

Aus dem Pathologischen Institut  
des Klinikums Osnabrück  
Chefarzt: Prof. Dr. med. Rainer Horst Krech  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen  
Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

**Intravenöse Leiomyomatose des Uterus  
Ein Fallbericht mit Literaturanalyse**

***INAUGURAL-DISSERTATION***

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von

Schawe, Christoph Bernhard

aus Warendorf

2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

**Dekan: Univ. -Prof. Dr. W. Schmitz**

**I. Berichterstatter/in: Univ. –Prof. Dr. W. Böcker**

**II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. R. Krech**

**Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2009**

Aus dem Pathologischen Institut  
des Klinikums Osnabrück

Chefarzt: Prof. Dr. med. Rainer Horst Krech

Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Böcker

Koreferent: Prof. Dr. R. Krech

### **Zusammenfassung**

Intravenöse Leiomyomatose des Uterus –

Ein Fallbericht mit Literaturanalyse

Christoph Bernhard Schawe

In dieser Arbeit wird die Krankengeschichte einer 39jährigen Patientin dargestellt, bei welcher unter der Vorstellung eines Uterus myomatosus eine Hysterektomie vorgenommen wurde. Die histologische Untersuchung zeigte dann eine Intravenöse Leiomyomatose der Gebärmutter.

Anhand einer Literaturrecherche mittels PUBMED und MEDLINE bis zum Jahre 2009 wurde das Krankheitsbild der intravenösen Leiomyomatose des Uterus anhand der Literaturdaten analysiert.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, dass bei einem großen Spektrum von zu berücksichtigenden Differentialdiagnosen die intravenöse Leiomyomatose (IVL) des Uterus zwar ein seltenes Krankheitsbild darstellt, welches jedoch häufiger aufzutreten scheint als angenommen. Wie die Literaturdaten zeigen, kommt die IVL sowohl lokal begrenzt vor, bisweilen bei Beschwerdefreiheit der Patientinnen. Sie kann aber auch sehr ausgedehnt auftreten sogar mit kardialer Beteiligung und dann lebensbedrohlich sein.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>2</b>
1.1	Kasuistik .....	2
1.2	Bildgebende Verfahren .....	2
1.3	Lichtmikroskopie .....	2
<b>2</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>4</b>
2.1	Anamnese .....	4
2.2	Klinischer Befund .....	5
2.3	Operation und intraoperativer Befund.....	5
2.4	Zusatzuntersuchungen .....	8
2.5	Makromorphologie .....	12
2.6	Mikromorphologie.....	13
<b>3</b>	<b>Diagnose</b> .....	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>19</b>
4.1	Neoplasien des Corpus uteri .....	19
4.2	Neoplasien der Uterusmuskulatur .....	24
4.2.1	Gewöhnliche Leiomyome .....	24
4.2.2	Leiomyosarkome .....	31
4.2.3	Glattmuskuläre Tumoren mit unsicherem biologischen Potential... 36	
4.2.4	Glattmuskuläre Tumoren mit ungewöhnlichen Wachstumsmustern und unsicherem biologischen Potential..... 37	
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>42</b>
5.1	<b>Die Intravenöse Leiomyomatose als Sonderfall der leiomyomatösen Neubildungen im Uterus</b> .....	<b>42</b>
5.1.1	Morphologie und differentialdiagnostische Überlegungen .....	45
5.1.2	Ätiologie und Histogenese.....	49
5.1.3	Diagnose.....	51
5.1.4	Klinische Verlaufsform .....	56

5.1.5	Differentialdiagnostische klinische Aspekte.....	61
5.1.6	Therapie der intravenösen Leiomyomatose .....	63
5.1.7	Biologische Wertigkeit .....	75
5.1.8	Prognose .....	76
<b>6</b>	<b>Fazit für die Praxis .....</b>	<b>93</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>97</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>100</b>
<b>9</b>	<b>Literaturtabellen.....</b>	<b>116</b>
<b>10</b>	<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>122</b>
<b>11</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>125</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>127</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>128</b>

# **1 Material und Methoden**

## ***1.1 Kasuistik***

Die Grundlagen der vorliegenden Fallbeobachtung bilden die Krankenakten des St. Josephs Hospitals in Cloppenburg sowie die Berichte des Institutes für Pathologie des Klinikums Osnabrück und des Konsultations- und Referenzzentrums für Gynäkopathologie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf.

Die medizinischen Datenbanken PUBMED und MEDLINE dienen als Grundlage der Analyse der mitgeteilten Fallberichte der Intravenösen Leiomyomatose des Uterus bis zum Ende des Jahres 2008.

## ***1.2 Bildgebende Verfahren***

Im Rahmen der prästationären Diagnostik kam die sonographische Untersuchung des Unterbauches zum Einsatz.

## ***1.3 Lichtmikroskopie***

Die entnommenen Gewebeproben wurden in 10-prozentigem Formalin fixiert, automatisiert entwässert und nach den gängigen Verfahren in Paraffin eingebettet.

Folgende konventionelle und immunhistochemische Färbungen und wurden eingesetzt:

Hämatoxilin-Eosin-Färbung, van Gieson, PAS, Elastica, Zytokeratin (KL-1), Vimentin, Bestimmung eines proliferationsassoziierten Antigens (Ki-67) mit einem paraffingängigen Antikörper (MIB-1). Die

Darstellung der gebundenen Antikörper wurde nach der APAAP-Methode (Alkalische Phosphatase Antialkalische Phosphatase) [25] durchgeführt, welche durch positive und negative Kontrollen verifiziert wurde.

Die immunhistologischen Färbungen erfolgten mittels einer vollautomatisierten Färbetechnik mit einem Immunfärbeautomaten der Firma DAKO (Tech Mate 500).



## 2 Ergebnisse

### 2.1 Anamnese

Wir berichten über eine zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Therapie 39-jährige Patientin, die aufgrund verstärkter vaginaler Blutungen in der gynäkologischen Ambulanz des St. Josefs-Hospitals in Cloppenburg vorstellig wurde, wo sich die prästationäre Diagnostik anschloss. Aufgrund der Diagnose eines Uterus myomatosus als Ursache der Hypermenorrhagien wurde die Indikation zur Operation gestellt, die sich kurzfristig anschloss.

Nach eigenen Angaben sei die Patientin gesund und stehe zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme weder in ärztlicher Behandlung, noch nehme sie Medikamente ein. Erkrankungen des Herzens und des Kreislaufs seien ihr nicht bekannt, ebenso lägen keine Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes sowie der Leber und der Nieren vor. Bezüglich Blutungsanomalien oder familiär gehäuften Leiden konnte die Patientin keine Angaben machen, ebenso wenig wie über ihr bekannte Allergien. Sie leide an Krampfanfällen, lebe allerdings seit mehreren Jahren anfallsfrei und bedürfe momentan auch keiner Medikation. Sie rauche nicht und konsumiere lediglich selten Alkohol.

