade endometrial stromal sarcoma and undifferentiated uterine sarcomas. 5. Management of adenosarcomas. 6. Rhabdomyosarcomas of the uterus in children and adolescents. 7. Follow-up of uterine sarcomas. 8. Management of

morcellated uterine sarcomas. 9. Information provided to patients.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Offizielle Leitlinie, publiziert und koordiniert von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Aufgrund ihrer Seltenheit und heterogenen Histopathologie stellen uterine Sarkome eine Herausforderung bez. des klinischen Managements dar und bedürfen von daher eines multidisziplinären Ansatzes. Nach unserem Kenntnisstand existieren bis dato keine verbindlichen, evidenzbasierten Empfehlungen bez. des angemessenen Managements dieser heterogenen Tumoren.

Methoden Die vorliegende S2k-Leitlinie wurde erstmals 2015 publiziert. Das nun hier publizierte Update ist erneut das Ergebnis eines Konsenses eines repräsentativen interdisziplinären Experten-Komitees, welches im Auftrag der Leitlinienkommission der DGGG eine systematische Literaturrecherche zum Thema uterine Sarkome durchgeführt hat. Mitglieder der beteiligten Fachgesellschaften entwickelten in einem strukturierten Prozess einen formalen Konsensus.

Empfehlungen 1.1 Epidemiologie, Klassifikation, Stadieneinteilung von uterinen Sarkomen. 1.2 Symptomatik, allgemeine Diagnostik, allgemeine Pathologie bzw. genetische Prädisposition von uterinen Sarkomen. 2. Management von Leiomyosarkomen. 3. Management von Low-Grade endometrialen Stromasarkomen. 4. Management von High-Grade endometrialen Stromasarkomen und undifferenzierten uterinen Sarkomen. 5. Management von Adenosarkomen. 6. Rhabdomyosarkome des Uterus bei Kindern und Jugendlichen. 7. Nachsorge von uterinen Sarkomen. 8. Management von morcellierten uterinen Sarkomen. 9. Patientinnenaufklärung.

I Guideline information**Guidelines program of the DGGG, OEGGG and SGGG**

For information on the guidelines program, please refer to the end of the guideline.

Citation format

Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/074, April 2021). Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 1337–1367

Guideline documents

The complete long version in German and a slide version of this guideline together with a list of the conflicts of interest of all of the authors are available on the homepage of the AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-072.html>

Guideline authors

See ► **Tables 1** and **2**.

► **Table 1** Lead author and/or coordinating author of the guideline.

| Author | AWMF professional society |
|-------------------------|---|
| Prof. Dominik Denschlag | German Society for Gynecology and Obstetrics (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) |

The following professional societies/working groups/organizations/associations stated that they wished to contribute to the guideline text and participate in the consensus conference and nominated representatives to contribute and attend (► **Table 2**).

► **Table 2** Participating guideline authors.

| Author Mandate holder | DGGG working group (AG)/ AWMF/non-AWMF professional society/organization/association |
|---|---|
| Prof. Dr. E. Petru | ÖGGG |
| Prof. Dr. M. Fehr | SGGG |
| Prof. Dr. M. Beckmann | DGGG |
| PD Dr. S. Ackermann, Prof. Dr. P. Harter, Prof. Dr. P. Mallmann, PD Dr. F. Thiel, Prof. Dr. M. Wallwiener | AGO of the DGGG/DKG |
| Prof. Dr. A. Mustea | NOGGO |
| Prof. Dr. U. Ulrich, PD Dr. I. Juhasz-Boess | AGE |
| Prof. Dr. D. Schmidt | DGP/AOP |
| Prof. Dr. L.-C. Horn | BDP and DGP (representative of Prof. Schmidt) |
| PD Dr. P. Reichardt | DGHO |
| Prof. Dr. D. Vordermark | DEGRO |
| Prof. Dr. K. Lindel | ARO |
| Prof. Dr. T. Vogl | DRG |
| Prof. Dr. T. Kröncke | DEGIR |
| Dr. W. Cremer (Hamburg) | BVF |
| PD Dr. K. Kast | AET |
| Prof. Dr. G. Egerer, Dr. R. Mayer-Steinacker | AGSMO |
| Heidmarie Haase | Federal Association of Women's Self-help After Cancer (Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.) |
| PD Dr. S. Hettmer | Society for Pediatric Oncology and Hematology (Gesellschaft für Pädiatri- sche Onkologie und Hämatologie) |

II Guideline Application

Purpose and objectives

The purpose of this guideline is to provide information and advice to women about the diagnosis, treatment and follow-up of uterine sarcomas (with the exception of carcinosarcomas). The guideline focuses on the differentiated management of different subtypes. In addition, the guideline aims to provide a basis for decision-making about the appropriate treatment during interdisciplinary tumor conferences in DKG-certified gynecological cancer centers and sarcoma centers currently being set up.

Targeted areas of patient care

The following sectors are targeted:

- inpatient care
- outpatient care

Target user groups/target audience

The recommendations of the guideline are directed at the following groups of physicians and medical professionals involved in the care of patients with uterine sarcomas:

- gynecologists in private practice
- gynecologists working in hospitals
- pathologists
- radiation therapists
- hemato-oncologists specializing in internal medicine
- pediatric hemato-oncologists
- radiologists

Other target addressees include (for information purposes):

- nursing staff

Adoption and period of validity

The validity of this guideline was confirmed by the executive boards/representatives of the participating professional societies/working groups/organizations/associations as well as by the board of the DGGG, the DGGG Guidelines Commission and the OEGGG and SGGG in December 2020 and was thereby approved in its entirety. This guideline is valid from 1 April 2021 through to 31 March 2024. Because of the contents of this guideline, this period of validity is only an estimate.

III Methodology

Basic principles

The method used to prepare this guideline was determined by the class to which this guideline was assigned. The AWMF Guidance Manual (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>) has set out the respective rules and requirements for different classes of guidelines. Guidelines are differentiated into lowest (S1), intermediate (S2), and highest (S3) class. The lowest class is defined as consisting of a set of recommendations for action compiled by a non-representative group of experts. In 2004, the S2 class was divided into two subclasses: a systematic evidence-based subclass (S2e) and a structural consensus-based subclass (S2k). The highest S3 class combines both approaches. This guideline was classified as: **S2k**

Grading of recommendations

The grading of evidence based on the systematic search, selection, evaluation and synthesis of an evidence base which is then used to grade the recommendations is not envisaged for S2k guidelines. The different individual statements and recommendations are only differentiated by syntax, not by symbols (► **Table 3**).

► **Table 3** Grading of recommendations (based on 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

Expositions or explanations of specific facts, circumstances or problems without any direct recommendations for action included in this guideline are referred to as “statements”.

Achieving consensus and level of consensus

At structured NIH-type consensus-based conferences (S2k/S3 level), authorized participants attending the session vote on draft statements and recommendations. The process is as follows. A recommendation is presented, its contents are discussed, proposed changes are put forward, and all proposed changes are voted on. If a consensus (> 75% of votes) is not achieved, there is another round of discussions, followed by a repeat vote. Finally, the extent of consensus is determined, based on the number of participants (► **Table 4**).

► **Table 4** Level of consensus based on extent of agreement.

| Symbol | Level of consensus | Extent of agreement in percent |
|--------|--------------------|--------------------------------|
| +++ | Strong consensus | > 95% of participants agree |
| ++ | Consensus | > 75–95% of participants agree |
| + | Majority agreement | > 50–75% of participants agree |
| – | No consensus | < 51% of participants agree |

Expert consensus

As the term already indicates, this refers to consensus decisions taken specifically with regard to recommendations/statements issued without a prior systematic search of the literature (S2k) or where evidence is lacking (S2e/S3). The term “expert consensus” (EC) used here is synonymous with terms used in other guidelines such as “good clinical practice” (GCP) or “clinical consensus point” (CCP). The strength of the recommendation is graded as previously described in the chapter on the grading of recommendations; it is only expressed semantically (“must”/“must not” or “should”/“should not” or “may”/“may not”) without the use of symbols.

IV Guideline

1 Introduction

1.1 Epidemiology, classification, staging

Consensus-based statement 1.S1

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|------------------|------------------------|
|------------------|------------------------|

(Homologous) uterine sarcomas are a heterogeneous group of generally rare malignancies (1.5–3/100 000) of the uterine muscles, endometrial stroma or uterine connective tissue.

Consensus-based recommendation 1.E1

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|------------------|------------------------|
|------------------|------------------------|

The terminology and morphological diagnosis of uterine sarcomas must be based on the most current edition of the WHO classification.

References: [1, 2]

Consensus-based recommendation 1.E2

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|------------------|------------------------|
|------------------|------------------------|

The postoperative staging of uterine sarcomas must be based on the most current edition of the pTNM classification.

Reference: [2]

The WHO classification lists the following entities as malignant mesenchymal tumors or malignant mixed epithelial-mesenchymal tumors [2, 3]:

- leiomyosarcoma (LMS),
- low-grade endometrial stromal sarcoma (LG-ESS),
- high-grade endometrial stromal sarcoma (HG-ESS),
- undifferentiated uterine sarcoma (UUS),
- adenosarcoma (AS),
- PECome (perivascular epithelioid cell tumor), malignant variant.

The diagnosis of other extremely rare uterine sarcomas (e.g., heterologous sarcomas such as rhabdomyosarcoma) must be based on the WHO classification of soft tissue sarcomas [4].

This guideline considers the more common entities (LMS, LG-ESS, HG-ESS and UUS or AS, including rhabdomyosarcoma of the uterus in children and adolescents) to the exclusion of the extremely rare forms (rhabdomyosarcoma in adulthood, angiosarcoma, osteosarcoma, chondrosarcoma, liposarcoma, myxofibrosarcoma, alveolar soft tissue sarcoma and epithelioid sarcoma).

The mean patient age at onset of disease is between 50 and 70 years, depending on the tumor type. Identified risk factors include tamoxifen therapy. The incidence of uterine sarcomas is 2 to 3 times higher in women of African descent compared to Asian women or women of European descent.

The staging of uterine sarcomas must be done in accordance with the most current edition of the pTNM classification. Inclusion of the FIGO stage is optional (► **Tables 5 and 6**).

► **Table 5** FIGO and TNM stages for leiomyosarcomas and endometrial stromal sarcomas* of the uterus.

| FIGO/TNM stage | Definition | |
|----------------|---|---|
| I/T1 | Tumor limited to the uterus | |
| IA/T1a | Tumor ≤ 5 cm in greatest dimension | |
| | IB/T1b | Tumor > 5 cm in greatest dimension |
| II/T2 | Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis | |
| IIA/T2a | Involvement of the adnexa (unilateral or bilateral) | |
| | IIB/T2b | Tumor has spread to extrauterine pelvic tissue excluding the adnexa |
| III/T3 | Tumor has infiltrated abdominal tissue | |
| N1 | IIIA/T3a | One site |
| | IIIB/T3b | More than one site |
| | IIIC | Metastasis of pelvic and/or paraaortic lymph nodes |
| IV/T4 | IVA/T4 | Tumor has infiltrated bladder and/or rectum |
| | IVB | Distant metastasis |

* Tumors simultaneously present in the corpus uteri and the ovary/pelvis accompanied by ovarian/pelvic endometriosis must be classified as independent primary tumors.

1.2 Symptoms, general diagnostic workup (including imaging), general pathology

1.2.1 Symptoms

| Consensus-based statement 1.S2 | |
|---|------------------------|
| Expert consensus | Level of consensus +++ |
| Uterine sarcomas are not associated with any specific symptoms. | |

Suspicious symptoms generally include a “rapidly growing uterus” or a fast growing “leiomyoma”, particularly in the post-menopausal period. This criterion has been described several times in the literature [5–8]. The problem with this, however, is that there is no valid definition of what constitutes “rapid growth” nor has any relevant data been published which would allow clinically relevant evaluation of this parameter in terms of being able to differentiate between myoma and sarcoma.

If there is a clinical suspicion of uterine malignancy, morcellating procedures are contraindicated, even after normal curettage, as they worsen the prognosis [9]. If morcellation is planned, patients must be informed in every case about the risk and must be offered alternative procedures, even cases with tumors which appear to be clinically unsuspecting.

► **Table 6** FIGO/TNM stages for adenosarcomas* of the uterus.

| FIGO-/TNM stage | Definition | |
|-----------------|---|---|
| I/T1 | Tumor limited to the uterus | |
| IA/T1a | Tumor limited to the endometrium/endocervix without myometrial infiltration | |
| | IB/T1b | Tumor has infiltrated less than half of the myometrium |
| | IC/T1c | Tumor has infiltrated ≥ 50% of the myometrium |
| II/T2 | Tumor has spread to the pelvis | |
| IIA/T2a | Involvement of the adnexa (unilateral or bilateral) | |
| | IIB/T2b | Tumor has spread to extrauterine pelvic tissue excluding the adnexa |
| III/T3 | Intraabdominal tumor spread | |
| N1 | IIIA/T3a | One site |
| | IIIB/T3b | More than one site |
| | IIIC | Metastasis in pelvic and/or paraaortic lymph nodes |
| IV/T4 | IVA/T4 | Tumor has infiltrated bladder and/or rectal mucosa |
| | IVB | Distant metastasis |

* Tumors simultaneously present in the corpus uteri and the ovary/pelvis accompanied by ovarian/pelvic endometriosis must be classified as independent primary tumors.

1.2.2 Imaging

| Consensus-based recommendation 1.E3 | |
|---|------------------------|
| Expert consensus | Level of consensus +++ |
| Because of the high potential for metastasis, histologically confirmed uterine sarcoma should be investigated further, and investigation should include imaging (CT/MRI) of the thorax and abdomen. | |

| Consensus-based statement 1.S3 | |
|---|-----------------------|
| Expert consensus | Level of consensus ++ |
| Imaging procedures such as sonography and MRI may yield information pointing to the presence of a sarcoma but they are unable to exclude uterine sarcoma. | |

No imaging procedure (sonography, CT, MRI, PET-CT) has any specific or reliable criteria for detecting sarcomas [10].

