

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
Prof. Dr. Olaf Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Effects of Morcellation on Long-Term Outcomes in Patients with Uterine
Leiomyosarcoma*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. Wolfgang Nemeč

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
Prof. Dr. Olaf Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Effects of Morcellation on Long-Term Outcomes in Patients with Uterine
Leiomyosarcoma*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. Wolfgang Nemeč

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Buchholz

2. Berichterstatter: PD Dr. Fritsche

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2017

In Erinnerung an meinen lieben Vater

Vorwort

Diese Arbeit wurde im Rahmen einer Dissertation von Herrn Dr. W. Nemeč zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin am Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Leiter: Prof. Dr. Ortmann) der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg verfasst. An dieser Arbeit waren sowohl der Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Leiter: Prof. Dr. Ortmann) der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg als auch das Tumorzentrum Regensburg e.V. (Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg, Leitung: Frau PD Dr. Klinkhammer-Schalke) beteiligt. Als Autoren von Seiten des Lehrstuhls für Frauenheilkunde und Geburtshilfe waren Herr Dr. W. Nemeč, Herr Prof. Dr. S. Buchholz, Frau Dr. E.C. Inwald und Herr Prof. Dr. O. Ortmann beteiligt. Von Seiten des Tumorzentrums Regensburg e.V. waren Frau PD Dr. M. Klinkhammer-Schalke und Herr Dr. M. Gerken als Koautoren beteiligt.

Diese Arbeit wurde durch das im Springer Verlag erscheinende „The Archives of Gynecology and Obstetrics“ am 22. April 2016 elektronisch publiziert. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand Ende Juli 2016) war ein Veröffentlichungstermin in der Printversion des Journals noch nicht bekannt. Gegründet im Jahre 1870 als „Archiv für Gynaekologie“, hat „Archives of Gynecology and Obstetrics“ eine lange Tradition. Seit 1922 dient die Zeitschrift das Organ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. „Archives of Gynecology and Obstetrics“ ist in über 40 Ländern weltweit im Umlauf und wird in „PubMed / Medline“ und „Science Citation Index Expanded / Journal Citation Report“ indexiert. Die Zeitschrift publiziert zur Veröffentlichung eingeladene und eingereichte Reviews; peer-reviewed Originalartikel über klinische Themen und Grundlagenforschung sowie Nachrichten, Ansichten, Leitlinien und Stellungnahmen aus allen Sub-Spezialitäten in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Der Impact Faktor (JCR) 2015 lag bei 1,680.²⁷

Fragestellung des Projekts:

Ziel war es die klinischen Langzeitergebnisse bei Patientinnen mit uterinen Leiomyosarkomen (ULMS) anhand unterschiedlicher Arten von Hysterektomien in Bezug auf Morcellierung und andere Faktoren zu vergleichen. Diese Studie wurde mit Daten aus einem populationsbasierten klinischen Krebsregister durchgeführt.

Einleitung:

Uterine Leiomyosarkome sind hoch maligne und schnell wachsende Tumore der glatten Uterusmuskulatur. Auf Grund ihrer Seltenheit machen ULMS maximal 1-2% aller uterinen Malignome aus.¹ Laut einer aktuellen Studie aus nordeuropäischen Staaten beträgt jährliche Inzidenz des ULMS zwischen 0,3 und 0,4 pro 100.000 pro Jahr.² Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52 Jahren.²⁵ Die chirurgische Entfernung ist die wichtigste Therapiemaßnahme.^{3,4} ULMS Patientinnen sind im Allgemeinen asymptomatisch oder deren Symptome ähneln benignen uterinen Leiomyomen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es weder spezifische Tumormarker noch verlässliche radiologische Diagnosemöglichkeiten um ein Myom von einem ULMS zu unterscheiden. Das bedeutet, dass viele ULMS in frühen Stadien als Leiomyome behandelt werden^{5,6} und dadurch die Diagnose eines malignen Tumors erst postoperativ gestellt wird. Wegen der mittlerweile häufigeren Anwendung laparoskopischer Techniken steigt auch die Verwendung von elektrischer Gewebemorcellierung, also der intraabdominellen Gewebezerkleinerung durch ein elektrisch rotierendes Messer. Obwohl nur wenige Studien über die Sicherheit der Morcellierung bei vorher nicht diagnostizierten ULMS existieren, ist der Nachweis für ein Risiko von unbeabsichtigter und nachteiliger Verbreitung von Tumorgewebe in der Bauchhöhle und das Becken beschrieben.^{7,8} Auf dieser Datenlage basierend, kommunizierte die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) im April 2014 eine Sicherheitswarnung für die Verwendung dieser elektrischen Morcellatoren.²⁶

Angewendete Methoden:

Zunächst wurde eine retrospektive Monocenter-Analyse an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Regensburg durchgeführt um die Rate der zufällig entdeckten ULMS zwischen 2008 und 2013 bei Patientinnen mit Myomresektionen zu erheben.