Die Patientin blickt zurück auf eine Operation aufgrund eines Bandscheibenvorfalles, einer Appendektomie im Kindesalter und einer länger zurückliegenden Spaltung eines Spritzenabszesses in der Glutealregion.

Die letzte Regelblutung lag zum Zeitpunkt der prästationären Diagnostik 14 Tage zurück. Wie sich im Aufklärungsgespräch ergab,

konnte sie sich als Mutter zweier Kinder mit dem Gedanken, bei der erforderlichen Therapie die Gebärmutter zu verlieren, gut abfinden.

## **2.2 Klinischer Befund**

Die klinische Untersuchung der Patientin zeigte einen bis drei Querfinger unterhalb des Bauchnabels reichenden, doppelt faustgroßen Uterus, welcher sich sonographisch von abdominal her stark vergrößert zeigte mit einem noch acht Zentimeter großen, echoreichen Myom, welches zur rechten Seite hin entwinkelt war. Auf den Versuch einer vaginalen Ultraschalluntersuchung reagierte die Patientin sehr empfindlich, so dass Einzelheiten nicht darstellbar waren.

Entsprechend des Vorgesprächs mit der Patientin entschloss man sich, zunächst eine Laparoskopie durchzuführen, um die Möglichkeit einer vaginalen Hysterektomie mit Morcellement abzuklären.

## **2.3 Operation und intraoperativer Befund**

Nach Einstich in die untere Nabelgrube und Anlegen des Pneumoperitoneums konnte das Trokar mit Kameraoptik eingeführt werden. Es zeigte sich ein bis zum Nabel reichender großer Uterus myomatosus ohne weitere Besonderheiten. Jedoch aufgrund der großen Ausdehnung entschied man sich, von der vaginalen Hysterektomie abzusehen und den Eingriff durch Laparotomie vorzunehmen.

Schichtweise erfolgte die Bauchdeckeneröffnung, bis dass sich der oben beschriebene Situs bei sonst unauffälligem Befund darstellte. Nach Umstechung der Adnexabgänge wurde das Blasenperitoneum gespalten und die Blase abpräpariert. Während des seitlichen

Absetzten des Parametriums traten immer mehr Thromben zum Vorschein, die zum Teil bereits Kleinfingerdicke erreicht hatten. Bei Darstellung des Ligamentum latum war zu erkennen, dass hier sowie in den Parametrien nahezu jedes Gefäß mit einem Thrombus gefüllt war. Die Arteria uterina, welche sich ausgeprägt dilatiert darstellte, zeigte ebenfalls Thromben, die sich mit der Pinzette entfernen ließen. Die Parametrien wurden weiter seitlich abgesetzt bis die Portio erreicht war, welche ausgehülst wurde und somit der Uterus entfernt werden konnte.

Beidseitig kam es zu einer massiven Blutung aus den parametrialen Absetzungsrändern und aus der Wand der zuvor abgeschobenen Blase, die immer wieder Umstechungen im Beckenwandbereich, im parametrialen Bereich und im Parakolpium erforderlich machte.

Trotz der Vielzahl von Umstechungsnähten konnte keine zufrieden stellende Blutstillung erzielt werden; selbst nach Umstechung der Arteria und Vena iliaca interna auf der rechten Seite und Kompression mit Bauchtüchern war die Blutstillung ungenügend.

Aus dem massiven Volumenverlust resultierte schließlich ein Herzstillstand in Form von Kammerflimmern, so dass Herzmassage und Defibrillation durchgeführt werden mussten. Zeitgleich erfolgte eine Substitution durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten.

Aufgrund der bedrohlichen Situation wurden Bauchtücher in die Bauchhöhle eingebracht und die Bauchdecke provisorisch verschlossen und die Patientin auf die Intensivstation verlegt, wo nach weiteren Umstechungen und Kompression schließlich eine Blutstillung erreicht werden konnte.

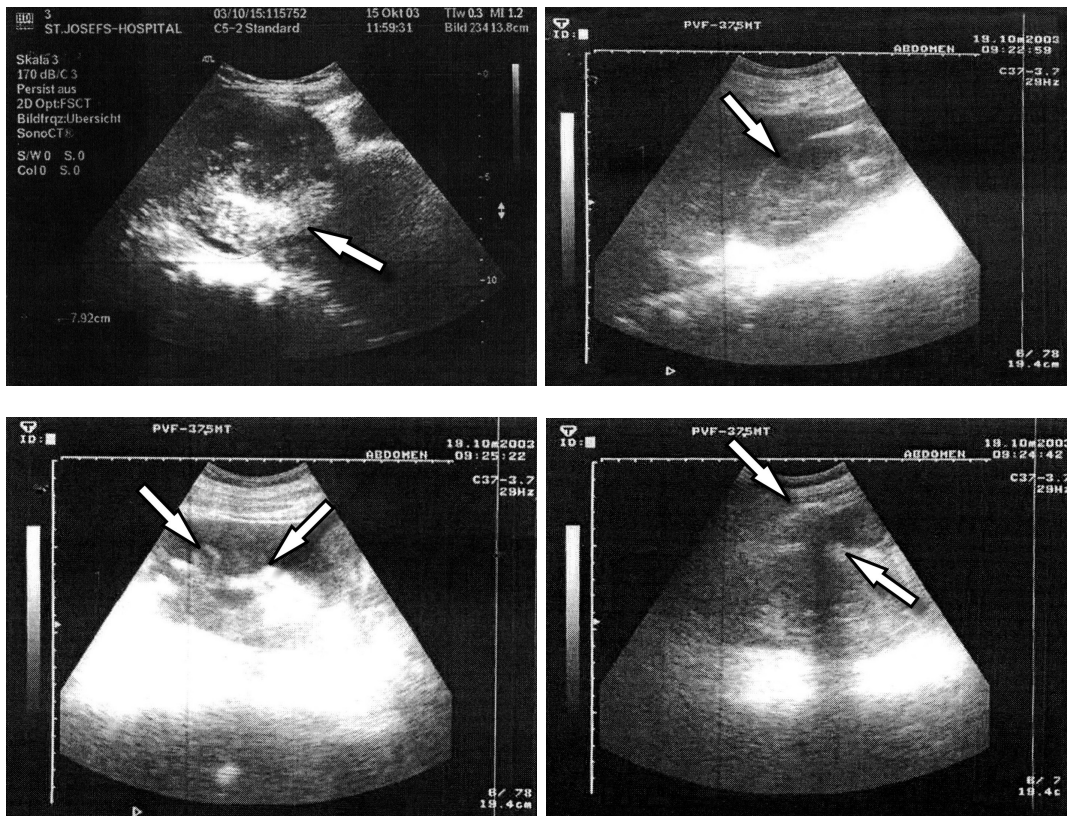
Bei dem sich jetzt darstellenden Situs waren überall Venen zu erkennen, die zum Teil aufgefüllt waren mit organisierten thrombenähnlichen Massen.