As transvaginal sonography is typically used during normal uterine gynecological examinations, it is the primary diagnostic imaging procedure used to evaluate the uterus.

Indicative changes have also been reported for imaging with MRI which partially correlate with sonographic findings.

Abdominal CT is not suitable to evaluate the primary tumor; it is mainly used for staging or to detect metastasis.

In this context, if the sarcoma has been confirmed, the patient should also always be examined using thoracic CT, which can then serve as the basis for current management of the lesion with the findings used for follow-up.

1.2.3 General pathology

1.2.3.1 Specimens after hysterectomy or surgical therapy of uterine sarcomas

| Consensus-based recommendation 1.E4 | |
|---|------------------------|
| Expert consensus | Level of consensus +++ |
| The morphological workup must include procedures which can gather all of the information listed below. | |
| <ul style="list-style-type: none"> Grading of the histological tumor type based on the WHO classification Grading of ESS (low-grade or high-grade) Evidence for/no evidence of lymph node or blood vessel infiltration (L and V status) Evidence for/no evidence of perineural infiltration (PNI status) Staging (pTNM) Infiltration depth into the myometrium or (endo-)cervical stroma Three-dimensional tumor size, in cm Metric data about the minimal distance between the sarcoma and the respective relevant resection margins R classification (UICC) Estrogen and progesterone receptor expression | |
| References: [2, 11–13] | |

| Consensus-based recommendation 1.E5 | |
|--|------------------------|
| Expert consensus | Level of consensus +++ |
| As uterine sarcomas may be characterized by a high degree of intratumoral heterogeneity, all tumors with a maximum diameter of ≤ 2 cm must be fully investigated. Tumors with diameters > 2 cm must be embedded in paraffin, using one paraffin block per centimeter of the greatest tumor dimension. | |

| Consensus-based recommendation 1.E6 | |
|--|------------------------|
| Expert consensus | Level of consensus +++ |
| If the findings do not provide clear information about the malignancy or subtype, a pathological examination must be carried out to investigate the tumor further. | |

| Consensus-based recommendation 1.E7 | |
|---|------------------------|
| Expert consensus | Level of consensus +++ |
| All patients diagnosed with uterine sarcoma must be presented to an interdisciplinary tumor conference. | |

| Consensus-based recommendation 1.E8 | |
|--|-----------------------|
| Expert consensus | Level of consensus ++ |
| The presentation must be carried out at a DKG-certified gynecological cancer center or sarcoma center. | |

1.3 Genetic predisposition

| Consensus-based recommendation 1.E9 | |
|--|------------------------|
| Expert consensus | Level of consensus +++ |
| If the patient meets the criteria for germline analysis of the TP53 gene, the patient must be offered genetic counselling with subsequent analysis to exclude a hereditary tumor syndrome. | |

The overwhelming majority of sarcomas occur sporadically. Nevertheless, a diagnosis of uterine sarcoma in childhood, adolescence or early adulthood can point to a hereditary tumor disposition syndrome, such as Li-Fraumeni syndrome (LFS) or TP53-associated tumor syndrome [14, 15].

2 Uterine Leiomyosarcoma

2.1 Introduction, clinical symptoms and diagnostic workup

In Northern Europe, sarcomas occur in about 0.4 cases/100 000 women across all age groups, with the highest incidence found in women between the ages of 45 and 59 years [16].

The median age at onset of disease is 50 years [17].

Clinical symptoms reported by patients may include abnormal bleeding (e.g., mid-cycle bleeding, postmenopausal bleeding) and, depending on the size of the lesion, a sensation of pressure in the vagina or abdomen. The results of curettage and/or endometrial biopsy, e.g., in cases with postmenopausal bleeding, may be false-negative in around 50% of cases and do not allow leiomyosarcoma to be clearly excluded [6].

2.2 Histopathological diagnosis

Histologically, the WHO classification differentiates between classic (spindle cell) leiomyosarcoma, an epithelioid and a myxoid variant [2].

► **Table 7** provides a summary of the diagnostic criteria described in the current WHO classification [2, 18, 19].

► **Table 7** Essential diagnostic criteria for uterine leiomyosarcomas [20, 21].

Conventional (spindle cell) LMS

→ **at least 2 criteria must be met**

- moderate to high-grade cellular atypia (2+/3+ nuclear atypia)
- confirmed tumor cell necrosis
- > 4 mitoses/mm² (corresponds to > 10 mitotic figures/10 hpf with a diameter of field of view of 0.55 mm and a field-of-view surface of 0.24 mm²)

Epithelioid LMS

→ **at least 1 criterion must be met**

- moderate to high-grade cellular atypia (2+/3+ nuclear atypia)
- confirmed tumor cell necrosis
- > 1.6 mitoses/mm² (corresponds to > 4 mitotic figures/10 hpf with a diameter of field of view of 0.55 mm and a field-of-view surface of 0.24 mm²)

Myxoid LMS

→ **at least 1 criterion must be met**

- moderate to high-grade cellular atypia (2+/3+ nuclear atypia)
- confirmed tumor cell necrosis
- > 0.4 mitoses/mm² (corresponds to > 1 mitotic figure/10 hpf with a diameter of field of view of 0.55 mm and a field-of-view surface of 0.24 mm²)
- infiltrative tumor borders or irregular lesion border

HPF: high power field

2.3 Prognosis

LMS is a highly aggressive tumor with an unfavorable prognosis. The recurrence rates range from 53 to 71% and the mean 5-year survival rate is between 40 and 50% [22, 23].

Additional prognostic factors include patient age, tumor resection margins, mitotic index and vascular invasion [22, 24]. The most important iatrogenic negative prognostic factor is tumor injury, for example, caused by morcellation, perforation and/or “myomectomy” [25].

2.4 Surgical treatment

| Consensus-based recommendation 2.E10 | |
|---|-----------------------|
| Expert consensus | Level of consensus ++ |
| If the sarcoma is limited to the uterus, the uterus must be completely resected without morcellation or injury to the uterus. | |
| The ovaries should be retained if the patient is premenopausal. | |
| The ovaries may be retained in postmenopausal patients. | |

| Consensus-based recommendation 2.E11 | |
|--|------------------------|
| Expert consensus | Level of consensus +++ |
| Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy should not be carried out if the lymph nodes are diagnostically unremarkable. | |

Complete hysterectomy is the gold standard for the surgical management of leiomyosarcoma limited to the uterus. There are no data which suggest that resection of the adnexa could result in a better prognosis. Therefore, resection of the adnexa should especially not be carried out in premenopausal patients. The adnexa may also be retained in postmenopausal patients; under no circumstances should a second surgical intervention be carried out if the adnexa were retained during the primary intervention [24, 26, 27]. Ovarian metastasis is rare, with an incidence of just 3%, and occurs almost exclusively in cases with intraperitoneal spread [27].

Irrespectively of the above, the option of an opportunistic salpingectomy should be discussed with the patient in the context of discussing the primary intervention.

The incidence of primary pelvic and paraaortic lymph node metastasis is low in cases with leiomyosarcoma. If lymph node involvement is present (often already detected intraoperatively), then extrauterine or hematogenous metastasis is usually already present. This means that systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy will not be associated with a better prognosis and it is generally not recommended [26, 28, 29].

2.5 Adjuvant systemic therapy and radiotherapy

| Consensus-based recommendation 2.E12 | |
|--|-----------------------|
| Expert consensus | Level of consensus ++ |
| Adjuvant chemotherapy should generally not be administered to treat leiomyosarcoma. Depending on the presence of other risk factors (e.g., higher tumor stage), adjuvant chemotherapy may be administered in individual cases. | |

| Consensus-based recommendation 2.E13 | |
|---|------------------------|
| Expert consensus | Level of consensus +++ |
| Radiotherapy should not be carried out after complete resection of a stage I/II leiomyosarcoma. | |

Adjuvant systemic therapy is not generally indicated as, up to now, no randomized controlled study has been able to provide evidence for any benefit in terms of overall survival. This was also confirmed by a meta-analysis [30, 31].

A prospective randomized phase III study, which was unfortunately halted after the inclusion of just 81 patients (53 × LMS, 9 × HG-ESS, and 19 stage I–III carcinosarcomas) due to a lack of recruitment, reported a significantly higher 3-year progression-free survival (PFS) rate (55 vs. 41%) following the administration of polychemotherapy consisting of doxorubicin/ifosfamide/cisplatin in addition to radiotherapy, but this had no effect on overall survival rates [32]. The heterogeneous patient cohort and the lack of an observation arm has made it impossible to come to definitive conclusions [32].

Another prospective study [33], which analyzed outcomes after the administration of a combination of gemcitabine and docetaxel, provided some evidence for potential effectiveness in an adjuvant setting. But because the study included all stages (I–IV), this has significantly limited conclusions about tumors which are limited to the uterus.

A consecutive prospective one-arm phase II study by the same working group which investigated tumors limited to only the uterus treated with gemcitabine plus docetaxel followed by doxorubicin showed a longer PFS (57% 3-year PFS) compared to historic controls [34].

A phase III study which aimed to build on these data also had to be discontinued after the inclusion of just 38 patients because of the difficulty in recruiting more participants [35].

Based on these results, adjuvant chemotherapy to treat higher-stage disease may at least be discussed in individual cases, even if it has not been possible to date to show evidence for a significant improvement in the overall survival rate.

A randomized study [36] reported that adjuvant radiotherapy of the pelvis with 50.4 Gy in cases with stage I or II disease resulted in better local control in the overall patient collective with different sarcoma entities, but no effect on the rate of local recurrence (20% with radiotherapy or 24% without radiotherapy) or on the overall survival was detected in the subgroup of patients with leiomyosarcoma (n = 99). This means that radiotherapy is not generally indicated following complete resection of a stage I/II leiomyosarcoma. Radiotherapy can be considered in cases with R1/2 resection and locally advanced disease if the tumor is limited to the pelvis. However, there are no valid studies showing a significant verifiable effect on overall survival.

2.6 Therapy for metastasis and recurrence

Consensus-based recommendation 2.E4

Expert consensus

Level of consensus +++

In cases with recurrence and/or metastasis of a LMS, maximum surgical cytoreduction should be considered to achieve tumor clearance.

Consensus-based recommendation 2.E5

Expert consensus

Level of consensus +++

If the diagnosis is metastasized leiomyosarcoma, the first-line therapy must consist of doxorubicin.

There are some indications that complete surgical resection in cases of recurrence of metastasis of uterine leiomyosarcoma is associated with a better prognosis compared to chemotherapy alone and/or radiotherapy [37–40]. Two studies carried out in a selected patient cohort reported better survival (median survival 45 vs. 31 months or 2.0 vs. 1.1 years) after complete resection of metastases in patients with leiomyosarcoma [37, 41]. The resection, particularly of individual lung and/or liver metastases, could prolong survival in selected patients [42–44].

Palliative systemic therapy is indicated for patients with diffuse metastasis and recurrence/metastasis which cannot be (can no longer be) treated with surgery. Such a therapy should be discussed in detail with the patient and the associated toxicity should be carefully considered.

There are only a few substances such as ifosfamide, gemcitabine or doxorubicin that are effective for mono-chemotherapy, and they have moderate response rates (partial or complete remission) of between 17% and 25% [45, 46].

Paclitaxel, cisplatin, topotecan and etoposide are not very effective and have low response rates of less than 10% [47–50].

In contrast, combination chemotherapies have higher response rates compared to monotherapies but they are also associated with a higher toxicity [51–53].

Only one prospective randomized phase II trial has shown that combination therapy is superior to mono-chemotherapy in terms of survival; therapy consisted of a combination of docetaxel/gemcitabine and was compared to monotherapy with gemcitabine [54]. However, another study with a comparable study design was unable to replicate the results, so that ultimately it is still not clear whether this combination offers a benefit for patients [55].

According to more recent data from a phase III study, a combination of docetaxel and gemcitabine offered no benefit compared to monotherapy with doxorubicin to either the overall patient population with soft-tissue sarcomas or to the subgroup with uterine LMS (median overall survival 67 vs. 76 weeks, HR 1.14, 95% CI 0.83–1.57; $p = 0.41$ for the overall patient population, $n = 257$) [56].

The use of trabectedin for second-line chemotherapy in a metastatic setting following the administration of anthracyclines has been studied in phase II trials and should be the drug of choice for this indication. Although the rate of remission is low, stabilization of disease was achieved in up to 50% of cases [57].

Pazopanib, a multiple tyrosine kinase inhibitor, is a further second-line therapy option which has been investigated in a double-blind placebo-controlled phase III study, although patients with sarcoma types with varying histologies were included in the study. As regards the rate of remission and the percentage of patients who experienced stabilization of disease, the same statement applies to pazopanib as for trabectedin. In the study, pazopanib significantly increased the progression-free survival interval in both the overall patient population and in the subgroup of patients with LMS [58].

3 Low-grade Endometrial Stromal Sarcomas

3.1 Introduction, clinical symptoms, diagnostic workup

The median age at onset of disease is the 6th decade of life [17].

These tumors typically manifest as mid-cycle or postmenopausal bleeding, sometimes accompanied by an enlarged uterus and the corresponding symptoms.

The WHO classification differentiates malignant endometrial stromal tumors into

- low-grade endometrial stromal sarcomas,
- high-grade endometrial stromal sarcomas, and
- undifferentiated uterine sarcomas [59].

3.2 Prognosis

The general prognosis for LG-ESS is favorable but depends on the initial tumor stage at diagnosis [60]. The disease-specific 5-year survival rate for low-grade ESS is 80–90% and the 10-year survival rate is around 70% [61, 62]. If the tumor is limited to the uterus at the time of diagnosis (stage I), the rates are 100% and 90%, respectively. The survival rate decreases to around 40% for higher stage disease [29].

Positive hormone receptors are a favorable prognostic factor with regard to overall survival [63].