In einem zweiten Schritt wurden alle Patientinnen mit uterinen Leiomyosarkomen ab Erstdiagnose 2004 aus den Daten des Tumorzentrums Regensburg analysiert. Das Einzugsgebiet dieses klinischen Krebsregisters umfasst mehr als 2,2 Millionen Menschen, darunter auch das Universitätsklinikum Regensburg, 53 regionale Krankenhäuser und mehr als 1.500 niedergelassene Ärzte. Die Datenerfassung beinhaltet Diagnose, Behandlung, Langzeit-follow-up, Krankheitsverlauf und Sterblichkeit. Der Vital-Status der Patientinnen wurde von den regionalen Meldeämtern erhalten und Todesbescheinigungen wurden bis Dezember 2014 miteinbezogen. Zur Darstellung von Patientencharakteristika wurde

deskriptive Statistik angewendet. Eine retrospektive Kohortenanalyse wurde mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt um die 5-jahres-Gesamtüberlebenszeit, das rezidivfreie Überleben und die kumulativen Rezidivraten zu ermitteln. Zum Vergleich des therapieabhängigen Überlebens mit oder ohne Morcellierung wurde der Log-Rank-Test verwendet. Um für Alter, FIGO-Stadium, Grading, schnelles Wachstum, abnorme Blutungen, und die Diagnose uterus myomatosus adjustierte Hazard Ratios zu schätzen, wurden multivariable Cox-Regressionsmodelle angewandt. Hierbei wurde eine schrittweise Regression vorwärts zur Variablenauswahl durchgeführt. Alle statistischen und deskriptiven Analysen wurden mit SPSS-Software durchgeführt.

Forschungsergebnisse:

Zwischen Januar 2008 und Dezember 2013 wurden insgesamt 984 Myom-Patientinnen mit Hysterektomie an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Regensburg behandelt. Der Anteil der zufällig entdeckten ULMS unter den Myomresektionen betrug 0,51%.

In einem zweiten Schritt führten wir eine Ergebnisanalyse bei Patientinnen die mit histologisch gesichertem ULMS im klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg zwischen Januar 2004 und Dezember 2013 registriert waren. Die Kohorte umfasste 64 Patientinnen die an 16 Abteilungen behandelt wurden. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose war 53,8 Jahre, das mediane Alter betrug 52,9 Jahre. Präoperativ konnten aus den klinischen Aufzeichnungen drei anfängliche diagnostische Hauptparameter identifiziert werden: schnelles Wachstum der Myome oder der Gebärmutter (21,9%), die Diagnose uterus myomatosus (54,7%) und abnorme Blutungen (42,2%). Die FIGO Stadien verteilten sich wie folgt: I bei 48,4%, II bei 20,3%, III bei 10,9% und IV bei 15,6% der Patientinnen. Alle Patientinnen erhielten eine primäre Operation. Bei 67,2% aller Patientinnen wurde eine Laparotomie durchgeführt, 17,2% erhielten eine laparoskopische Herangehensweise, 9,4% wurden vaginal und die restlichen 6,3% hatten einen Wechsel von laparoskopischer zu offener abdominale Hysterektomie. Bei 23,4% der Patientinnen wurde morcelliert. Das Durchschnittsalter für Morcellierung lag bei $50,7 \pm 8,5$ Jahren (medianes Alter 48,7) im Vergleich zu nicht-morcellierten Patientinnen mit $54,7 \pm 11,7$ Jahren (medianes Alter 54,6). In der Gruppe der morcellierten Patientinnen hatten 66,7% FIGO-Stadium I. In der Gruppe der nicht-morcellierten hatten 42,9% FIGO-Stadium I. Die Klassifikation der Residualtumore war in 66,7% der Patientinnen mit Morcellierung nicht verfügbar.