Trotz eingeleiteter Massentransfusion und Volumensubstitution kam es in der Folge erneut zu hämodynamischer Instabilität mit der

Notwendigkeit von kardiopulmonaler Reanimation, Herzdruckmassage und Defibrillation. Das kleine Becken wurde austamponiert und die Bauchhöhle wieder verschlossen. Im weiteren Verlauf stabilisierte sich der Kreislauf, dennoch wurde die Patientin aufgrund der Blutungskomplikation unklarer Genese in die Universitätsklinik in Münster überwiesen, da im Rahmen der Revisionsoperation zur Entfernung der verbliebenen Bauchtücher mit erneut schweren Blutungen zu rechnen war. Vor diesem Hintergrund war es wichtig, die Patientin vor dem Zweiteingriff ausführlich von einem speziellen Blutgerinnungslabor zu diagnostizieren.

## 2.4 Zusatzuntersuchungen

Die vor der Operation durchgeführte sonographische Untersuchung des Abdomens und Unterleibes lieferte folgenden Befund.



**Abbildung 1: Der sonographische Befund zeigt einen raumfordernden Prozess (durch Pfeile markiert) in einem deutlich vergrößerten Uterus, was auf eine Entwicklung von Leiomyomen schließen ließ.**

Die laborchemischen Untersuchungen am Tage der Aufnahme zeigten bis auf einige Ausnahmen keinerlei Besonderheiten auf. So waren Veränderungen der Parameter der Alkalischen Phosphatase (AP), der Erythrozyten (Ery), des Hämoglobin (Hb) –und Hämatokritgehaltes (HK) und des MPV (mean platelet volume) nachweisbar. Eine leichte Verkürzung der partiellen

Thromboplastinzeit war festzustellen. Urinuntersuchung wies lediglich auf eine leichte Verschiebung des pH-Wertes zum neutralen Bereich hin.

<b>Klinische Chemie</b>		<b>Einheit</b>	<b>Neue Referenzwerte</b>
NA	138	mmol/l	133,00 - 147,00
K	4,7	mmol/l	3,8 - 5,0
Ca	2,32	mmol/l	2,15 - 2,55
HAST	25	mg/dl	10,00 - 50,00
Krea	0,5	mg/dl	0,50 - 1,00
GOT	23	U/L	10,00 - 35,00
GPT	24	U/L	10,00 - 35,00
gGT	7	U/L	0,00 - 39,00
Bili	0,3	mg/dl	0,00 - 1,10
AP	25	U/L	35,00 - 104,00
LDH	186	U/L	135,00 - 214,00

**Tabelle 2-1: Die Parameter der klinisch chemischen Untersuchung zeigen keine Auffälligkeiten**

Erläuterung der verwendeten Abkürzungen siehe Anhang.

<b>Hämatologie</b>		<b>Einheit</b>	<b>Neue Referenzwerte</b>
Leuko	5,1	tsd/ $\mu$ l	4,30 - 10,00
Ery	3,93	Mio/ $\mu$ l	4,20 - 6,30
Hb	10,9	g/dl	12,00 - 16,00
HK	32,8	%	37,00 - 46,00
MCV	83,4	fl	82,00 - 101,00
MCH	27,6	pg	27,00 - 34,00
RDW	213,04	%	11,50 - 14,50
Thrombo	267	tsd/ $\mu$ l	140 - 440
MPV	7,4	fl	7,8 - 11,00

<b>Gerinnung</b>		<b>Einheit</b>	<b>Neue Referenzwerte</b>
Quick	>100	%	70,00 - 120,00
INR	0,98		
PTT	23,4	sec.	26,00 - 36,00

**Tabelle 2-2: Die hervorgehobenen Parameter des Blutbildes weisen Abweichungen auf.**

So ist die Erythrozytenzahl (Ery) leicht erniedrigt, sowie Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hk) leicht unterhalb des Normbereiches liegen. Gleichzeitig verringert ist die Partielle Thromboplastinzeit (PTT).

Erläuterung der verwendeten Abkürzungen siehe Anhang.

Urin		Einheit	Neue Referenzwerte
U- sp.G	1015		1003.00 - 1040.00
U-Leuko	neg	/ $\mu$	0,00 - 10,00
Unitr.	neg	neg/pos	
U-pH	7		5,00 - 6,00
U-Pr.Tr	neg	mg/dl	0,00 - 15,00
U-GluTr	norm	mg/dl	0,00 - 15,00
U-Keton	neg	neg/pos	
U-Ubg	norm	mg/dl	0,00 - 1,00
U-Bili	neg	mg/dl	
U-Ery	10	/ $\mu$ l	0,00 - 10,00
U-Leuko	1 - 5	/GF	0,00 - 5,000
U-Ery	1 - 5	/GF	0,00 - 2,00
U-Bakt	+	/GF	
U-GravT	neg	neg/pos	
BZ-EDTA	79	mg/dl	60,00- 100,00

**Tabelle 2-3: Die Urinuntersuchung zeigt keine nennenswerten Abweichungen von den Normwerten**

Erläuterung der verwendeten Abkürzungen siehe Anhang.



## **2.5 Makromorphologie**

Zur Untersuchung lagen Gewebeproben zur Begutachtung vor, die sich makroskopisch wie folgt darstellten:

- 1.** Zwei beigefarbene knotige max. 8 cm große Gewebstücke, deren Schnittflächen angedeutet glasig aber auch wirbelig aufgebaut waren.
- 2.** Mehrere beigefarbene längliche bis 4 cm große Gewebstücke, in ihrem Erscheinungsbild ähnlich angedeutet glasig.
- 3.** Zwei beigefarbene knotige max. 7 cm große Gewebeproben, deren Schnittflächen beigefarben wirbelig erschienen und zum Teil angedeutet glasige Abschnitte aufwiesen.
- 4.** Der extirpierte Uterus wies eine Gesamtlänge von 13 cm auf, davon entfielen 4 cm auf das Kollum, der Durchmesser der Portio betrug 3,5 cm. Das Gesamtgewicht des Präparates lag bei 372 g. Die Serosa war z.T. eingerissen, einseitig war anhängend eine 7 cm lange Tube. Das Endometrium wies eine Breite von 0,5 cm auf, das Myometrium war ausserhalb knotiger Veränderung maximal 5 cm breit.  
Die Schnittflächen des Präparates zeigten mehrere wirbelige, angedeutet glasige Knoten von max. 4 cm Größe, die z.T. unscharf begrenzt vorlagen.
- 5.** Ein knotiges Gewebstück von bis zu 3,5 cm Größe lag vor, dessen Schnittflächen mit mehreren Zysten durchzogen waren sowie möglichen Corpora albicantia und lutea.