3.3 Surgical treatment

Consensus-based recommendation 3.E6

Expert consensus

Level of consensus ++

In cases which are suspicious for sarcoma limited to the uterus, treatment must consist of complete resection of the uterus without morcellation or injury to the uterus.

Consensus-based recommendation 3.E7

Expert consensus

Level of consensus +++

There are no data available about the oncological safety of using hormone replacement therapy after primary treatment of a low-grade ESS. Because of the tumor biology of low-grade ESS and its high estrogen dependency, hormone replacement therapy should not be recommended.

Reference: [64]

Consensus-based recommendation 3.E8

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|---|------------------------|
| Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy should not be carried out in cases with diagnostically unremarkable lymph nodes. | |

The therapy of choice is complete hysterectomy without injury to the uterus or morcellation [65].

There is a lot of evidence about the endocrine dependence of LG-ESS and the pronounced expression of hormone receptors. The question arises in this context, particularly in premenopausal patients, whether bilateral removal of the adnexa should also be carried out. A retrospective analysis of 153 LG-ESS patients reported a significantly higher rate of recurrence when the ovaries were retained in premenopausal patients. But the analysis did not differentiate between cases with complete resection of the tumor and cases with incomplete resection. Moreover, neither this analysis nor two further evaluations of the SEER database found that leaving both adnexa in situ had a negative effect on overall survival. A meta-analysis of 17 studies with a total of 786 patients came to the same conclusion [66]. The benefits of ovarian preservation in younger patients should therefore be carefully weighed against the risk of a higher probability of recurrence and critically discussed with affected patients [67–69].

Lymph node involvement is rare and does not appear to have an effect on prognosis. Systematic lymphadenectomy and any adjuvant therapy options based on systematic lymphadenectomy are therefore not expected to extend survival, meaning that lymphadenectomy cannot be routinely recommended [10,62,69,70].

3.4 Adjuvant systemic therapy and radiotherapy

Consensus-based recommendation 3.E9

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|---|------------------------|
| Adjuvant endocrine therapy should not generally be carried out for low-grade ESS but may be administered in individual cases, depending on the presence of other risk factors (e.g., higher tumor stage). | |

Consensus-based recommendation 3.E10

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|---|------------------------|
| Adjuvant chemotherapy must not be administered. | |

Consensus-based recommendation 3.E11

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|--|------------------------|
| Adjuvant radiotherapy must not be carried out. | |

Postoperative adjuvant endocrine therapy may be discussed with patients with higher tumor stages or after accidental morcellation, although prospective studies are lacking. A meta-analysis came to the conclusion that postoperative adjuvant endocrine therapy results in a significantly lower risk of recurrence but it has no effect on the overall survival. But the validity of these results is limited by the heterogeneity of the patient population

without or with postoperative residual tumor [71]. The data from comparative retrospective analyses of adjuvant therapy support the use of either medroxyprogesterone acetate 200 mg/day (in Germany only available as 250 mg doses) or megestrol acetate 80–160 mg/day or, alternatively, an aromatase inhibitor (letrozole 2.5 mg/day, anastrozole 1 mg/day or exemestane 25 mg/day). The prerequisite for this is confirmed adequate expression of hormone receptors. The duration of adjuvant therapy has not been sufficiently studied. A duration of 5 years is currently being discussed [72–74].

There are no valid data available for adjuvant chemotherapy.

A first SEER analysis of 3650 patients with uterine sarcomas found that percutaneous pelvic radiotherapy (\pm brachytherapy) had a significant positive effect on the rate of local recurrence for both the total patient population [75] and for the subgroups of patients with ESS (n = 361: 97% vs. 93% after 5 years or 97% vs. 87% after 8 years) but had no impact on overall survival. A specific SEER analysis of 1010 patients with ESS was also unable to confirm that adjuvant radiotherapy had a significant benefit on overall survival [62]. The only randomized study on pelvic radiation for uterine sarcoma [36] which included 30 patients with endometrial stromal sarcoma did not carry out a separate survival analysis for this subgroup. Because of the unclear data and the medium and long-term side effects of adjuvant radiotherapy when loco-regional control is already good, adjuvant radiotherapy is not indicated.

3.5 Therapy for metastasis and recurrence

Consensus-based recommendation 3.E12

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|---|------------------------|
| Maximum surgical cytoreduction may be considered in cases with recurrence and/or metastasis to achieve tumor clearance. | |

Consensus-based recommendation 3.E23

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|--|------------------------|
| Tamoxifen is contraindicated for LG-ESS. | |

LG-ESS usually has a significantly better prognosis than LMS. However, recurrence is possible even after several decades [76]. In every case of recurrence or metastasis it is important to check whether surgery with the aim of complete macroscopic resection is possible [77]. Because of their slow growth, repeated resections of a low-grade endometrial stromal sarcoma may offer a benefit [10].

After surgical resection, the option of anti-endocrine therapy should be discussed with the patient. The prerequisite for this therapy is confirmed adequate expression of hormone receptors.

Anti-endocrine therapy should be recommended to all patients with postoperative residual tumor, inoperable recurrence or multiple distant metastasis. Because of the high expression of estrogen and progesterone receptors, progestogens or aromatase inhibitors are used for treatment [78–81].

Retrospective analyses of small cases series indicated that medroxyprogesterone acetate 200 mg/day (available in Germany as

250 mg doses) or megestrol acetate 160 mg/day are effective. Response rates of up to 82% have been reported [79]. Alternatively, although less data are available, aromatase inhibitors (letrozole 2.5 mg/day, anastrozole 1 mg/day or exemestane 25 mg/day) also appear to exert a positive effect (60% remission and 40% stable disease after a median follow-up of 4 years) (in Germany this is an off-label use) [73, 80].

Because it is a risk factor for uterine sarcoma, tamoxifen must not be used for endocrine therapy [82]. Any ongoing tamoxifen therapy must be discontinued, and if tamoxifen is indicated for breast cancer, it must be replaced by an aromatase inhibitor.

Targeted percutaneous radiotherapy may be used as palliative therapy for recurrence/metastasis which cannot be completely resected [83, 84].

4 High-grade Endometrial Stromal Sarcomas and Undifferentiated Uterine Sarcomas

4.1 Introduction, clinical symptoms and diagnostic workup

Although there are clear pathological anatomical differences between HG-ESS and UUS, both entities share a number of similarities with regard to incidence, clinical presentation, prognosis and even therapy, which is why they are discussed together here. The staging corresponds to that used for LMS.

The median age at onset of disease is 60 years. The tumors typically manifest as pathological bleeding, sometimes accompanied by an enlarged uterus and related symptoms. Because of the aggressiveness of the tumor, the diagnosis is often only made at an advanced stage of disease.

4.2 Prognosis

As regards prognosis, the prognosis for HG-ESS is much closer to that of highly aggressive undifferentiated uterine sarcomas (UUS) rather than the more favorable prognosis of LG-ESS [85]. Studies have shown that a threshold value of > 25 mitotic figures in 10 hp is prognostically relevant [86, 87].

Because disease is often only detected at an advanced stage, the prognosis is generally unfavorable with a median overall survival of 1–3 years [88–90].

4.3 Surgical treatment

Consensus-based recommendation 4.E24

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|---|------------------------|
| If the sarcoma is limited to the uterus, the uterus must be completely resected without morcellation or injury to the uterus. | |
| The ovaries should be retained if the patient is premenopausal. | |
| The ovaries may be retained in postmenopausal patients. | |

Consensus-based recommendation 4.E25

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|--|------------------------|
| Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy should not be carried out if the lymph nodes are diagnostically unremarkable. | |

Complete hysterectomy (without morcellation or injury of the uterus) is the therapy of choice. The benefit of bilateral adnexa resection has not been confirmed and is questionable, given the lack of hormone receptor expression in most HG-ESS. The adnexa may therefore be retained in premenopausal patients.

Although positive pelvic and/or paraaortic lymph nodes are associated with a poorer prognosis, according to an analysis of the SEER database, lymphadenectomy is not associated with a better survival [62].

4.4 Adjuvant systemic therapy and radiotherapy

Consensus-based recommendation 4.E26

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|--|------------------------|
| Adjuvant chemotherapy should not be generally administered to patients with HG-ESS/UUS, but may be administered in individual cases depending on the presence of additional risk factors (e.g., high tumor stage). | |
| Radiotherapy should not be carried out after complete resection of HG-ESS/UUS. | |

There are no valid prospective data for adjuvant chemotherapy. However, multivariate analysis carried out in a retrospective analysis of 39 patients in the French Sarcoma Group showed that chemotherapy was associated with a significant survival benefit [90]. This means that adjuvant chemotherapy may be discussed in individual cases, particularly cases with advanced stage disease, but patients must be informed about the related side effects and the lack of evidence confirming its efficacy.

The data on the benefit of adjuvant radiotherapy is limited and heterogeneous.

A multicenter retrospective analysis investigated 59 patients with endometrial stromal tumors, 29 of whom had undifferentiated uterine sarcomas (58% with stage I or II disease [91]). 86% of patients were given pelvic teletherapy (median dose for the overall patient population was 48 Gy) and 51% had brachytherapy. The overall survival rate of patients with undifferentiated uterine sarcomas was 65% at 5 years and locoregional control was achieved in 40% of patients. Multivariate analysis found that pelvic radiotherapy was associated with a significantly better overall survival of the total patient population (endometrial stromal sarcoma and undifferentiated uterine sarcoma).

A retrospective analysis of 39 patients in the French Sarcoma Group came to similar conclusions [90].

In contrast, a detailed analysis of the SEER database found that postoperative radiotherapy offered no survival benefit to patients (HG-ESS and LG-ESS, all stages of disease) [62].

However, because of the heterogeneous patient cohorts, low case numbers and retrospective nature of the studies, it is not possible to draw definitive conclusions.

4.5 Therapy for metastasis and recurrence

Chemotherapy for this tumor entity is analogous to that for LMS, although specific data are limited.

There are some indications that certain recurrences are histologically heterogeneous (displaying aspects of high and low-grade tumors) and that in tumors with evidence of receptors, endocrine

therapy only affects the low-grade part, while the high-grade part which determines prognosis is not affected by hormone therapy [92].

In contrast to LG-ESS, endocrine therapy does not play any role.

5 Uterine Adenosarcomas

5.1 Introduction, clinical symptoms and diagnostic workup

This rare entity occurs in all age groups [93] but peaks in the 6th and 7th decade of life. As adenosarcomas (AS) develop in the endometrium, they often take the form of polyps in the uterine cavity [94]. In the majority of cases, the symptoms of AS are therefore similar to those of endometrial carcinomas and consist of mid-cycle or postmenopausal bleeding, possibly accompanied by an enlarged uterus and related symptoms. In contrast to most other uterine sarcomas, AS present on imaging as (polypoid) intracavitary tumors.

Because of its exposed location in the uterine cavity as described above, in the majority of cases AS are correctly identified as malignancies during hysteroscopy/curettage [95].

According to the WHO classification, adenosarcomas (AS) are defined as epithelial-mesenchymal tumors with benign epithelial and malignant mesenchymal components [20, 79, 80, 96, 97]. In ~90% of cases, the mesenchymal component has a low-grade histology. If the mesenchymal component can be confirmed in more than 25% of the total tumor area or if there is a high-grade sarcomatous component, the diagnosis is AS with sarcomatous overgrowth (SO) [98, 99].

5.2 Prognosis

The recurrence rate for adenosarcoma without sarcomatous overgrowth is 15–25%, but the recurrence rate for cases with sarcomatous overgrowth is 45–70%. A higher rate of recurrence has also been observed for deep myometrial invasion, lymph node invasion, highly malignant heterologous stromal component and/or extrauterine spread. The mortality rate for a typical adenosarcoma is 10–25%, but it can be as high as 75% in cases with sarcomatous overgrowth.

5.3 Surgical treatment

Consensus-based recommendation 4.E27

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|---|------------------------|
| If the sarcoma is limited to the uterus, the uterus must be completely resected without morcellation or injury to the uterus. | |

As with the other sarcomas, the treatment of choice consists of complete hysterectomy without injury to the uterus or morcellation.

It is not clear whether the adnexa should also be removed. An analysis of the SEER database (n = 162 patients with adenosarcomas) found that bilateral adnexa resection had no impact on survival [27].

The value of systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy is also not clear [72]. The probability of lymph node involvement is only 3–4% [100].

Because of this low incidence and the fact that lymph node status had no effect on patient survival in this analysis, systematic lymphadenectomy is not routinely recommended.

5.4 Adjuvant systemic therapy and radiotherapy

To date, no benefit has been reported for any adjuvant therapy. Based on 1884 cases in the National Cancer Database, chemotherapy has no effect on survival and postoperative radiotherapy even had a negative effect on survival [100].

As with other uterine sarcomas, neither adjuvant chemotherapy nor radiotherapy are currently indicated after complete surgical resection.

If surgical resection was incomplete or in cases with advanced disease, treatment in cases with sarcomatous overgrowth should be based on treatment for HG-ESS while treatment in cases without sarcomatous overgrowth and with confirmed expression of hormone receptors should be similar to that for LG-ESS. As with LG-ESS, tamoxifen is contraindicated.

5.5 Therapy for metastasis and recurrence

It has been reported that complete surgical resection is associated with better survival rates (26 vs. 15 months) in cases of recurrence or metastasis of AS [101].

Because of the above, as with other uterine sarcomas, it is recommended to check whether surgery aiming for complete macroscopic resection is possible.

There is no optimal regimen for systemic therapy. Recurrence of adenosarcoma with sarcomatous overgrowth should be treated with chemotherapy in the same way as HG-ESS [102]. Recurrence of adenosarcoma without sarcomatous overgrowth but with hormone receptor expression should be treated with endocrine therapy in the same way as LG-ESS.

6 Rhabdomyosarcomas of the Uterus in Children and Adolescents

In childhood and adolescence, the predilection sites for rhabdomyosarcoma are the vagina, cervix and uterus. Around 10% of all rhabdomyosarcomas detected in girls occur in the female genital tract. The median age at diagnosis is 1.9 years for vaginal, 2.7 years for uterine and 13.5 years for cervical rhabdomyosarcomas. 97% of all rhabdomyosarcomas of the female genital tract present with non-alveolar histological findings. 5% of all patients have regional lymph node involvement. Survival rates of children are very good (event-free 10-year survival: 74%; 10-year overall survival: 92%) [103, 104].