Der Kaplan-Meier-Schätzer für medianen Follow-up lag bei 5,5 Jahren (95% KI: 4,0-7,1). 40,6% der Patientinnen starben innerhalb der Beobachtungszeit. Mittleres und medianes Gesamtüberleben für alle Patientinnen war 5,9 bzw. 5,5 Jahre. Das 5-jahres-Gesamtüberleben betrug 59,9%. Das mittlere und das mediane rezidivfreie Überleben lag für alle Patientinnen bei 5,7 bzw. 3,1 Jahren. Das 5-jahres-rezidivfreie Überleben betrug 47,8%. 26,7% der Patientinnen mit Morcellierung und 44,9% der Patientinnen ohne Morcellierung starben. Das mediane Gesamtüberleben für Morcellierung lag bei 10,6 Jahren und 6,4 Jahren für nicht morcellierte Patientinnen. Das 5-jahres-Gesamtüberleben mit Morcellierung betrug 76,0% im Vergleich zu 54,8% bei Patientinnen ohne Morcellierung ($p = 0,115$). Die unadjustierte Hazard Ratio (HR), abgeleitet von der Cox-Regression, für Patientinnen mit Morcellierung betrug 0,428 ($p = 0,125$), die HR nach Adjustierung lag bei 0,644 ($p = 0,460$). Das 5-jahres-rezidivfreie Überleben war 64,0% im Vergleich zu 42,8% bei Patientinnen ohne Morcellierung ($p = 0,104$; unadjustierte HR 0,484, $p = 0,111$, adjustierte HR 0,607, $p = 0,306$). Aufgrund der geringen Anzahl von Fällen waren die Ergebnisse zum 5%-Niveau nicht signifikant. Eine schrittweise vorwärts gerichtete Variablenauswahl für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben identifizierte das FIGO-Stadium und die Diagnose Uterus myomatosus als signifikante prognostische Faktoren im Cox-Regressionsmodell. Rezidive in der Gruppe der Patientinnen mit Morcellierung kamen in 26,7% der Fälle vor, im Vergleich zu 34,7% in der Gruppe ohne Morcellierung ($p=0,562$). Die kumulative 5-jahres Rate für alle Rezidive (lokale und entfernte) betrug 23,0% bei ULMS Patientinnen mit Morcellierung im Vergleich zu 43,2% bei Patientinnen ohne Morcellierung ($p=0,204$). Die 5-jahres Rate für lokale Rezidive lag bei 6,7% gegenüber 11,7% bei Patientinnen, die ohne Morcellierung operiert wurden ($p=0,579$). Die 5-jahres Rate für Fernmetastasen-Rezidive betrug 16,0 vs. 18,3% bei Patientinnen mit bzw. ohne Morcellierung ($p=0,301$). Patientinnen mit FIGO I Stadium zeigten das beste 5-jahres-Gesamtüberleben mit 73,4% im Gegensatz zu FIGO II-IV (40,9%). Das mediane Gesamtüberleben für FIGO-Stadium I lag bei 10,6 Jahren, im Vergleich zu den FIGO-Stadien II-IV mit nur 3,6 Jahren. Paarweise Vergleiche im Log-Rank-Test der drei wichtigsten diagnostischen Parameter für ein besseres Gesamtüberleben zeigten nur Signifikanz für die Indikation/Diagnose Uterus myomatosus ($p = 0,003$) im Vergleich zu nicht signifikanten Ergebnissen bei einem schnellen Wachstum eines Myom oder der Gebärmutter im Allgemeinen ($p = 0,801$) und bei abnormen Blutungen ($p = 0,121$).

Diskussion:

In der Literaturübersicht variierte der Anteil der zufällig entdeckten ULMS bei Patientinnen mit Myom Resektionen von 0,07%⁹ bis 0,49%¹¹. Unser Anteil von 0,51% ist an der oberen Grenze der zuvor berichteten Werte. Diese Rate kann als hoch eingeschätzt werden, da unsere Abteilung auch ein Zentrum für gynäkologische Onkologie ist.