## **2.6 Mikromorphologie**

### **Ad 1.bis 3.**

In den Proben 1 bis 3 waren charakteristisch verflochtene Spindelzellen mit zigarrenförmigen Kernen zu identifizieren. Dazwischen ein ausgeprägtes Ödem. Eine gesteigerte mitotische Aktivität war nicht nachweisbar, ebenso ließen sich keine Atypien feststellen. Die Befunde sind mit intraligamentären Leiomyomen vereinbar.

### **Ad 4.**

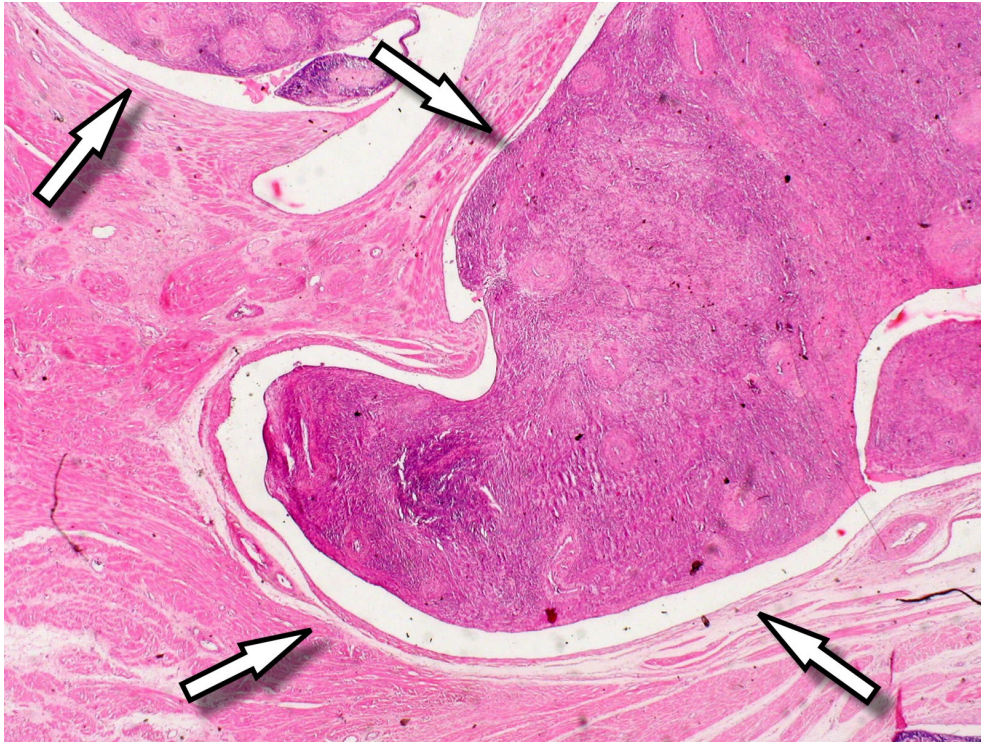
Im Bereich der Portio uteri war ein regelrecht geschichtetes mehrreihiges Plattenepithel ausgebildet, das Epithel der Cervix lag einreihig hochprismatisch vor. Allenfalls fielen lockere Infiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen auf. Die Drüsen des Endometriums lagen in regelmäßiger Anordnung vor, die Verzahnung zum Myometrium war scharf erkennbar.

Im Myometrium fanden sich vermehrt Knoten aus Bündeln glatter Muskelfasern, die sich durchflochten, allerdings war auch hier keine erhöhte Mitoserate nachzuweisen. Auch hier lagen keine Atypien vor. Bemerkenswert war, dass auch in venösen Gefäßen Verbände der leiomyomatösen Neoplasien nachweisbar waren.

Miterfasst war eine regelrecht aufgebaute Tube mit regelhaftem Aufbau ohne pathologische Auffälligkeiten.

### **Ad 5.**

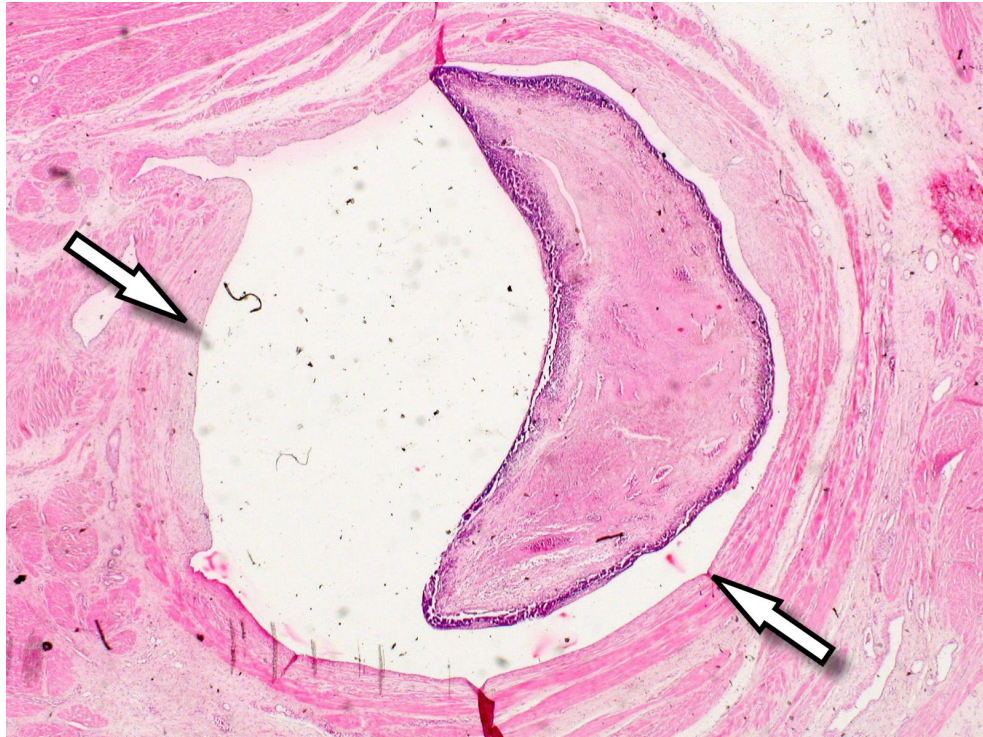
Hier lag ein Ovar vor mit zahlreichen Corpora albicantia und einem größeren hämorrhagischen Corpus luteus.