The presence of a mass in the vagina, cervix and/or uterus in a child or adolescent is always suspicious for rhabdomyosarcoma. A biopsy must be carried out to confirm the diagnosis in all cases, and mutilating surgery should be avoided [103]. The required multimodal treatment should be carried out in a center for pediatric oncology in accordance with the guidelines of the Joint Federal Committee of Germany (Section 136 para. 1 sentence 1 no. 2, vol. V of the German Social Insurance Code [SGB V]).

The following diagnostic measures are recommended for staging: thoracic CT, ultrasound or MRI of the abdomen and pelvis to obtain images of the efferent lymph nodes, bone marrow biopsies carried out at two different sites and a bone scan [105].

The initial risk stratification is based on the following clinical parameters (► **Table 8**).

► **Table 8** Risk stratification based on clinical parameters for rhabdomyosarcomas.

| Risk | Parameter |
|---|-------------------------------|
| Low risk | Non-alveolar histology |
| Tumor diameter ≤ 5 cm and age at diagnosis < 10 years | |
| N0, M0 | |
| primary R0 resection | |
| Standard risk | Non-alveolar histology |
| N0, M0 | |
| primary R1/R2 resection | |
| High risk | Non-alveolar histology and N1 |
| Alveolar histology and N0 | |
| M0 | |
| Very high risk | Alveolar histology and N1 |
| M0 | |
| Systematic metastasis | M1 |

After biopsy has confirmed the diagnosis, primary surgery should only be attempted if organ-preserving R0 resection is possible. All other tumors must be treated with neoadjuvant polychemotherapy. The intensity of chemotherapy depends on the initial risk stratification [103, 105].

The definitive local therapy should be carried out after 10 weeks of neoadjuvant chemotherapy. Mutilating surgery should be avoided [103, 105].

If the initial surgery results in R0 resection, adjuvant radiotherapy is not indicated in cases with non-alveolar tumors [103, 105]. Otherwise, adjuvant radiotherapy in the form of organ-preserving surgery combined with brachytherapy carried out in specialized centers should be considered [103, 106].

All children and adolescents with rhabdomyosarcoma of the female genital tract should receive adjuvant chemotherapy [103, 105]. The indication for adjuvant chemotherapy does not depend on when resection was carried out or on the resection status. The intensity of chemotherapy depends on the initial risk stratification and the resection result [103, 105].

Maintenance chemotherapy is additionally recommended in cases with metastatic disease, lymph node involvement and/or alveolar histology [6].

7 Follow-up

Consensus-based recommendation 7.E28

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|------------------|------------------------|
|------------------|------------------------|

In the first 2–3 years after primary therapy, patients should have a regular follow-up examination every three months with follow-up consisting of speculum examination, vaginal and rectal examination and, if necessary, ultrasound.

Consensus-based recommendation 7.E29

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|------------------|------------------------|
|------------------|------------------------|

An additional diagnostic workup consisting of imaging for the early detection of metastasis can be beneficial.

Follow-up serves to secure the success of treatment and preserve the patient's quality of life.

It is not clear whether local intervention following the early detection of unilocular recurrence/metastasis results in an improvement of overall survival.

Nevertheless, as part of the additional diagnostic workup for the early detection of metastasis, imaging can be used as it may improve the chances of achieving complete resection (cf. the specific chapters on individual entities).

8 Morcellation

Consensus-based recommendation 8.E30

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|------------------|------------------------|
|------------------|------------------------|

The use of morcellation techniques to treat uterine sarcomas results in a worse prognosis. Patients must be informed of this.

Consensus-based recommendation 8.E31

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|------------------|------------------------|
|------------------|------------------------|

Morcellation must not be carried out in a postmenopausal patient if the patient has been diagnosed with a newly developed "myoma", a large rapidly growing "myoma" or a "myoma" which has become symptomatic for the first time.

Consensus-based recommendation 8.E32

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|------------------|------------------------|
|------------------|------------------------|

Contained in-bag morcellation cannot exclude the dissemination of tumor cells.

Consensus-based recommendation 8.E33

| Expert consensus | Level of consensus +++ |
|------------------|------------------------|
|------------------|------------------------|

Patients who had a morcellation procedure to remove a uterine sarcoma must present to a DKG-certified gynecological cancer center very soon after the morcellation procedure.

Consensus-based recommendation 8.E34

Expert consensus

Level of consensus +++

Systemic therapy should not generally be carried out after morcellation; nevertheless, systemic therapy may be administered because of the higher risk of recurrence after morcellation.

Irrespective of the surgical approach, morcellation of what is presumed to be benign tissue can occur during uterus-preserving surgery to manage fibroid myomas or during total or subtotal hysterectomy procedures, and postoperative examination of the resected specimen may reclassify it as a uterine sarcoma.

The prevalence of previously unknown uterine sarcomas detected during hysterectomy or myoma procedures varies in the literature; it is reported to be between 1/204 and 1/7400 (0.49–0.014%). A summary analysis of the rate of accidentally operated uterine sarcomas reported in 10 international studies with 8753 surgical procedures resulted in an incidence of 0.24% [107]. A meta-analysis of 10 120 patients from 9 studies reported a comparable incidence for accidentally operated uterine sarcomas of 0.29% [108]. A German analysis published in 2017 of 475 morcellation procedures carried out from 2004 to 2014 found a risk of 0.35% (1/280) for the accidental morcellation of a previously unknown uterine sarcoma during hysterectomy and no case of uterine sarcoma during 195 myoma morcellation procedures (0/195) [109]. Another German study of 10 731 LASH procedures reported a rate of 0.06% for uterine sarcomas and 0.07% for endometrial carcinomas [110]. One of the largest series with a total of 26 643 patients included 88 cases with uterine sarcoma (prevalence 0.33%), of which 29 were LMS, 48 were ESS and 11 were adenosarcomas [111].

Endoscopic intraabdominal morcellation of undetected sarcomas during hysterectomy procedures, conservative surgical management of uterine myomas and laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH) procedures are particularly associated with a worse oncological prognosis in terms of recurrence-free survival and overall survival [5, 7, 107, 112–115].

A systematic review of the literature and meta-analysis of 4 studies with 202 patients (75 with and 127 without morcellation) published in 2015 reported a higher rate of recurrence after morcellation (62% versus 39%; odds ratio [OR] 3.16; 95% confidence interval [CI] 1.38–7.26) and a higher rate of intraabdominal recurrence (39% versus 9%; OR 4.11; 95% CI 1.92–8.81). The overall survival rate after morcellation was also significantly lower (48% versus 29%; OR 2.42; 95% CI 1.19–4.92) [116]. However, there was no difference in the rate of extra-abdominal recurrence. These data have been confirmed by further studies [9, 117–120] but not by all [121–124]. In a large retrospective series of 843 occult endometrial carcinomas and 334 occult uterine sarcomas, the cancer-specific 5-year mortality after hysterectomy with morcellation was significantly higher compared to procedures without morcellation (hazard ratio [HR] 2.66; 95% CI 1.11–6.37) [111]. But this association was limited to uterine sarcomas and was not found for endometrial carcinomas.

Because of this increased risk of recurrence after morcellation, systemic therapy may be administered even though there is no evidence that it can improve the prognosis again.

Accidental morcellation during vaginal hysterectomy does not appear to increase the risk of recurrence. Wasson et al. analyzed 2296 vaginal hysterectomies, with morcellation carried out in 611 cases [125]. The incidence of accidentally morcellated malignancies was 0.82% (5/611); 3 cases were endometrial carcinoma and 2 cases were sarcoma. No recurrence was observed in any of the 5 cases. Another analysis of more than 3000 hysterectomies with a total of 18 sarcomas confirmed the observation that transvaginal morcellation does not increase the rate of recurrence [126]. It should be noted, however, that all of these studies were retrospective observational studies.

It is not possible to definitively exclude uterine sarcoma preoperatively based on clinical symptoms, growth patterns, ultrasound, CT, PET-CT or MRI [107, 127]. The risk score proposed by the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE) is only based on a summary of clinical and ultrasound or MRI criteria taken from the literature [7]. The score has not yet been validated in a prospective patient population. The same applies to the rPRESS score developed by Zhang and colleagues [128], which is additionally based on very small number of cases [129]. Significantly higher case numbers (826 patients with leiomyomas or 293 patients with LMS) were analyzed for the score developed by Köhler and colleagues [8]. However, their study only collected retrospective data for LMS, and no prospective validation of the score has yet been done.

The use of these scores is therefore not recommended.

Caution is always warranted if risk factors are present: in addition to age, a generally acknowledged risk factor for uterine sarcoma is ongoing or completed tamoxifen therapy [130].

Hereditary tumor syndromes such as Li-Fraumeni syndrome (which is associated with sarcoma), or Lynch syndrome and PTEN syndrome (which are associated with endometrial carcinoma) are also contraindications for morcellation [131].

The occurrence of sonographically visible or palpable uterine tumors in the postmenopausal period is unphysiological as is increased growth of a known “myoma”. Although none of these factors have been confirmed, either in isolation or in combination, as risk factors for uterine sarcoma, from a clinical and pathophysiological perspective, it may be wise to assume that such cases have an increased risk of uterine sarcoma.

The use of contained in-bag morcellation to prevent the dissemination of malignant cells during morcellation surgery has been described in various studies [132–135]. But contained in-bag morcellation has still not been clinically validated, meaning that it is not possible to make a reliable statement about the oncological safety of this technique [7, 107, 115]. A recent analysis of the Cochrane database published in 2020 found no evidence that contained in-bag morcellation for intracorporeal or extracorporeal morcellation is an effective or safe procedure [136].

As regards the appropriate procedure after morcellation of a sarcoma, the choice of approach should be guided by the statements in the position paper issued by the German Society for Gynecology and Obstetrics [107] and by international recommendations and statements [5, 7, 112–115]. These statements also apply to open or endoscopic tumor resections, irrespective of whether morcellation is carried out or not [122]. The consensus is that the appropriate oncological surgery recommended for the

individual tumor entity should be carried out as soon as possible. It has not been confirmed whether this approach affects overall survival.

9 Information for patients

Consensus-based recommendation 9.E35

Expert consensus

Level of consensus +++

The patient must be offered the option to include her partner or family members in talks and discussions.

Consensus-based recommendation 9.E36

Expert consensus

Level of consensus +++

The patient must be informed about the option of contacting self-help groups.

Conflict of Interest

The conflicts of interest of all of the authors are listed in the long version of the guideline.

Deutsche Version

I Leitlinieninformationen

Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Informationen hierzu finden Sie am Ende der Leitlinie.

Zitierweise

Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, April 2021). Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 1337–1367

Leitliniendokumente

Die vollständige deutsche Langfassung und eine DIA-Version dieser Leitlinien sowie eine Aufstellung der Interessenkonflikte aller Autoren befinden sich auf der Homepage der AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-072.html>

Leitliniengruppe

Siehe ▶ **Tab. 1** und **2**.

▶ **Tab. 1** Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor.

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

Die folgenden Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter dafür benannt (▶ **Tab. 2**).

▶ **Tab. 2** Beteiligte Leitlinienautoren/innen.

| Autor/in Mandatsträger/in | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein |
|---|--|
| Prof. Dr. E. Petru | ÖGGG |
| Prof. Dr. M. Fehr | SGGG |
| Prof. Dr. M. Beckmann | DGGG |
| PD Dr. S. Ackermann, Prof. Dr. P. Harter, Prof. Dr. P. Mallmann, PD Dr. F. Thiel, Prof. Dr. M. Wallwiener | AGO der DGGG/DKG |
| Prof. Dr. A. Mustea | NOGGO |
| Prof. Dr. U. Ulrich, PD Dr. I. Juhasz-Boess | AGE |
| Prof. Dr. D. Schmidt | DGP/AOP |

▶ **Tab. 2** Beteiligte Leitlinienautoren/innen. (Fortsetzung)

| Autor/in Mandatsträger/in | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/Organisation/Verein |
|--|--|
| Prof. Dr. L.-C. Horn | BDP und DGP (Vertreterregelung für Prof. Schmidt) |
| PD Dr. P. Reichardt | DGHO |
| Prof. Dr. D. Vordermark | DEGRO |
| Prof. Dr. K. Lindel | ARO |
| Prof. Dr. T. Vogl | DRG |
| Prof. Dr. T. Kröncke | DEGIR |
| Dr. W. Cremer (Hamburg) | BVF |
| PD Dr. K. Kast | AET |
| Prof. Dr. G. Egerer, Dr. R. Mayer-Steinacker | AGSMO |
| Heidmarie Haase | Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. |
| PD Dr. S. Hettmer | Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie |

II Leitlinienverwendung

Fragestellung und Ziele

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

Versorgungsbereich

Folgende Sektoren sind betroffen:

- stationärer Versorgungssektor
- ambulanter Versorgungssektor

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 Klinikanstellung
- Pathologen
- Strahlentherapeuten

- Internistische Hämatonkologen
- Pädiatrische Hämatonkologen
- Radiologen

Weiter Adressaten sind (zur Information):

- Pflegekräfte

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 Dezember 2020 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.04.2021 bis 31.03.2024. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

III Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>) 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 evidenzrecherchebasierte (S2e) oder strukturelle konsensbasierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Empfehlungsgraduierung

Die Evidenzgraduierung nach systematischer Recherche, Selektion, Bewertung und Synthese der Evidenzgrundlage und eine daraus resultierende Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Statements und Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden (► **Tab. 3**).