Morcellierung ist einer der am intensivsten diskutierten Faktoren in der Prognose bei Patientinnen mit ULMS. Mehrere Studien berichten über schlechtere Ergebnisse bei der Verwendung von intraperitonealer Morcellierung während der primären Operation, höchstwahrscheinlich aufgrund von intra-abdominaler Tumorzellverschleppung.¹⁵⁻¹⁸ In einer retrospektiven Unicenter Analyse von 56 ULMS Patientinnen berichteten Park et al. sowohl über ein schlechteres Gesamtüberleben als auch über ein schlechteres rezidivfreies Überleben bei Morcellierung.¹⁵ Ähnliche Ergebnisse wurden von George et al. in einer retrospektiven Unicenter-Analyse mit 58 ULMS Patientinnen publiziert. Diese Arbeitsgruppe zeigte ein schlechteres rezidivfreies Überleben und eine schlechtere Gesamtüberlebensrate für morcellierte Patientinnen.²⁰ Ebner et al. werteten in einer systematischen Übersichtsarbeit den Effekt der Tumormorcellierung und der chirurgischen Techniken aus. Die Auswertung zeigte, dass mindestens zwei Drittel der Patientinnen ULMS in frühen Stadien hatten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit unseren Ergebnissen, bei denen 66,8% unserer Patientinnen ein ULMS im FIGO-Stadium I und II aufwiesen. Zusätzlich fand diese Literaturrecherche heraus, dass Morcellierung bei ULMS im Frühstadium mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der peritonealen Tumorzellverschleppung verbunden war und dass sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben reduziert waren.²³ Es gibt lediglich eine Studie, die zeigt, dass es keinen Unterschied in der Prognose zwischen ULMS Patientinnen mit und ohne Morcellierung gibt: Morice et al. führten eine retrospektive Unicenter Analyse bei 123 Patientinnen mit Gebärmuttersarkomen durch. Nicht signifikante Raten der Becken-Rezidive waren nach 3 Monaten bei Patientinnen erhöht, deren Uterus morcelliert wurde. Nach 6 Monaten waren die Raten der Beckenrezidive aber annähernd gleich. Das Gesamt- und das krankheitsfreie Überleben waren in beiden Gruppen ähnlich.¹⁸ Die Mehrheit unserer Patientinnen mit vermutetem Uterus myomatosus wurde mittels Laparotomie operiert. Den Ergebnissen der Literatur folgend, erwarteten wir bessere Ergebnisse für die abdominale Hysterektomie im Vergleich zur Laparoskopie / Morcellierung aufgrund der vermiedenen Tumorerreißung durch eine en-bloc-Resektion.^{18,20} Im Gegensatz dazu fanden wir aber heraus, dass Patientinnen, die morcelliert wurden bessere Ergebnisse beim Gesamt- und das rezidivfreien Überleben im Vergleich zu den nicht morcellierten

aufwiesen. Diese Ergebnisse blieben selbst nach Adjustierung für Alter, Grading, FIGO-Stadium, schnelles Wachstum, Uterus myomatosus und abnorme Blutungen unverändert. Dieser Vorteil in den Resultaten war statistisch nicht signifikant. Vergleicht man die morcellierten mit den nicht morcellierten Gruppen gibt es häufig Unterschiede bei den klinischen Faktoren wie z.B. beim Alter.²⁰ Patientinnen in der morcellierten Kohorte sind bei Diagnosestellung meist jünger, hatten aber ein schlechteres Gesamtergebnis. Jedoch assoziierten Zivanovic et al. jüngeres Alter mit besseren Ergebnissen bei ULMS.²¹ Bei ausschließlicher Adjustierung unserer Ergebnisse für die Eigenschaft Alter, hätte die Gruppe der Patientinnen, die nur morcelliert wurde, noch immer bessere Ergebnisse für das Überleben und die Gefahr von Rezidiven im Vergleich zu der nicht-morcellierten Gruppe. Aufgrund der Seltenheit von ULMS gab die Indikation eines mutmaßlichen Uterus myomatosus keinen Hinweis für die Diagnose ULMS, aber im Falle einer bestätigten Diagnose Uterus myomatosus hatten jene Frauen ein besseres Gesamtüberleben ($p = 0,03$). Abnorme Blutungen wurden als das häufigste präoperative Symptom beschrieben. Eine aktuelle Studie von Cantú de León zeigt, dass abnorme Blutungen als häufigstes Symptom zum Zeitpunkt der Diagnose vorkommen.¹² Unseren Ergebnissen nach, sind abnorme Blutungen ein Entscheidungsfaktor für eine frühzeitige Operation, die zu einer schnellen Diagnose führt. Nur wenige Studien berichten über ein schnelles Wachstum der Raumforderung.^{13,14} Der Literatur nach, ist schnelles Wachstum kein diagnostisches Werkzeug zur Unterscheidung zwischen ULMS und benignen Myomen. Wie in unserer Studie bestätigt, konnten nur 21,9% der Patientinnen ein schnelles Wachstum als Symptom aufweisen. Für schnelles Wachstum und abnorme Blutungen beobachteten wir keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben. Als Grenzen dieser Studie haben wir zu erwähnen, dass 66,7% der Patientinnen, die morcelliert wurden Stadium I nach FIGO hatten, verglichen mit 42,9% der Patientinnen die nicht morcelliert wurden. Dies könnte eine Erklärung für die besseren Ergebnisse nach Morcellierung sein, aber nur eingeschränkt, wie in den Ergebnissen der multivariablen Cox-Regressionsanalyse dargestellt wurde. In unserer Auswertung bemerkten wir, dass es eine hohe Anzahl von nicht näher definierten Tumorgraden und Resttumoren gab. Wir vermuten, dass diese Zahlen ihren Ursprung im diagnostischen Dilemma haben, verursacht durch morcelliertes und schlecht zu bewertendes Tumorgewebe. Über eine fehlende pathologische Bestimmung der Tiefe der Myometriumsinvasion und über die Unfähigkeit, die Grenzen der Läsion und der Nekrose zu bewerten wird in der Literatur berichtet.^{22, 24} Die Stärken unserer Studie waren, dass wir eine relativ hohe Anzahl von Patientinnen aus 16 gynäkologischen Abteilungen mit Hilfe eines