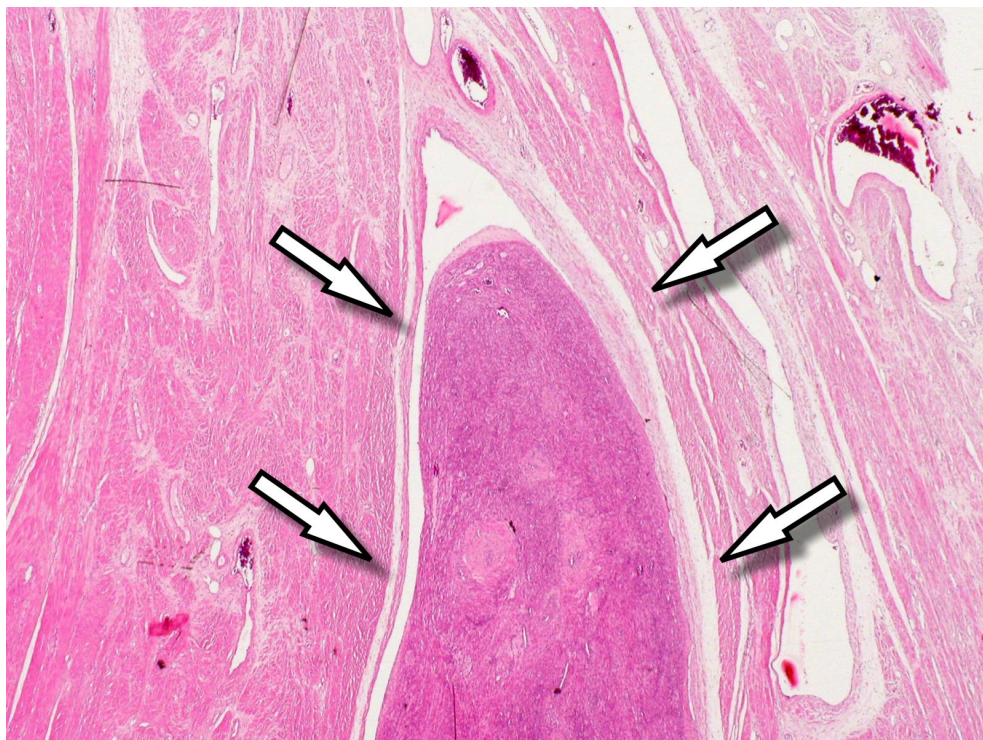
**Abbildung 2: Uterus mit intravenöser Leiomyomatose, HE x 150.**

Die Übersichtsvergrößerung zeigt, durch Pfeile markiert, geweitete venöse Gefäße mit fingerartigen Ausläufern von Leiomyomen.

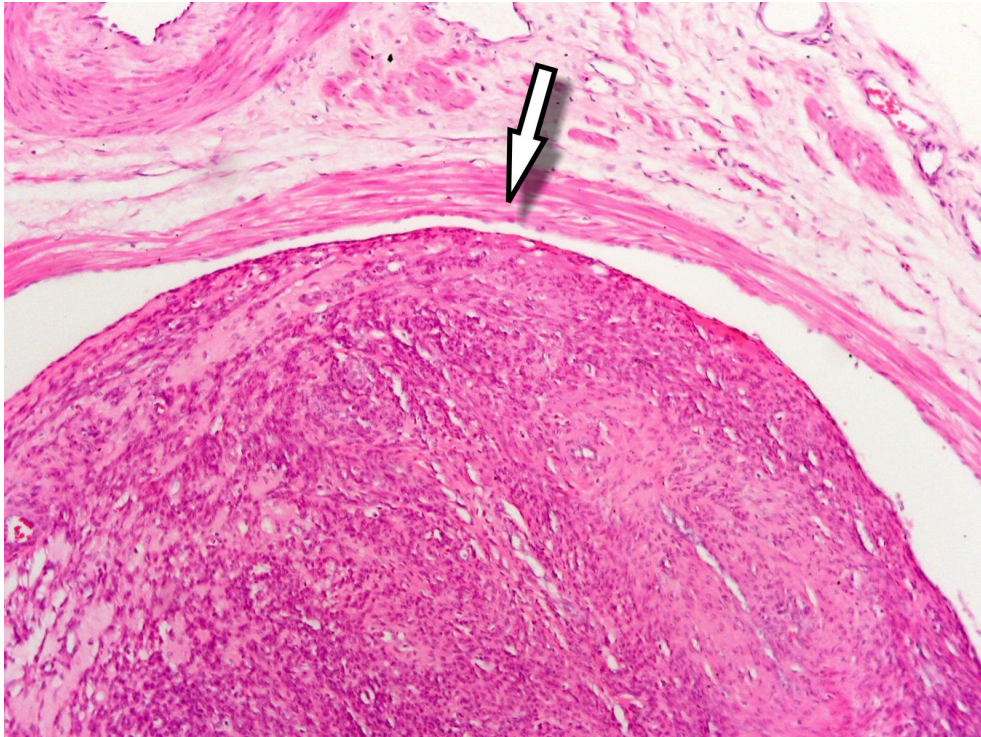
Abbildungen 3 und 4 zeigen Übersichtsaufnahmen des Uterus myomatosus, HE x 150, mit intravenös gelagerten Leiomyom-Anteilen. Die zarte venöse Gefäßwand mit Leiomyomzapfen ist jeweils durch Pfeile markiert. Die Spalträume entstehen durch Schrumpfungsartefakte.