► **Tab. 3** Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig).

| Beschreibung der Verbindlichkeit | Ausdruck |
|---|---------------------|
| starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit | soll/soll nicht |
| einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit | sollte/sollte nicht |
| offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit | kann/kann nicht |

Statements

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

Konsensusfindung und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturierten Konsenskonferenz nach dem NIH Typ (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, inhaltliche Nachfragen, Vorbringen von Änderungsvorschlägen, Abstimmung aller Änderungsvorschläge. Bei Nichterreichen eines Konsensus (> 75% der Stimmen), Diskussion und erneute Abstimmung. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer die Stärke des Konsensus ermittelt (► **Tab. 4**).

► **Tab. 4** Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung.

| Sym-bolik | Konsensus-stärke | prozentuale Übereinstimmung |
|-----------|--------------------------|--|
| +++ | starker Konsens | Zustimmung von > 95% der Teilnehmer |
| ++ | Konsens | Zustimmung von > 75–95% der Teilnehmer |
| + | mehrheitliche Zustimmung | Zustimmung von > 50–75% der Teilnehmer |
| – | kein Konsens | Zustimmung von < 51% der Teilnehmer |

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensusentscheidungen 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 graduert 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“).

IV Leitlinie

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Klassifikation, Stadieneinteilung

Konsensbasiertes Statement 1.S1

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

Uterine Sarkome (homolog) sind eine heterogene Gruppe insgesamt 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. | |
| Literatur: [2] | |

In der WHO-Klassifikation sind folgende Entitäten als maligne mesenchymale Tumoren bzw. maligne gemischte epithelial-mesenchymale Tumoren aufgeführt [2, 3]:

- 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 anderer, extrem selten im Uterus vorkommender Sarkome (z. B. heterolog: Rhabdomyosarkome) soll unter Berücksichtigung der WHO-Klassifikation von Weichteilsarkomen erfolgen [4].

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

Das mittlere Erkrankungsalter der uterinen Sarkome liegt je nach Tumortyp zwischen 50 und 70 Jahren. Als ein Risikofaktor

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

Der Stadieneinteilung uteriner Sarkome soll gemäß der jeweils gültigen pTNM-Klassifikation erfolgen. Die Angabe des FIGO-Stadiums ist optional (► **Tab. 5** und **6**).

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

1.2.1 Symptomatik

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

Als suspekt gilt ganz allgemein der „schnell wachsende Uterus“ bzw. ein schnell wachsendes „Leiomyom“ insbesondere in der Postmenopause. Dieses Kriterium ist in der Literatur mehrfach beschrieben [5–8]. Die Problematik besteht generell jedoch darin, dass weder eine valide Definition für ein sogenanntes „schnelles Wachstum“ vorliegt noch dazugehörige Daten publiziert sind, die eine klinisch relevante Bewertung dieses Parameters bez. 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 verschlechtern [9]. In jedem Falle soll bei geplantem Morcelllement auch bei klinisch nicht suspekt

► **Tab. 5** FIGO- und TNM-Stadien der Leiomyosarkome und endometriellen Stromasarkome* des Uterus.

| FIGO-/TNM-Stadium | 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 im Becken, jenseits des Uterus aus | |
| IIA/T2a | Befall der Adnexe (einseitig oder beidseitig) | |
| | IIB/T2b | Tumorausbreitung im extrauterinen pelvinen Gewebe, andere als Adnexe |
| III/T3 | Tumor infiltriert Strukturen des Abdomens | |
| N1 | IIIA/T3a | eine Lokalisation |
| | IIIB/T3b | mehr als eine Lokalisation |
| | IIIC | Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten |
| IV/T4 | IVA/T4 | Tumor infiltriert Blase und/oder Rektum |
| | IVB | Fernmetastasen |

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

► **Tab. 6** FIGO-/TNM-Stadien der Adenosarkome* des Uterus.

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

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

erscheinendem Tumor die Patientin über dieses Risiko aufgeklärt und alternative Verfahren angeboten werden.

1.2.2 Bildgebung

| Konsensbasierte Empfehlung 1.E3 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Bei histologisch nachgewiesenem uterinem Sarkom sollte aufgrund des hohen Metastasierungspotenzials eine Schnittbildgebung (CT/MRT) von Thorax und Abdomen erfolgen. | |

| Konsensbasiertes Statement 1.S3 | |
|---|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Bildgebende Verfahren wie Sonografie und MRT können zwar Hinweise auf das Vorliegen eines Sarkoms liefern, sind allerdings nicht in der Lage, diese auszuschließen. | |

Es existieren für kein bildgebendes Verfahren (Sonografie, CT, MRT, PET-CT) spezifische bzw. verlässliche Kriterien für Sarkome [10].

Da die vaginale Sonografie die gynäkologische Untersuchung auffälliger Uteri typischerweise flankiert, steht diese im Mittelpunkt der Diagnostik.

Auch für die MRT wurden hinweisende Veränderungen beschrieben, welche z. T. mit den Befunden der Sonografie korrelieren.

Ein abdominelles CT ist zur Einschätzung des Primarius nicht geeignet, wird aber vor allem 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.

1.2.3 Allgemeine Pathologie

1.2.3.1 Präparate nach Hysterektomie bzw. operativer Therapie uteriner Sarkome

| Konsensbasierte Empfehlung 1.E4 | |
|--|---------------------|
| 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 Tumorgroße in cm ▪ metrische Angabe des minimalen Abstandes des Sarkoms zu den jeweils relevanten Resektionsrändern ▪ R-Klassifikation (UICC) ▪ Estrogen- und Progesteronrezeptorexpression | |
| Literatur: [2, 11 – 13] | |

| Konsensbasierte Empfehlung 1.E5 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Da uterine Sarkome eine ausgeprägte intratumorale Heterogenität aufweisen können, sollen alle Tumoren ≤ 2 cm maximaler Ausdehnung vollständig aufgearbeitet werden. Bei Tumoren > 2 cm soll die Einbettung von einem Paraffinblock pro Zentimeter größter Tumorausdehnung erfolgen. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 1.E6 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Bei unklaren Befunden bez. Dignität oder Subtyp soll eine konsiliar-pathologische Untersuchung angefordert werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 1.E7 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Alle Patientinnen mit der Diagnose eines uterinen Sarkoms sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 1.E8 | |
|--|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Diese Vorstellung soll an einem DKG-zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum oder Sarkomzentrum erfolgen. | |

1.3 Genetische Prädisposition

| Konsensbasierte Empfehlung 1.E9 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Sind die Voraussetzungen für eine Keimbahnanalyse im TP53-Gen erfüllt, soll eine genetische Beratung mit nachfolgender Analyse zum Ausschluss eines erblichen 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 Tumordispositionssyndrom, beispielsweise das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) bzw. das TP53-assoziierte Tumorsyndrom, hinweisen [14, 15].

2 Uterine Leiomyosarkome

2.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

In Nordeuropa wird mit etwa 0,4 Fällen/100 000 Frauen in allen Altersgruppen die höchste Inzidenz zwischen dem 45. und 59. Lebensjahr beobachtet [16].

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren [17].

Klinisch können Blutungsstörungen (z. B. Zwischenblutungen, Postmenopausenblutung) und je nach Größe des Befundes Druckscheinungen in der Scheide und im Abdomen angegeben werden. Eine Abrasio und/oder Endometriumbiopsie z. B. bei Postmenopausenblutung ist in ca. 50% der Fälle falsch negativ und gestattet somit nicht den sicheren Ausschluss [6].

2.2 Histopathologische Diagnose

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

Die diagnostischen Kriterien sind, entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation, in folgender ▶ **Tab. 7** zusammengefasst [2, 18, 19].

| ▶ Tab. 7 Essenzielle Diagnosekriterien uteriner Leiomyosarkome [20, 21]. | |
|--|--|
| konventionelles (spindelzelliges) LMS | |
| → mindestens 2 Kriterien müssen erfüllt sein | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate bis hochgradige zelluläre Atypien (2+/3+ nukleäre Atypien) ▪ Nachweis von Tumorzellnekrosen ▪ > 4 Mitosen/mm² (entsprechend > 10 Mitosen/10 HPF bei einem Gesichtsfelddurchmesser von 0,55 mm und einer Gesichtsfeldfläche von 0,24 mm²) | |
| epitheloides LMS | |
| → mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate bis hochgradige zelluläre Atypien (2+/3+ nukleäre Atypien) ▪ Nachweis von Tumorzellnekrosen ▪ > 1,6 Mitosen/mm² (entsprechend > 4 Mitosen/10 HPF bei einem Gesichtsfelddurchmesser von 0,55 mm und einer Gesichtsfeldfläche von 0,24 mm²) | |
| myxoides LMS | |
| → mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate bis hochgradige zelluläre Atypien (2+/3+ nukleäre Atypien) ▪ Nachweis von Tumorzellnekrosen ▪ > 0,4 Mitosen/mm² (entsprechend > 1 Mitose/10 HPF bei einem Gesichtsfelddurchmesser von 0,55 mm und einer Gesichtsfeldfläche von 0,24 mm²) ▪ infiltrative Tumorgrenzen bzw. irreguläre Ränder der Läsion | |
| HPF: High Power Field | |

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% [22, 23].

Weitere Prognosefaktoren sind das Alter, der tumorfreie Absetzungsrand, der Mitoseindex sowie eine Gefäßinvasion [22, 24]. Weitere iatrogen bedingte negative Prognosefaktoren sind eine Tumorverletzung z. B. durch ein Morcellement, eine Perforation und/oder eine „Myomektomie“ [25].

2.4 Operative Therapie

| Konsensbasierte Empfehlung 2.E10 | |
|---|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Bei V. a. Sarkom, welches 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.E11 | |
|---|---------------------|
| 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 [24, 26, 27]. Ovarielle Metastasen sind mit lediglich 3% selten und kommen fast ausschließlich bei einer auch anderweitigen intraperitonealen Ausbreitung vor [27].

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 extrauterine bzw. hämatogene Metastasierung vor. Dementsprechend ist eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie nicht mit einer verbesserten Prognose verbunden und wird generell nicht empfohlen [26, 28, 29].

2.5 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

| Konsensbasierte Empfehlung 2.E12 | |
|---|--------------------|
| 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.E13 | |
|--|---------------------|
| 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 ein Vorteil im Gesamtüberleben nachgewiesen werden konnte, was sich auch in einer Metaanalyse widerspiegelt [30, 31].

In einer prospektiv-randomisierten Phase-III-Studie, die leider nach n = 81 eingeschlossenen Patientinnen (53 × LMS, 9 × HG-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 [32]. Leider machen sowohl das heterogene Kollektiv als auch das Fehlen eines reinen Observationsarmes eindeutige Schlussfolgerungen unmöglich [32].

Eine weitere prospektive Studie [33], die eine Kombination aus Gemcitabin und Docetaxel analysierte, ergab zwar 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 1-armige Phase-II-Studie der gleichen Arbeitsgruppe bei lediglich auf den Uterus begrenzten Tumoren mit Gemcitabin plus Docetaxel gefolgt von Doxorubicin ergab lediglich gegenüber historischen Kontrollen ein verlängertes PFS (3-Jahre 57%) [34].

Die auf diesen Daten aufbauende Phase-III-Studie musste leider ebenso aufgrund mangelnder Rekrutierung nach lediglich 38 eingeschlossenen Patientinnen abgebrochen werden [35].

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

Die adjuvante Beckenbestrahlung mit 50,4 Gy im Stadium I oder II zeigte in einer randomisierten Studie [36] zwar eine verbesserte lokale Kontrolle für das Gesamtkollektiv mit unterschiedlichen Sarkomentitäten, jedoch in der Subgruppe der Patientinnen mit Leiomyosarkomen (n = 99) weder einen Effekt auf die Lokalrezidivrate (20% mit Strahlentherapie bzw. 24% ohne Strahlentherapie) noch auf das Gesamtüberleben. Somit ist eine Strahlentherapie bei Komplettresektion eines LMS im Stadium I/II generell nicht indiziert. Bei R1/2-Resektionen bei lokal fortgeschrittenem auf das Becken begrenztem Tumor kann diese erwogen werden. Valide Studien mit einem signifikant nachweisbaren Effekt auf das Gesamtüberleben gibt es jedoch nicht.

2.6 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

Konsensbasierte Empfehlung 2.E4

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.E5

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 [37–40]. So zeigten 2 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 [37, 41]. Bei ausgewählten Patientinnen könnte insbesondere die Resektion von einzelnen Lungen- und/oder Lebermetastasen das Überleben verlängern [42–44].

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

Für die Mono-Chemotherapie gibt es nur wenige wirksame Substanzen wie Ifosfamid, Gemcitabin oder Doxorubicin mit moderaten Ansprechraten (partielle oder komplette Remission) zwischen 17% und 25% [45, 46].

Paclitaxel, Cisplatin, Topotecan und Etoposid sind bei geringen Ansprechraten von < 10% wenig wirksam [47–50].

Demgegenüber erzielen Kombinations-Chemotherapien im Vergleich zu Monotherapien zwar höhere Ansprechraten, sind jedoch mit einer gesteigerten Toxizität assoziiert [51–53].

Eine Überlegenheit einer Kombinations- über eine Mono-Chemotherapie bez. des Überlebens konnte bislang nur durch eine prospektiv-randomisierte Phase-II-Studie für die Kombination Docetaxel/Gemcitabin gegenüber Gemcitabin mono gezeigt werden [54]. Eine weitere Studie mit vergleichbarem Design konnte diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen, sodass es schlussendlich unklar ist, ob diese Kombination einen Benefit für die Patientinnen bringt [55].

Neueren Daten aus einer Phase-III-Studie zufolge hat eine Kombination aus Docetaxel und Gemcitabin keinen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Doxorubicin sowohl im Gesamtkollektiv der Weichteilsarkome als auch in der Untergruppe der uterinen LMS (medianes Gesamtüberleben 67 vs. 76 Wochen, HR 1,14, 95%-KI 0,83–1,57; p = 0,41 im Gesamtkollektiv N = 257 [56].

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. Die Remissionsraten sind zwar gering, in bis zu 50% der Fälle wird jedoch eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht [57].