populationsbasierten klinischen Krebsregisters innerhalb des gleichen Gesundheitssystems analysiert haben. Komorbiditäten wurden in unserer Datenbank nicht registriert und sind somit nicht berücksichtigt worden, diese könnten sich aber auf das Gesamtüberleben auswirken. Auf Grund der Seltenheit der Diagnose ist die Zahl der Patientinnen in dieser Studie gering und daher empfehlen wir auch unsere Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass Morcellierung nicht die erwartete ungünstige Wirkung hatte, so wie es in den meisten, aber nicht allen früheren Studien beschrieben wurde. Allerdings ist die Zahl der Patientinnen in dieser Studie zu klein, um eine klare Aussage über das Risiko von Morcellierung bei ULMS zu treffen. Deshalb sollte dieses operative Verfahren zur Gewebszerkleinerung zumindest bei Patientinnen vermieden werden, die Hinweise auf verdächtige Raumforderungen im Becken zeigen. Die Patientinnen, die sich (dennoch) eine laparoskopische Herangehensweise wünschen, was auch eine Morcellierung beinhaltet, müssen über das potenzielle Risiko informiert werden.

Ausblick

Das Leiomyosarkom des Uterus ist im Vergleich zu anderen Malignomen selten. Es wäre daher eine krebregisterübergreifende Arbeit in Bayern bzw. dem gesamten Bundesgebiet zu empfehlen um sehr aussagekräftige Datensätze und Ergebnisse generieren zu können.

Im Rahmen der Datenerfassung der Krebsregister wäre eine zusätzliche Miteinbeziehung von Komorbiditäten neben der Hauptdiagnose wünschenswert, weil Komorbiditäten starken Einfluss auf sämtliche Überlebensparameter haben.

Die Inzidenz für Sarkome ist im Allgemeinen gering, dennoch bedarf es zukünftig einer aussagekräftigeren präoperativen Diagnostik um Leiomyome besser von Leiomyosarkomen unterscheiden zu können.

Die Entwicklung eines prospektiven Risikoscores zur Identifikation von ULMS Risikogruppen wie 2015 von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gefordert, sollte forciert werden.²⁸

Die Notwendigkeit einer sorgfältigen Aufklärung der Patientinnen über die Risiken bei Morcellierung sollte selbst bei so seltenen Malignomen wie dem Leiomyosarkom nicht zu kurz kommen.