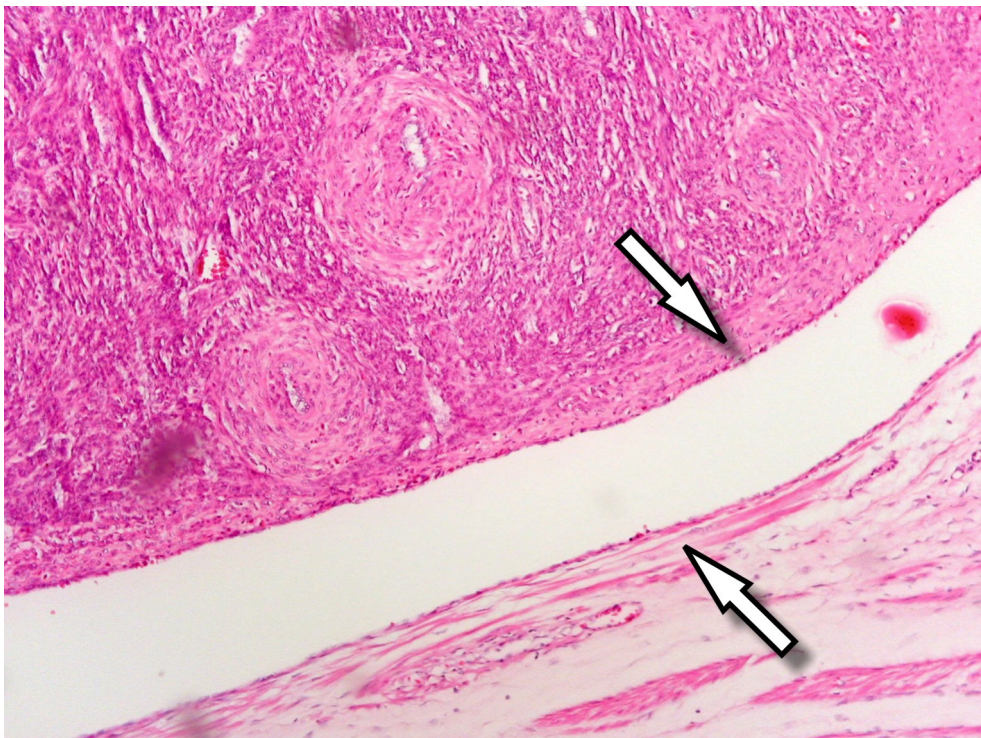
**Abbildung 3: Übersichtsaufnahme des Uterus myomatosus, HE x 150**



**Abbildung 4: Übersichtsaufnahme des Uterus myomatosus, HE x 150**



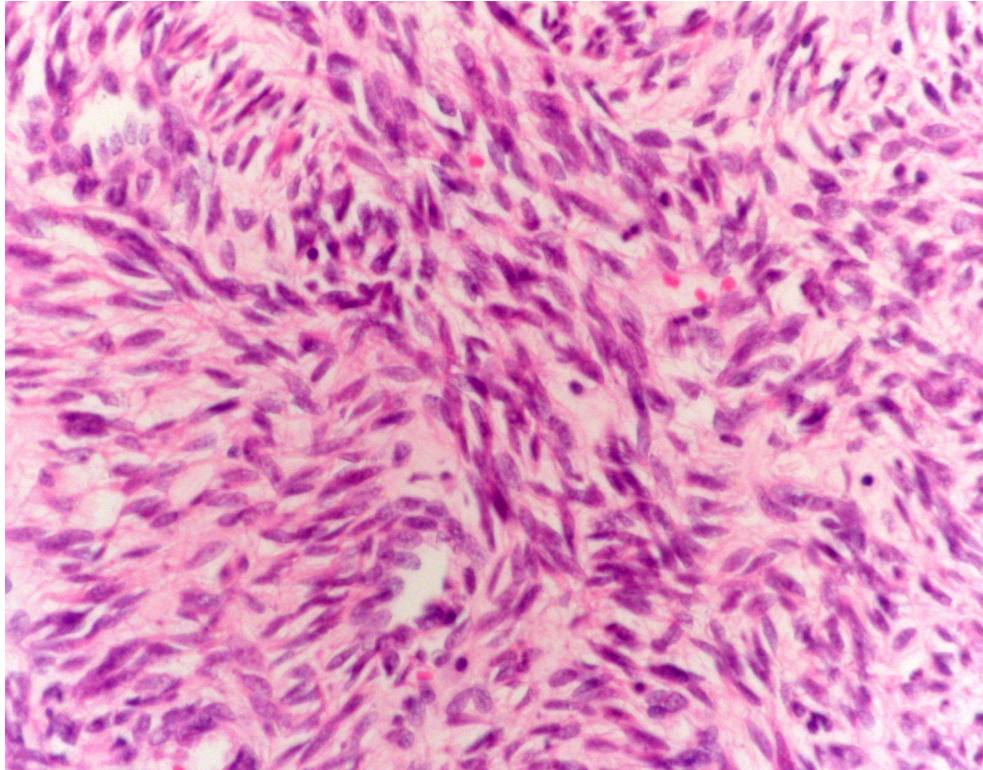
**Abbildung 5: Uterus myomatosus mit intravenöser Leiomyomatose, HE x 250.**



**Abbildung 6: Uterus myomatosus mit intravenöser Leiomyomatose, HE x 250**

In einer größeren Vergrößerung sieht man sehr gut den Reichtum an Spindelzellen, wobei diese wirbelig miteinander verflochten sind

(Abbildung 5 und 6), aber bei hoher Vergrößerung keine Atypien und keine gesteigerte mitotische Aktivität zeigen (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Detailaufnahme der intravenös gelagerten Leiomyom-Anteile,**

**HE x 500.**

### **3 Diagnose**

Die Gesamtheit der Befunde entspricht also einem Uterus myomatosus mit Ausprägung einer sehr seltenen intravenösen Leiomyomatose, was auch referenzpathologisch (Prof. Lönig, Universitätskrankenhaus Hamburg – Eppendorf) bestätigt wurde.

## 4 Einleitung

### 4.1 Neoplasien des Corpus uteri

Je nach Gewebetyp innerhalb des Uterus sind Neoplasien bekannt, die aus den epithelialen, als auch den mesenchymalen Anteilen der unterschiedlichen Wandabschnitte entstehen können. Das Erscheinungsbild epithelialer Tumoren weist Ähnlichkeiten mit epitheliale Gewebe auf, wie beispielsweise Drüsen, Plattenepithel und Urothel, während mesenchymale Neoplasien einen Phänotypen aufweisen, welcher mesenchymalen Geweben gleicht [13].

Artdiagnose und Bestimmung der Dignität sind entscheidend für eventuell anstehende therapeutische Maßnahmen und die Prognose. In vielen Fällen handelt es sich lediglich um Zufallsbefunde, die im Rahmen einer gynäkologischen Routineuntersuchung angetroffen werden, da nicht immer, gerade im Anfangsstadium, Beschwerden verursacht werden. Sowohl benignen als auch malignen Tumoren gemeinsam ist eine von ihnen ausgelöste Blutungsstörung, so dass verstärkte Regelblutungen (Hypermenorrhagien) oder Dauerblutungen (Menorrhagien) und Zwischenblutungen (Metrorrhagien) stets zumindest durch eine Abrasio weiter abzuklären sind.