Mit dem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Pazopanib wurde eine weitere Second-Line-Therapieoption in einer doppelblinden bzw. placebokontrollierten Phase-III-Studie allerdings unter Einschluss unterschiedlicher histologischer Sarkomtypen 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 [58].

3 Low-Grade endometriale Stromasarkome

3.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

Das mediane Erkrankungsalter liegt in der 6. Lebensdekade [17].

Häufig werden diese Tumoren durch intermenstruelle bzw. postmenopausale Blutungen, evtl. einhergehend mit einer vergrößerten Gebärmutter mit ggf. entsprechenden Beschwerden, auffällig.

Die WHO-Klassifikation unterscheidet bei den malignen, vom endometrialen Stroma ausgehenden Tumoren die

- Low-Grade endometrialen Stromasarkome,
- High-Grade endometrialen Stromasarkome und die
- undifferenzierten uterinen Sarkome [59].

3.2 Prognose

Beim LG-ESS ist die Prognose generell günstig, jedoch abhängig vom initialen Tumorstadium [60]. Die Rate für das krankheitsspezifische 5-Jahres-Überleben beträgt beim Low-Grade-ESS 80–90% und für das 10-Jahres-Überleben ca. 70% [61, 62]. Ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose auf den Uterus begrenzt (Stadium I), betragen die Raten sogar 100% bzw. 90%. In höheren Stadien fällt die Rate auf ca. 40% [29].

Positive Hormonrezeptoren gelten hingegen bez. des Gesamtüberlebens als günstiger Prognosefaktor [63].

3.3 Operative Therapie

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E6 | |
|---|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Bei V. a. Sarkom, welches auf den Uterus begrenzt ist, soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung erfolgen. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E7 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Es gibt keine Daten zur onkologischen Sicherheit des Einsatzes einer Hormonersatztherapie nach durchgeführter Primärbehandlung eines Low-Grade-ESS. Aufgrund der Tumorbiologie des Low-Grade-ESS mit hoher Östrogenabhängigkeit sollte von einer Hormonersatztherapie abgeraten werden. | |
| Literatur: [64] | |

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E8 | |
|---|---------------------|
| 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. Morcellement) [65].

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 Rezidivrate bei Belassen der Ovarien in prämenopausalen Patientinnen. Hierbei wurde allerdings nicht unterschieden, ob der Tumor komplett oder inkomplett reseziert wurde. Zudem zeigte sich sowohl in dieser Analyse als auch in 2 weiteren Auswertungen der SEER-Datenbank kein negativer Einfluss des Belassens beider Adnexe auf das Gesamtüberleben. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt darüber hinaus eine Metaanalyse von 17 Studien mit insgesamt 786 Patientinnen [66]. Insofern sollten die Vorteile eines Ovar-Erhalts bei jungen Patientinnen gegenüber dem potenziellen Risiko einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit sorgfältig abgewogen und mit den Patientinnen kritisch diskutiert werden [67–69].

Ein Lymphknotenbefall ist selten und scheint keinen Einfluss auf die Prognose zu haben. Insofern ist sowohl von einer systema-

tischen Lymphadenektomie als auch von darauf aufbauenden adjuvanten Therapieoptionen kein verlängertes Überleben zu erwarten, sodass die Lymphadenektomie nicht als Standard empfohlen werden kann [10, 62, 69, 70].

3.4 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E9 | |
|--|---------------------|
| 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 3.E10 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Eine adjuvante Chemotherapie soll nicht durchgeführt werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E11 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Eine adjuvante Strahlentherapie soll nicht durchgeführt werden. | |

Eine postoperative adjuvante endokrine Therapie kann mit der Patientin in höheren Tumorstadien als auch nach akzidentellem Morcellement diskutiert werden, obwohl prospektive Studien dazu fehlen. Eine Metaanalyse ergab diesbezüglich ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko, allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird allerdings beeinträchtigt durch das heterogene Kollektiv von Patientinnen ohne bzw. mit postoperativem Resttumor [71]. Die Daten aus vergleichenden retrospektiven Analysen zur adjuvanten Therapie sprechen für den Einsatz von entweder Medroxyprogesteronacetat 200 mg/d (in Deutschland lediglich als 250-mg-Dosis erhältlich) bzw. Megestrolacetat 80–160 mg/d oder alternativ für einen Aromatasehemmer (Letrozol 2,5 mg/d, Anastrozol 1 mg/d oder Exemestan 25 mg/d). Voraussetzung hierfür ist eine nachgewiesene adäquate Expression der Hormonrezeptoren. Die adjuvante Therapiedauer ist unzureichend untersucht. Es wird eine Zeitdauer von 5 Jahren diskutiert [72–74].

Für eine adjuvante Chemotherapie liegen keine validen Daten vor.

Bezüglich einer perkutanen pelvinen Radiotherapie (\pm Brachytherapie) ergab eine erste SEER-Analyse von 3650 Patientinnen mit uterinen Sarkomen sowohl einen signifikant positiven Einfluss auf die Lokalrezidivrate im gesamten Kollektiv [75] 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 1010 Patientinnen mit ESS konnte bez. des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Benefit durch eine adjuvante Strahlentherapie nachweisen [62]. In der einzigen randomisierten Studie zur Beckenbestrahlung bei uterinen Sarkomen [36], in der 30 Patientinnen mit endometrialem Stromasarkom inkludiert waren, wurde das Überleben nicht separat für diese Subgruppe analysiert. Aufgrund dieser unklaren Datenlage und in Anbetracht der mittel-

und langfristigen Nebenwirkungen einer adjuvanten Strahlentherapie bei ohnehin guter lokoregionärer Kontrolle besteht keine Indikation für eine solche Behandlung.

3.5 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

Konsensbasierte Empfehlung 3.E12

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Im Falle von Rezidiven und/oder Metastasen kann die maximale operative Zytoreduktion in Betracht gezogen werden, um Tumorfreiheit zu erreichen. | |

Konsensbasierte Empfehlung 3.E23

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Bei LG-ESS ist die Anwendung von Tamoxifen kontraindiziert. | |

LG-ESS haben im Vergleich zu LMS in der Regel eine deutlich bessere Prognose. Teilweise treten jedoch Rezidive noch nach Jahrzehnten auf [76]. Bei jedem Rezidiv bzw. Metastasen sollte überprüft werden, ob eine Operation mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion möglich ist [77]. Aufgrund ihres langsamen Wachstums können ggf. auch wiederholte Resektionen bei Low-Grade endometrialen Stromasarkomen einen Benefit mit sich bringen [10].

Im Anschluss daran sollte eine antiendokrine Therapie mit der Patientin besprochen werden. Voraussetzung hierfür ist eine nachgewiesene adäquate Expression der Hormonrezeptoren.

In jedem Fall sollte eine antiendokrine Therapie bei postoperativem Residualtumor, inoperablen Rezidiven oder multiplen Fernmetastasen empfohlen werden. Aufgrund ihrer im Allgemeinen hohen Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren kommen Gestagene oder Aromatasehemmer zur Anwendung [78–81].

Retrospektive Analysen von kleinen Fallserien sind hinweisend auf eine Wirksamkeit von Medroxyprogesteronacetat 200 mg/d (in Deutschland als 250-mg-Dosis erhältlich) oder Megestrolacetat 160 mg/d. Es sind Ansprechraten bis 82% beschrieben [79]. Obwohl weniger Daten vorliegen, scheinen alternativ auch Aromatasehemmer (Letrozol 2,5 mg/d, Anastrozol 1 mg/d oder Exemestan 25 mg/d) ebenso einen positiven Effekt zu haben (nach medianer Nachbeobachtung von 4 Jahren Remission in 60% bzw. stabile Erkrankung in 40%) (in Deutschland Off Label) [73, 80].

Tamoxifen als Risikofaktor für uterine Sarkome soll jedoch nicht als endokrine Therapie eingesetzt werden [82]. Eine laufende Tamoxifentherapie bei Mammakarzinom soll abgesetzt und, wenn indiziert, durch einen Aromatasehemmer ersetzt werden.

Zur Palliation bei Rezidiven/Metastasen, die nicht komplett resektabel sind, kann zudem eine gezielte perkutane Strahlentherapie eingesetzt werden [83, 84].

4 High-Grade endometriale Stromasarkome und undifferenzierte uterine Sarkome

4.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

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

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

4.2 Prognose

Bezüglich der Prognose stehen die HG-ESS den hoch aggressiv verlaufenden undifferenzierten uterinen Sarkomen (UUS) deutlich näher als den prognostisch günstigeren LG-ESS [85]. Untersuchungen haben ergeben, dass ein Grenzwert von > 25 Mitosen in 10 HPF diesbezüglich prognostisch relevant ist [86, 87].

Generell ist auch aufgrund der häufigen Detektion in fortgeschrittenen Stadien die Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von 1–3 Jahren ungünstig [88–90].

4.3 Operative Therapie

Konsensbasierte Empfehlung 4.E24

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Bei V. a. Sarkom, welches 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 4.E25

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie sollte bei diagnostisch unauffälligen LK nicht durchgeführt werden. | |

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 [62].

4.4 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

| Konsensbasierte Empfehlung 4.E26 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Beim HG-ESS/UUS sollte eine adjuvante Chemotherapie nicht generell durchgeführt werden, kann aber in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren (z. B. höheres Tumorstadium) eingesetzt werden. | |
| Eine Strahlentherapie nach Komplettresektion eines HG-ESS/UUS sollte nicht durchgeführt werden. | |

Für eine adjuvante Chemotherapie liegen keine validen prospektiven Daten vor. Eine retrospektive Analyse an insgesamt 39 Patientinnen der „French Sarcoma Group“ ergab allerdings in multivariater Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil für den Einsatz einer Chemotherapie [90]. Somit kann eine solche Therapie – insbesondere in höheren Stadien – unter Hinweis auf die entsprechenden Nebenwirkungen und den nicht bewiesenen Effekt individuell besprochen werden.

Bezüglich einer adjuvanten Strahlentherapie ist die Datenlage limitiert und heterogen.

In einer multizentrischen retrospektiven Analyse wurden 59 Patientinnen mit endometrialen Stromatumoren untersucht, davon 29 mit undifferenziertem uterinen Sarkom (58% in den Stadien I und II [91]). 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 auch eine retrospektive Analyse von insgesamt 39 Patientinnen der „French Sarcoma Group“ [90].

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 [62].

Definitive Schlussfolgerungen können somit aufgrund der heterogenen Kollektive bzw. geringer Fallzahlen und des retrospektiven Charakters nicht gezogen werden.

4.5 Therapie bei Metastasen und Rezidiv

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

Es gibt Hinweise, dass sich ein Teil der Rezidive histologisch heterogen (Anteile von High- und Low-Grade-Tumoren) darstellt, und sich die Wirkung einer endokrinen Therapie bei nachgewiesenen Rezeptoren lediglich im Low-Grade-Anteil zeigt, wohingegen der die Prognose bestimmende High-Grade-Anteil von einer Hormontherapie nicht erfasst wird [92].

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

5 Uterine Adenosarkome

5.1 Einführung, Klinik, Diagnostik

Diese seltene Entität kommt in allen Altersklassen vor [93], mit einem Gipfel im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Da das Adenosarkom (AS) vom Endometrium ausgeht, tritt es gehäuft im Cavum uteri in Form eines Polypen auf [94]. Somit 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. Bildgebend stellt sich das AS im Gegensatz zu den meisten anderen uterinen Sarkomen als entsprechend (polypöser) intrakavaler Tumor dar.

Durch die beschriebene exponierte Lage im Cavum uteri wird das AS auch in der Mehrzahl der Fälle im Rahmen einer Hysteroskopie/Abrasio korrekterweise als Malignom identifiziert [95].

Adenosarkome (AS) sind gemäß WHO-Klassifikation als epithelial-mesenchymale Tumoren mit benigner epithelialer und maligner mesenchymaler Komponente [20, 79, 80, 96, 97] definiert. Dabei zeigt die mesenchymale Komponente in ~90% der Fälle eine Low-Grade-Histologie. Lässt sich die mesenchymale Komponente in >25% der Gesamttumorausdehnung nachweisen, oder besteht eine High-Grade sarkomatöse Komponente, ergibt sich die Diagnose eines AS mit sarkomatöser Überwucherung (sarcomatous overgrowth; SO) [98, 99].

5.2 Prognose

Die Rezidivrate beim Adenosarkom ohne sarkomatöse Überwucherung beträgt 15–25%, bei den Fällen mit sarkomatöser Überwucherung jedoch 45–70%. Eine erhöhte Rezidivrate wird auch bei tiefer myometraner Invasion, Lymphgefäßinvasion, hochmaligner heterologer Stromakomponente und/oder einer extrauterinen Ausbreitung beobachtet. Die Mortalität des typischen Adenosarkoms beträgt 10–25%, bei sarkomatöser Überwucherung jedoch bis zu 75%.

5.3 Operative Therapie

| Konsensbasierte Empfehlung 4.E27 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Bei V. a. Sarkom, welches auf den Uterus begrenzt ist, soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung erfolgen. | |

Wie bei den anderen Sarkomen steht die komplette Hysterektomie ohne Uterusverletzung bzw. Morcellement im Vordergrund.

Ob die Adnexe ebenso entfernt werden sollen, ist unklar. Eine Analyse der SEER-Datenbank an n = 162 Patientinnen mit Adenosarkomen ergab keinen Einfluss einer beidseitigen Adnexektomie auf das Überleben [27].

Der Stellenwert einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie ist ebenso unklar [72]. Die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls beträgt lediglich 3–4% [100].

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

5.4 Adjuvante Systemtherapie und Radiatio

Ein Nutzen jeglicher adjuvanten Therapie konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Anhand von 1884 Fällen der National Cancer Database hatte eine Chemotherapie keinen und eine postoperative Radiotherapie sogar einen negativen Effekt auf das Überleben [100].

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 bei Auftreten einer sarkomatösen Überwucherung am HG-ESS bzw. bei fehlender Überwucherung und nachweisbarer Expression von Hormonrezeptoren am LG-ESS orientieren. In Analogie zum LG-ESS gilt Tamoxifen als kontraindiziert.