Literatur

1. D'Angelo E, Prat J (2010) Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 116: 131—139
2. Koivisto-Korander R, Martinsen JI, Weiderpass E, Leminen A, Pukkala E (2012) Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: results from NORDCAN and NOCCA databases. *Maturitas*. 72(1):56-60.
3. Nam JH, Park JY (2010) Update on treatment of uterine sarcoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2236-42
4. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. (2008) Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989-2007. *J. Cancer Res Clin Oncol* 134:1277—87
5. Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O, et al. (2005) Uterine sarcomas versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonographic findings. *Clin Ultrasound* 33(1):10-3
6. Fukunishi H, Funaki K, Ikuma K, Kaji Y, Sugimura K, Kitazawa R, Kitazawa S. (2007) Unsuspected uterine leiomyosarcoma: magnetic resonance imaging findings before and after focused ultrasound surgery. *Int J Gynecol Cancer* 17(3):724-8
7. Chen SY, Chang DY, Sheu BC (2008) Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy with in situ morcellation for large uteri. *J Minim Invasive Gynecol*. 15(5):559-65
8. Anupama R, Ahmad SZ, Kuriakose S, Vijaykumar DK, Pavithran K, Seethalekshmy NV (2011) Disseminated peritoneal leiomyosarcomas after laparoscopic "myomectomy" and morcellation. *J Minim Invasive Gynecol*. 18(3):386-9
9. Kamikubeya TS, Etchebehere RM, Nomelini RS et al. Gynecological malignant neoplasias diagnosed after hysterectomy performed for leiomyoma in a university hospital. (2010) *Eur J Gynaecol Oncol* 31: 651—653
10. Inwald EC, Koller M, Klinkhammer-Schalke M, Zeman F, Hofstädter F, Lindberg P, Gerstenhauer M, Schüler S, Treeck O, Ortmann O (2015) Adjuvant endocrine therapy in pre- versus postmenopausal patients with steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from a large population-based cohort of a cancer registry. *J Cancer Res Clin Oncol*
11. Leibsohn S, d'Abiaing G, Mishell DR jr. et al. (1990) Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 162: 968—974; discussion 974—976
12. Cantú de León D, González H, Pérez Montiel D et al. (2013) Uterine sarcomas: review of 26 years at The Instituto Nacional de Cancerologia of Mexico. *Int J Surg* 11:518-523

13. Parker WH, Fu YS, Berek JS (1994) Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 383: 414—418
14. Leung F, Terzibachian JJ (2012) Re: “The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma”. *Gynecol Oncol* 124: 172-173; author reply 173
15. Park JY, Park SK, Kim DY et al. (2011) The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 122: 255-259
16. Perri T, Korach J, Sadetzki S et al. (2009) Uterine leiomyosarcoma does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer* 19: 257-260
17. Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE et al. (2014) The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 132: 360—365
18. Morice P, Rodriguez A, Rey A et al. (2003) Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 24: 237—240
19. Einstein MH, Barakat RR, Chi DS et al. (2008) Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease. *Int J Gynecol Cancer* 18:1065—1070
20. George S, Barysaukas C, Serrano C, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, et al. (2014) Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 120(20):3154-8
21. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM Jr, et al. (2012) A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 118(3):660-9
22. Rivard C, Salhadar A, Kenton K (2012) New challenges in detecting, grading, and staging endometrial cancer after uterine morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 19(3):313-6
23. Ebner F, Friedl TW, Scholz C, Schochter F, Janni W, Vorwerk E, deGregorio N (2015) 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* 292(3):499-506
24. Ehdavand S, Simon RA, Sung CJ, Steinhoff MM, Lawrence WD, Quddus MR (2014) Incidental gynecologic neoplasms in morcellated uterine specimens: a case series with follow-up. *Hum Pathol.* 45(11):2311-7

25. Pothuri B, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G (2006) Clinical outcome of atypical uterine smooth muscle tumors. ASCO, Annual Meeting 2006, Abstr. 15028
26. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm> Stand: 10.07.2016
27. <http://www.springer.com/medicine/gynecology/journal/404> Stand: 31.07.2016
28. Beckmann MW, Juhasz-Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P, Mallmann P, Renner SP, Rimbach S, Runnebaum I, Untch M, Brucker SY, Wallwiener D (2015) Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids - Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 75(2):148-164.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Buchholz bedanken der mir dieses aktuelle und interessante Thema großzügig überlassen hat und mit dem ich diese Arbeit ursprünglich geplant und begonnen habe.

Gleich viel Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Ortmann für seine aufschlussreichen Kommentare und seine wissenschaftliche Unterstützung beim Verfassen dieses Papers.

Ich bedanke mich auch sehr bei Frau Dr. Inwald die mich bei der Verfassung des Manuskripts und der Koordinierung mit dem Verlag unterstützt hat.

Ich danke auch Herrn Dr. Gerken für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung und für seine Ausführungen, die diese Arbeit bereichert haben.

Schließlich möchte mich noch bei Frau PD Dr. Klinkhammer-Schalke für die großartige Möglichkeit der Datenverwendung vom klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg e.V. bedanken.