Im Folgenden sollen der Vollständigkeit halber die verschiedenen Tumoren und Tumorformen des Uterus tabellarisch aufgelistet werden, um dann ausführlich die leiomyomatösen Neoplasien und hier insbesondere die intravenöse Leiomyomatose zu erörtern.



Entsprechend der WHO - Klassifikation aus dem Jahre 2003 lassen sich die tumorähnlichen Läsionen und Tumoren des Corpus uteri in verschiedene Gruppen einteilen [101].

<b>Epitheliale Tumoren und verwandte Läsionen</b>
1.1 Endometriales Karzinom
1.1.1 Endometrioides Adenokarzinom
a) Variante mit Plattenepitheldifferenzierung
b) Villoglanduläre Variante
c) Sekretorische Variante
d) Flimmerepithelzellvariante
1.1.2 Muzinös
1.1.3 Serös
1.1.4 Klarzellig
1.1.5 Gemischt
1.1.6 Plattenepithelial
1.1.7 Transitionalzellig
1.1.8 Kleinzellig
1.1.9 Undifferenziert
1.2 Endometriale Hyperplasie
1.2.1 Nicht-atypische Hyperplasie
a) Einfach
b) Komplex (adenomatös)
1.2.2 Atypische endometriale Hyperplasie
a) Einfach
b) Komplex
1.3 Endometrialer Polyp
1.4 Tamoxifen-assoziierte Läsion

**Tabelle 4-1: Klassifikation der Endometriumshyperplasien und verschiedene mögliche Formen der endometrialen Karzinome.**

<b>Mesenchymale Tumoren</b>
<p>2.1 Endometriale Stromatumoren</p> <p>2.1.1 Endometriales Stromasarkom, "low grade"</p> <p>2.1.2 Endometrialer Stromaknoten</p> <p>2.1.3 Undifferenziertes endometriales Stromasarkom</p>
<p>2.2. Tumoren der glatten Muskulatur</p> <p>2.2.1 Leiomyosarkom</p> <p>a) Epitheloide Variante</p> <p>b) Myxoide Variante</p> <p>2.2.2 Glattmuskulärer Tumor mit unbestimmten biologischen Potential</p> <p>2.2.3 Leiomyom, nicht näher spezifiziert</p> <p>2.2.3.1 Histologische Varianten</p> <p>a) Mitotisch aktive Variante</p> <p>b) Zellreiche Variante</p> <p>c) Hämorrhagisch- zellreiche Variante</p> <p>d) Epitheloide Variante</p> <p>e) Myxoide Variante</p> <p>f) Atypische Variante</p> <p>g) Lipoleiomyom-Variante</p> <p>2.2.3.2. Wachstumsmuster- Varianten</p> <p>a) Diffuse Leiomyomatose</p> <p>b) Dissezierende Variante</p> <p>c) Intravenöse Leiomyomatose</p> <p>d) Metastasierendes Leiomyom</p>
<p>2.3 Verschiedene mesenchymale Tumoren</p> <p>2.3.1 Gemischt endometrial-stromale und leiomyomatöse Tumoren</p> <p>2.3.2 Perivaskulärer Epitheloidzelltumor</p> <p>2.3.3 Adenomatoidtumor</p> <p>2.3.4 Andere benigne und maligne mesenchymale Tumoren</p>

**Tabelle 4-2: Auflistung der mesenchymalen Tumoren, wobei aufgrund des Gewebeaufbaus des Uterus die verschiedenen Formen der leiomyomatösen Veränderungen im Vordergrund stehen.**

<b>Gemischte epitheliale und mesenchymale Mischtumoren</b>
3.1 Karzinosarkom ( maligner Müllerscher Mischtumor, metaplastisches Karzinom)
3.2 Adenosarkom
3.3 Karzinofibrom
3.4 Adenofibrom
3.5 Adenomyom
3.5.1 Atypische polyploide Variante

**Tabelle 4-3: Kurzübersicht über die Neubildungen im Uterus, die sowohl eine mesenchymale wie epitheliale Komponente nebeneinander in wechselnden Anteilen aufweisen.**

<b>Weitere Tumoren des Corpus uteri</b>
Gestationelle Trophoblastenerkrankungen
4.1 Neoplasien des Trophoblast <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1.1 Choriokarzinom</li> <li>4.1.2 Plazentations-assoziiertes Trophoblasttumor</li> <li>4.1.3 Epitheloider Trophoblasttumor</li> </ul>
4.2 Schwangerschaftsmolen <ul style="list-style-type: none"> <li>4.2.1 Blasenmole <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Komplette</li> <li>b) Partielle</li> <li>c) Invasive</li> <li>d) Metastasierende</li> </ul> </li> </ul>
4.3 Nicht-neoplastische, nicht-molige Trophoblastenläsionen <ul style="list-style-type: none"> <li>4.3.1 Plazentations-assoziiertes Knoten und Plaque</li> <li>4.3.2 Überschießende Plazentationsstelle</li> </ul>
Verschiedene Tumoren
5.1 Keimstrang-ähnliche Tumoren
5.2 Neuroektodermale Tumoren
5.3 Melanotisches Paraganglion
5.4 Keimzelltumoren
5.5 Andere
Lymphoide und hämatopoetische Tumoren
6.1 Malignes Lymphom
6.2 Leukämie

**Tabelle 4-4: Kurzübersicht über andere Neoplasien des Uterus, die weder den reinen mesenchymalen noch den epithelialen Neubildungen zuzuordnen sind.**

## **4.2 Neoplasien der Uterusmuskulatur**

Unter dem Sammelbegriff der glattmuskulären mesenchymalen Tumoren des Uterus wird eine Vielzahl an Tumoren zusammengefasst, die auf der einen Seite als gutartig gelten, deren andere Vertreter jedoch nicht klar einzustufen sind oder gar als maligne Formen auftreten, so dass es wichtig erscheint, klare Unterscheidungsmerkmale zu finden, um die Dignität festzulegen, was entscheidend für die weitere Therapiestrategie ist.