5.5 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) [101].

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 [102]. Rezidive von Adenosarkomen ohne sarkomatöse Überwucherung mit Hormonrezeptor-Expression sollten in Analogie zu LG-ESS endokrin therapiert werden.

6 Rhabdomyosarkome des Uterus bei Kindern und Jugendlichen

Im Kindes- und Jugendalter sind Vagina, Zervix und Uterus 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 (ereignisfreies 10-Jahres-Überleben 74%, 10-Jahres-Gesamtüberleben 92%) [103, 104].

Bei einer Raumforderung an Vagina, Zervix und/oder Uterus bei einem Kind oder Jugendlichen besteht immer Verdacht auf ein Rhabdomyosarkom. In jedem Fall ist zunächst eine bioptische Sicherung der Diagnose anzustreben und eine mutilierende Operation zu vermeiden [103]. Die notwendige multimodale Behandlung sollte entsprechend den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (§ 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V) in einem kinder-onkologischen 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 Knochenszintigrafie [105].

Die initiale Risikostratifizierung erfolgt anhand der folgenden klinischen Parameter (► **Tab. 8**).

► **Tab. 8** Risikostratifizierung nach klinischen Parametern bei Rhabdomyosarkomen.

| Risiko | Parameter |
|---|-----------------------------------|
| niedriges Risiko | nicht alveoläre Histologie |
| Tumordurchmesser ≤ 5 cm und Alter bei Diagnose < 10 Jahre | |
| N0, M0 | |
| primäre R0-Resektion | |
| Standardrisiko | 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 Risikostratifizierung ab [103, 105].

Die definitive Lokalthherapie ist nach 10 Wochen neoadjuvanter Chemotherapie vorgesehen. Mutilierende Operationen sind zu vermeiden [103, 105].

Nach einer initialen R0-Resektion besteht bei nicht alveolären Tumoren keine Indikation zur adjuvanten Radiotherapie [103, 105]. Sonst ist eine adjuvante Radiotherapie gegebenenfalls im Rahmen einer organerhaltenden Operation in Kombination mit einer Brachytherapie in entsprechend spezialisierten Zentren zu erwägen [103, 106].

Alle Kinder und Jugendlichen mit Rhabdomyosarkomen des weiblichen Genitaltrakts erhalten eine adjuvante Chemotherapie [103, 105]. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie ist unabhängig vom Resektionszeitpunkt und Resektionsstatus. Die Intensität der Chemotherapie hängt von der initialen Risikostratifizierung und dem Ergebnis der Resektion ab [103, 105].

Bei metastatischen Erkrankungen, Lymphknotenbefall und/oder alveolärer Histologie wird zudem eine Erhaltungstherapie empfohlen [6].

7 Nachsorge

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E28 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| In den ersten 2–3 Jahren nach Primärtherapie sollte eine regelmäßige Nachsorge alle 3 Monate mit SpekulumEinstellung, vaginaler und rektaler Untersuchung und gegebenenfalls Ultraschall erfolgen. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E29 | |
|---|---------------------|
| 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 unilokulären 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 Komplettresektion zu optimieren (siehe auch spezielle Kapitel der einzelnen Entitäten).

8 Morcellement

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E30 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die Verwendung von Morcellierungstechniken bei uterinen Sarkomen führt zu einer Verschlechterung der Prognose. Darüber soll die Patientin aufgeklärt werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E31 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Bei einer Patientin in der Postmenopause soll von einem Morcellement Abstand genommen werden, wenn ein neu aufgetretenes „Myom“, ein großenprogrredientes „Myom“ oder ein erstmalig symptomatisches „Myom“ diagnostiziert worden ist. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E32 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Eine Disseminierung von Tumorzellen kann durch die Verwendung von Bergesäcken beim Morcellement nicht ausgeschlossen werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E33 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Im Falle einer Morcellierung eines Uterussarkoms soll zeitnah eine Vorstellung an einem DKG-zertifizierten Gyn. Krebszentrum erfolgen. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E34 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Nach Morcellement sollte eine Systemtherapie nicht generell durchgeführt werden; gleichwohl kann aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos nach Morcellement eine Systemtherapie eingesetzt werden. | |

Im Rahmen von uteruserhaltenden Myomoperationen bzw. totalen und subtotalen Hysterektomien kann es unabhängig vom operativen Zugang zu einer Morcellierung 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 1/7400 (0,49–0,014%). Eine zusammenfassende Analyse der Frequenz akzidentell operierter Uterussarkome in 10 internationalen Studien mit 8753 Operationen ergab eine Häufigkeit von 0,24% [107]. Eine Metaanalyse von 10 120 Patientinnen aus 9 Studien ergab eine vergleichbare Häufigkeit akzidentell operierter Uterussarkome von 0,29% [108]. Eine deutsche Analyse aus dem Jahr 2017 von 475 Morcellierungsoperationen aus den Jahren 2004 bis 2014 fand ein Risiko von 0,35% (1/280) für die akzidentelle Morcellierung eines vorab unbekanntes Uterussarkoms im Rahmen einer Hysterektomie und keinen Fall eines Uterussarkoms im Rahmen von 195 Myommorcellationen (0/195) [109]. Eine weitere deutsche Studie mit 10 731 LASH-Operationen fand eine Rate von 0,06% Uterussarkomen und 0,07% Endometriumkarzinomen [110]. 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 [111].

Insbesondere die endoskopische intraabdominale Morcellierung von unerkannten Sarkomen im Rahmen von Hysterektomien, konservativen Myomoperationen und laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomien (LASH) wurde mit einer Verschlechterung der onkologischen Prognose hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in Verbindung gebracht [5, 7, 107, 112–115].

In einer systematischen Literaturübersicht und Metaanalyse von 4 Studien mit 202 Patientinnen (75 mit und 127 ohne Morcellierung) aus dem Jahr 2015 war die Rezidivrate nach Morcellation erhöht (62% versus 39%; Odds Ratio [OR] 3,16; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,38–7,26), ebenso die intraabdominale Rezidivrate (39% versus 9%; OR 4,11; 95%-KI 1,92–8,81). Die Gesamtüberlebensrate war nach Morcellierung ebenfalls signifikant schlechter (48% versus 29%; OR 2,42; 95%-KI 1,19–4,92) [116]. Die extraabdominale Rezidivrate hingegen war nicht unterschiedlich. Diese Daten wurden durch weitere [9, 117–120], nicht jedoch alle Studien [121–124] bestätigt. In einer großen retrospektiven Serie mit 843 okkulten Endometriumkarzinomen und 334 okkulten uterinen Sarkomen war die krebsspezifische 5-Jahres-Mortalität nach Hysterektomie mit Morcellierung gegenüber ohne Morcellierung signifikant erhöht (Hazard Ratio [HR] 2,66; 95%-KI 1,11–6,37) [111]. Diese Assoziation war allerdings auf uterine Sarkome beschränkt; sie zeigte sich nicht bei Endometriumkarzinomen.

Aufgrund dieses erhöhten Rezidivrisikos nach Morcellement kann eine Systemtherapie eingesetzt werden, auch wenn kein Beweis existiert, dass hierdurch die Prognose wieder verbessert werden kann.

Eine akzidentelle Morcellierung im Rahmen einer vaginalen Hysterektomie scheint das Rezidivrisiko nicht zu erhöhen. Wasson et al. analysierten 2296 vaginale Hysterektomien, von denen in 611 Fällen eine Morcellierung erfolgte [125]. Die Inzidenz akzidentell morcellierter Malignome betrug 0,82% (5/611), wobei es sich in 3 Fällen um Endometriumkarzinome und in 2 Fällen um Sarkome handelte. In allen 5 Fällen wurde kein Rezidiv beobachtet. Eine weitere Analyse von über 3000 Hysterektomien mit insgesamt 18 Sarkomen bestätigt die Beobachtung, dass durch ein transvaginales Morcellement die Rezidivrate nicht gesteigert wird [126]. Einschränkend ist hierbei zu erwähnen, dass es sich bei sämtlichen Arbeiten lediglich um retrospektive Beobachtungsstudien handelt.

Ein sicherer präoperativer Ausschluss von Uterussarkomen mittels klinischer Symptomatik, Wachstumsdynamik, Ultraschall, CT, PET-CT oder MRT ist nicht möglich [107, 127]. Ein von der International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE) vorgeschlagener Risiko-Score basiert lediglich auf aus der Literatur entnommenen und zusammengefassten klinischen und Ultraschall- bzw. MR-Kriterien [7]. Eine Validierung dieses Scores an einem prospektiven Kollektiv liegt bislang nicht vor. Gleiches gilt auch für den rPRESS-Score und den von Zhang und Mitarbeitern [128], welche zudem auf sehr kleinen Fallzahlen basieren [129]. Deutlich höhere Fallzahlen (n = 826 Pat. mit Leiomyomen bzw. n = 293 Pat. mit LMS) wurden für den von Köhler und Mitarbeitern entwickelten Score analysiert [8]. Allerdings wurden auch in dieser Arbeit die LMS retrospektiv erhoben, und eine prospektive Validierung liegt bislang nicht vor.

Von daher kann die Verwendung dieser Scores nicht empfohlen werden.

Vorsicht sollte immer geboten sein, wenn Risikofaktoren vorliegen: ein allgemein anerkannter Risikofaktor für Uterussarkome ist neben dem Alter eine laufende oder abgeschlossene Tamoxifen-therapie [130].

Darüber hinaus stellen hereditäre Tumorsyndrome wie das Li-Fraumeni-Syndrom (assoziiert mit Sarkomen) bzw. ein Lynch-Syndrom und das PTEN-Syndrom (assoziiert mit Endometriumkarzinomen) gleichfalls eine Kontraindikation für ein Morcellement dar [131].

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

Die Verwendung von Bergesäcken zur Vermeidung der Disseminierung von malignen Zellen im Rahmen einer Morcellierungsoperation wurde in diversen Studien beschrieben [132–135]. Eine klinische Validierung der Technik der In-Bag-Morcellation liegt allerdings nicht vor, sodass über die onkologische Sicherheit dieser Technik keine zuverlässige Aussage gemacht werden kann [7, 107, 115]. 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 intrakorporaler oder extrakorporaler Morcellierung [136].

Insgesamt kann man sich hinsichtlich des Vorgehens nach einem Morcellement eines Sarkoms an den Aussagen des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [107] und an den internationalen Empfehlungen und Stellungnahmen orientieren [5, 7, 112–115]. Diese Aussagen gelten auch für offene oder endoskopische Tumorexstirpationen unabhängig von einem Morcellement [122]. Demnach besteht Konsens, zeitnah eine adäquate onkologische Operation nachzuholen, wie sie bei den einzelnen Entitäten empfohlen wird. Ob diese Maßnahme einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, ist jedoch unbewiesen.

9 Patientinnenaufklärung

Konsensbasierte Empfehlung 9.E35

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 9.E36

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte der Autoren sind in der Langfassung der Leitlinie aufgelistet.

References

- [1] Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VHC Verlag; 2010
- [2] Oliva E, Carcangiu ML, Carinelli SG, Ip P, Loening T, Longacre TA, Nucci MR, Prat J, Zaloudek CJ. Mesenchymal Tumors of the Uterus. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of female reproductive Tract. Lyon: IARC Press; 2014: 135–147
- [3] Conklin CM, Longacre TA. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Adv Anat Pathol* 2014; 21: 383–393
- [4] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2013
- [5] Halaska MJ, Haidopoulos D, Guyon F et al. European Society of Gynecological Oncology Statement on Fibroid and Uterine Morcellation. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 189–192
- [6] Skorstad M, Kent A, Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 1228–1234
- [7] Sizzi O, Manganaro L, Rossetti A 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: 30–38
- [8] Kohler G, Vollmer M, Nath N et al. Benign uterine mass-discrimination from leiomyosarcoma by a preoperative risk score: a multicenter cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 1719–1727

- [9] Park JY, Park SK, Kim DY et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 255–259
- [10] Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1188–1198
- [11] Coffey D, Kaplan AL, Ramzy I. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1544–1557
- [12] Otis CN, Ocampo AC, Nucci MR et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Sarcoma. 2013. Accessed August 26, 2022 at: <https://uatcap.objects.frb.io/protocols/cp-uterine-sarcoma-2016-v3100.pdf>
- [13] McCluggage WG, Fisher C, Hirschowitz L. Dataset for histological reporting of uterine sarcomas. 2014. Accessed August 26, 2022 at: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/c146b1c0-0e0e-47a4-a6ab29b3230d69f8/G106-Dataset-for-histopathological-reporting-of-uterine-sarcomas.pdf>
- [14] Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL et al. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer* 2012; 118: 1387–1396
- [15] Li FP, Fraumeni JF jr., Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48: 5358–5362
- [16] Koivisto-Korander R, Martinsen JJ, Weiderpass E et al. Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: results from NORDCAN and NOCCA databases. *Maturitas* 2012; 72: 56–60
- [17] Zaloudek CJ, Hendrickson MR, Soslow RA. Mesenchymal Tumors of the Uterus. In: Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, eds. *Blaustein's Pathology of the female genital Tract*. 6th ed. New York, Dodrecht, Heidelberg, London: Springer; 2011
- [18] Ip PP, Cheung AN. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 691–704
- [19] Prayson RA, Goldblum JR, Hart WR. Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 383–391
- [20] [Anonym]. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020
- [21] Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol* 2016; 29 (Suppl. 1): S104–S120
- [22] Pelmus M, Penault-Llorca F, Guillou L et al. Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 385–390
- [23] Iasonos A, Keung EZ, Zivanovic O et al. External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2013; 119: 1816–1822
- [24] Garg G, Shah JP, Kumar S et al. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 888–894
- [25] Pritts EA, Parker WH, Brown J et al. Outcome of occult uterine leiomyosarcoma after surgery for presumed uterine fibroids: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22: 26–33
- [26] Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008; 112: 820–830
- [27] Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey M et al. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with stage I uterine sarcoma. *J Gynecol Oncol* 2017; 28: e46
- [28] Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 209–212
- [29] Seagle BL, Sobacki-Rausch J, Strohl AE et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 61–70
- [30] Bogani G, Fuca G, Maltese G et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 443–447
- [31] Chae SH, Shim SH, Chang M et al. Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 638–650
- [32] Pautier P, Floquet A, Gladieff L 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: 1099–1104
- [33] Hensley ML, Ishill N, Soslow R 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: 563–567
- [34] Hensley ML, Wathen JK, Maki RG et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC005). *Cancer* 2013; 119: 1555–1561
- [35] Hensley ML, Enserro D, Hatcher H 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. doi:10.1200/JCO.18.00454
- [36] Reed NS, Mangioni C, Malmström H et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808–818
- [37] Bernstein-Molho R, Grisar D, Soyfer V et al. Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 255–260
- [38] Leitao MM, Brennan MF, Hensley M et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 287–294
- [39] Levenback C, Rubin SC, McCormack PM et al. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 202–205
- [40] Weiser MR, Downey RJ, Leung DH et al. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 184–190; discussion 190–191
- [41] Giuntoli RL2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE et al. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 82–88
- [42] Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K et al.; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1107–1112
- [43] Chen H, Pruitt A, Nicol TL et al. Complete hepatic resection of metastases from leiomyosarcoma prolongs survival. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 151–155
- [44] Cybulska P, Sioulas V, Orfanelli T et al. Secondary surgical resection for patients with recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2019; 154: 333–337
- [45] Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ 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: 556–559
- [46] Look KY, Sandler A, Blessing JA et al.; Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 644–647

- [47] Thigpen T, Blessing JA, Yordan E et al. Phase II trial of etoposide in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 120–122
- [48] Rose PG, Blessing JA, Soper JT et al. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 267–271
- [49] Miller DS, Blessing JA, Kilgore LC 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: 355–357
- [50] Gallup DG, Blessing JA, Andersen W et al.; Gynecologic Oncology Group Study. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 48–51
- [51] Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 226–229
- [52] Hensley ML, Maki R, Venkatraman E et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824–2831
- [53] Gupta AA, Yao X, Verma S et al.; Sarcoma Disease Site Group and the Gynecology Cancer Disease Site Group. Systematic chemotherapy for inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25: 346–355
- [54] Maki RG, Wathen JK, Patel SR 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: 2755–2763
- [55] Pautier P, Floquet A, Penel N 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: 1213–1220
- [56] Seddon B, Strauss SJ, Whelan J 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: 1397–1410
- [57] Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M 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: 4188–4196
- [58] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al.; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879–1886
- [59] Oliva E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33: 374–384
- [60] Chew I, Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 113–121
- [61] Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK et al. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 415–438
- [62] Barney B, Tward JD, Skidmore T et al. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1232–1238
- [63] Park JY, Baek MH, Park Y et al. Investigation of hormone receptor expression and its prognostic value in endometrial stromal sarcoma. *Virchows Arch* 2018; 473: 61–69
- [64] Chu MC, Mor G, Lim C et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 170–176
- [65] Einstein MH, Barakat RR, Chi DS et al. Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1065–1070
- [66] Nasioudis D, Ko EM, Kolovos G 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: 126–132
- [67] Chan JK, Kawar NM, Shin JY et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2008; 99: 1210–1215
- [68] Bai H, Yang J, Cao D et al. Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 654–660
- [69] Shah JP, Bryant CS, Kumar S et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1102–1108
- [70] Si M, Jia L, Song K et al. Role of Lymphadenectomy for Uterine Sarcoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 109–116
- [71] Cui R, Cao G, Bai H et al. The clinical benefits of hormonal treatment for LG-ESS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 1167–1175
- [72] Gadducci A, Cosio S, Romanini A et al. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 129–142
- [73] Yamaguchi M, Erdenebaatar C, Saito F 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: 1645–1651
- [74] Amant F, De Knijf A, Van Calster B et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer* 2007; 97: 1194–1199
- [75] Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 728–734
- [76] Piver MS, Rutledge FN, Copeland L et al. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 173–178
- [77] Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 751–760
- [78] Cheng X, Yang G, Schmeler KM et al. Recurrence patterns and prognosis of endometrial stromal sarcoma and the potential of tyrosine kinase-inhibiting therapy. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 323–327
- [79] Dahhan T, Fons G, Buist MR 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: 80–84
- [80] Maluf FC, Sabbatini P, Schwartz L et al. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 384–388
- [81] Pink D, Lindner T, Mrozek A 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: 464–469
- [82] Thanopoulou E, Aleksic A, Thway K 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: 8
- [83] Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H et al. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 739–748
- [84] Kortmann B, Reimer T, Gerber B et al. Concurrent radiochemotherapy of locally recurrent or advanced sarcomas of the uterus. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 318–324
- [85] Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma – current perspectives. *Int J Womens Health* 2017; 9: 597–606

- [86] Gremel G, Liew M, Hamzei F 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: 1608–1618
- [87] Hardell E, Josefson S, Ghaderi M et al. Validation of a Mitotic Index Cut-off as a Prognostic Marker in Undifferentiated Uterine Sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 1231–1237
- [88] Malouf GG, Lhomme C, Duvillard P et al. Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 122: 57–61
- [89] Tanner EJ, Garg K, Leitao MM jr. et al. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 27–31
- [90] Meurer M, Floquet A, Ray-Coquard I 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: 691–698
- [91] Schick U, Bolukbasi Y, Thariat J et al. Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e757–e763
- [92] Baniak N, Adams S, Lee CH et al. Extrapelvic Metastases in Endometrial Stromal Sarcomas: A Clinicopathological Review With Immunohistochemical and Molecular Characterization. *Int J Surg Pathol* 2018. doi:10.1177/1066896918794278
- [93] Fleming NA, Hopkins L, de Nanassy J et al. Mullerian adenocarcinoma of the cervix in a 10-year-old girl: case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: e45–e51
- [94] Zhang Y, Li Y, Huang H et al. Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma and Uterine Adenocarcinoma: A Comparison of Clinical Manifestations and Outcomes. *J Cancer* 2019; 10: 3352–3360
- [95] Tate K, Watanabe R, Yoshida H et al. Uterine adenocarcinoma in Japan: Clinicopathologic features, diagnosis and management. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018; 14: 318–325
- [96] McCluggage WG. Mullerian adenocarcinoma of the female genital tract. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 122–129
- [97] Wells M, Oliva E, Palacios J, Prat J. WHO Classification of Tumours of female reproductive Tract – mixed epithelial and mesenchymal Tumours of the Uterus. Lyon: IARC Press; 2014
- [98] McCluggage WG. A practical approach to the diagnosis of mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus. *Mod Pathol* 2016; 29 (Suppl. 1): S78–S91
- [99] Parra-Herran C, Howitt BE. Uterine Mesenchymal Tumors: Update on Classification, Staging, and Molecular Features. *Surg Pathol Clin* 2019; 12: 363–396
- [100] Seagle BL, Kanis M, Strohl AE et al. Survival of women with Mullerian adenocarcinoma: A National Cancer Data Base study. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 636–641
- [101] Nathenson MJ, Conley AP, Lin H et al. Treatment of Recurrent or Metastatic Uterine Adenocarcinoma. *Sarcoma* 2017; 2017: 4680273
- [102] Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM jr. et al. Management of uterine adenocarcinomas with and without sarcomatous overgrowth. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 140–144
- [103] Minard-Colin V, Walterhouse D, Bisogno G et al.; International Society of Pediatric Oncology Sarcoma Committee, the Children's Oncology Group, the Italian Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group, and the European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group. Localized vaginal/uterine rhabdomyosarcoma-results of a pooled analysis from four international cooperative groups. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: e27096
- [104] Kirsch CH, Goodman M, Easiashvili N. Outcome of female pediatric patients diagnosed with genital tract rhabdomyosarcoma based on analysis of cases registered in SEER database between 1973 and 2006. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 47–50
- [105] [Anonym]. Cooperative Weichteilsarkom Study Group CWS der GPOH in cooperation with the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG: CWS-guidance. 24.05.2014. Accessed August 26, 2022 at: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/cws_guidance/index_ger.html
- [106] Martelli H, Oberlin O, Rey A 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: 2117–2122
- [107] Beckmann MW, Juhasz-Boss I, Denschlag D 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: 148–164
- [108] Brohl AS, Li L, Andikyan V et al. Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma. *Oncologist* 2015; 20: 433–439
- [109] Kundu S, Zachen M, Hertel H et al. Sarcoma Risk in Uterine Surgery in a Tertiary University Hospital in Germany. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 961–966
- [110] Bojahr B, De Wilde RL, Tchertchian G. Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH). *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 665–672
- [111] Cao H, Li L, Yang B et al. Unexpected uterine sarcomas after hysterectomy and myomectomy for presumed leiomyoma: a retrospective study of 26,643 patients. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 7007–7014
- [112] [Anonym]. 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. Accessed August 26, 2022 at: <https://www.sgo.org/resources/statement-of-the-society-of-gynecologic-oncology-to-the-food-and-drug-administrations-obstetrics-and-gynecology-medical-devices-advisory-committee-concerning-safety-of-laparoscopic-power-morc/>
- [113] [Anonym]. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. Morcellation During Uterine Tissue Extraction. 2014. Accessed August 26, 2022 at: https://www.aagl.org/wp-content/uploads/2014/05/Tissue_Extraction_TFR.pdf
- [114] US Food and Drug Administration. FDA Updated Assessment of the Use of Laparoscopic Power Morcellators to Treat Uterine Fibroids. 2017. Accessed April 4, 2017 at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404182209/https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm>
- [115] Singh SS, Scott S, Bougie O et al.; SOGC CLINICAL PRACTICE–GYNAECOLGY COMMITTEE; GOC EXECUTIVE COMMITTEE; SPECIAL CONTRIBUTOR. RETIRED: Technical update on tissue morcellation during gynaecologic surgery: its uses, complications, and risks of unsuspected malignancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 68–78
- [116] Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 167–172
- [117] George S, Barysaukas C, Serrano C et al. Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2014; 120: 3154–3158
- [118] Raspagliesi F, Maltese G, Bogani G et al. Morcellation worsens survival outcomes in patients with undiagnosed uterine leiomyosarcomas: A retrospective MITO group study. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 90–95
- [119] Raine-Bennett T, Tucker LY, Zaritsky E et al. Occult Uterine Sarcoma and Leiomyosarcoma: Incidence of and Survival Associated With Morcellation. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 29–39
- [120] Lin KH, Torng PL, Tsai KH et al. Clinical outcome affected by tumor morcellation in unexpected early uterine leiomyosarcoma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 172–177

- [121] Nemeč W, Inwald EC, Buchholz S et al. Effects of morcellation on long-term outcomes in patients with uterine leiomyosarcoma. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294: 825–831
- [122] Lee JY, Kim HS, Nam EJ et al. Outcomes of uterine sarcoma found incidentally after uterus-preserving surgery for presumed benign disease. *BMC Cancer* 2016; 16: 675
- [123] Gao Z, Li L, Meng Y. Correction: A Retrospective Analysis of the Impact of Myomectomy on Survival in Uterine Sarcoma. *PLoS One* 2016; 11: e0153996
- [124] Gao Z, Li L, Meng Y. A Retrospective Analysis of the Impact of Myomectomy on Survival in Uterine Sarcoma. *PLoS One* 2016; 11: e0148050
- [125] Wasson M, Magtibay P 2nd, Magtibay P 3rd et al. Incidence of Occult Uterine Malignancy Following Vaginal Hysterectomy With Morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24: 665–669
- [126] Zhang J, Li T, 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: 456–463
- [127] Ebner F, Friedl TW, Scholz C 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: 499–506
- [128] Zhang G, Yu X, Zhu L et al. Preoperative clinical characteristics scoring system for differentiating uterine leiomyosarcoma from fibroid. *BMC Cancer* 2020; 20: 514
- [129] Nagai T, Takai Y, Akahori 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: 520
- [130] Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2758–2760
- [131] Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 261–269
- [132] Leal MA, Pinera A, De Santiago J et al. Novel Technique for Contained Power Morcellation through Umbilicus with Insufflated Bag. *Gynecol Obstet Invest* 2017; 82: 205–207
- [133] McKenna JB, Kanade T, Choi S et al. The Sydney Contained In Bag Morcellation technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 984–985
- [134] Frasca C, Degli Esposti E, Arena A 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: 52–56
- [135] Venturella R, Rocca ML, Lico D et al. In-bag manual versus uncontained power morcellation for laparoscopic myomectomy: randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2016; 105: 1369–1376
- [136] Zullo F, Venturella R, Raffone A et al. In-bag manual versus uncontained power morcellation for laparoscopic myomectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; (5): CD013352

Guideline Program

Editors

Leading Professional Medical Associations



German Society of Gynecology and Obstetrics (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. [DGGG])

Head Office of DGGG and Professional Societies
Jägerstraße 58–60, D-10117 Berlin
info@dggg.de
<http://www.dggg.de/>

President of DGGG

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

DGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, D-91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Universitätsklinikum des Saarlandes
Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Kirrberger Straße, Gebäude 9, D-66421 Homburg

Guidelines Coordination

Dr. med. Paul Gaß
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, D-91054 Erlangen
leitlinien@dggg.de
<https://www.dggg.de/leitlinien>



Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [OEGGG])

Frankgasse 8, AT-1090 Wien
stephanie.leutgeb@oeggg.at
<http://www.oeggg.at>

President of OEGGG

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

OEGGG Guidelines Representatives

Prof. Dr. med. Karl Tamussino
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz
Auenbruggerplatz 14, AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
Währinger Gürtel 18–20, AT-1090 Wien

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



Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (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/>

President of SGGG

Dr. med. Roger Rytz, eHnv hôpital d'Yverdon-les-Bains,
Entremonts 11, CH-1400 Yverdon-les-Bains

SGGG Guidelines Representatives

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 Mueller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Theodor-Kocher-Haus
Friedbühlstrasse 19, CH-3010 Bern

Stand: November 2022