### **4.2.1 Gewöhnliche Leiomyome**

Leiomyome sind benigne Neoplasien der glatten Muskelzellen und gelten als die häufigsten Tumoren der Gebärmutter und sind in 75% nachuntersuchter Hysterektomieproben nachweisbar [21]. Böcker und Mitarbeiter [13] verweisen 2000 auf Autopsiestudien, nach welchen 10-40% der Frauen, abhängig vom Alter, uterine Leiomyome haben. Sie sind zum Großteil zu über 90% im Corpus uteri lokalisiert, wohingegen der Zervix mit weniger als 8% [13] wesentlich seltener betroffen ist. Leiomyome liegen in 75 % der Fälle multipel in verschiedenen Lokalisationen vor [21]. Der Altersdurchschnitt der erkrankten Frauen liegt zwischen 35 und 45 Jahren, vor allem im reproduktiven Alter, nach der Menopause ist eine Rückbildung der Neoplasien nicht ungewöhnlich.[21]

Man unterscheidet je nach Lokalisation zwischen den submukösen, intramuralen und subserösen Leiomyomen [13,21]. Während die **intramuralen** Leiomyome meist asymptomatisch vorliegen, hängen die **submukösen** Leiomyome im Endometrium zusammen oder liegen ganz in der Nähe und können dieses somit komprimieren, was zu

Druckatrophien des Endometriums führen kann. Es sind ungestielte und gestielte Formen bekannt, letztere können sich bisweilen durch den Muttermund vorwölben. Ebenso können diese Leiomyome eine gestörte Haftung der Plazenta hervorrufen und somit als Ursache für Spontanaborten angesehen werden [13, 21]. **Subseröse** Formen der Leiomyome liegen unmittelbar unter der Serosa. Sie sind mitunter nur durch einen bindegewebigen Stil mit dem Uterus verbunden [13]. Eine Torsion dieser gestielten Formen kann leicht zur akuten hämorrhagischen Infarzierung mit einer Ablösung des Leiomyoms vom Uterus führen. Klinisch in Erscheinung treten die Leiomyome ganz in Zusammenhang mit ihrer Anzahl, ihrer Größe und Lokalisation. Für gewöhnlich zeugen pelvine Beschwerden, Hypermenorrhagien und ein vergrößerter Uterus von dem Vorhandensein eines Leiomyoms. Große Leiomyome können durch ihren Druck auf benachbarte Organe wie Darm und Blase Symptome induzieren. Der Schwangerschaftsverlauf oder die Geburt können verkompliziert werden [13, 21, 97].

Die im Schnittpräparat mit fester, faseriger Schnittfläche vorliegenden Tumoren liegen knotig vor und sind von ihrer Umgebung scharf abgegrenzt, so dass man hier sogar von einer Pseudokapsel sprechen kann [97]. Dieses makroskopische Bild kann als Abgrenzungsmerkmal gegenüber den Leiomyosarkomen herangezogen werden. Letztere wachsen infiltrativ und sind makroskopisch unscharf begrenzt (Fehlen der Pseudokapsel).

Histologisch sind uniforme längliche glatte Muskellzellen zu erkennen, die spindelförmig angeordnet, sich in Bündeln durchflechten und ein eosinophiles Zytoplasma besitzen [21]. Ihre Kerne sind blass angefärbt und zigarrenförmig. Die Tumorzellen werden voneinander durch eine unterschiedliche Anzahl an Kollagenfasern getrennt, deren Menge für gewöhnlich mit zunehmendem Alter steigt. Kollagenes Gewebe kann große Gebiete

des Tumors ausfüllen, in manchen Tumoren werden Tumorzellnester durch Kollagen voneinander abgegrenzt [21, 92].

Leiomyome können sehr gut kapillarisiert sein, mitunter durch große muskulöse Arterien, Arteriolen und Venen. So sind von McCluggage 2007 [69] regelrechte „Angioleiomyome“ beschrieben worden welche sich charakterisieren lassen durch gleichmäßig verteilte arteriolenähnliche Gefäße mit dicken muskulären Gefäßwandungen.

In der Regel sind Leiomyome scharf zum umgebenden Myometrium abgegrenzt, lediglich in kleinen Bereichen kann eine Ausdehnung in das Myometrium beobachtet werden [21, 97].

Innerhalb von Leiomyomen können bisweilen nekrotische Areale beobachtet werden, die vaskulären Infarkten innerhalb dieser gutartigen Tumoren entsprechen [21, 24]. Im Gegensatz zu den Nekrosen innerhalb eines Leiomyosarkoms, welches tatsächliche Tumorzellnekrosen durch schnelles Tumorwachstum aufzeigt [21] (vgl. 4.2.3.).

Hormonelle Veränderungen durch orale Kontrazeptiva und vor allem während der Schwangerschaft können die verschiedenen Veränderungen an den Leiomyomen hervorrufen. [21, 97]

Über die Ätiologie der Leiomyome ist bislang nur wenig bekannt. In ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2005 führen Solomon und Mitarbeiter [97] mehrere Hypothesen zur Pathogenese auf. Als mögliche Ursachen nennen sie Gewebsverletzungen oder ischämische Areale, auf welche das uterine Gewebe mit der Ausbildung von Myomen reagiert, ähnlich der Keloidbildung der Haut nach Verletzungen. Unter Beweis gestellt wurde bereits die Hormonabhängigkeit der Leiomyome, indem Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe nachgewiesen werden konnten [4] - ein Aspekt der vor allem in der Therapie dieser Tumore mehr und mehr an Bedeutung gewinnt. Man weiß mittlerweile, dass

die Myome klonalen Ursprungs sind, also lediglich von einer einzigen Mutterzelle abstammen [41, 64, 82, 85].

*Dignitätsbeurteilung:*

Leiomyome des Uterus weisen eine sehr geringe Entartungsrate auf (<1% der Fälle) [13]. Allerdings gibt es unterschiedliche Formen, die sich in ihrem histopathologischen Erscheinungsmuster unterscheiden und die es unter Berücksichtigung der Häufigkeit der leiomyomatösen Veränderungen zur Diagnosesicherung gerade im Hinblick auf potentielle maligne Entartung zu beachten gilt. Die Dignität hängt auch in diesem Falle ab von Mitoserate und Ausmaß der Zellatypien (siehe auch die folgenden Kapitel).

Die Bestimmung der Mitosezahl erfolgt mikroskopisch durch den Pathologen und wird mit dem 40 X Objektiv in 10 HPF (=High power field) gezählt. Zehn mikroskopische Gesichtsfelder werden hierbei bei vierhundertfacher Vergrößerung gezählt.

#### **4.2.1.1 Zelluläre und zellreiche Leiomyome**

Diese Formen der Leiomyome des Uterus ähneln im groben Erscheinungsbild dem der gewöhnlichen Leiomyome, stellen sich jedoch oft durch eine fleischigere, weiche Oberfläche von gelblicher oder brauner Farbe dar, bisweilen durchsetzt von hämorrhagischen Arealen oder Nekrosen. Ihre Umschreibung ist weniger deutlich als bei gewöhnlichen Formen [21].

Zelluläre Leiomyome sind per definitionem die Leiomyome, welche deutlich zellreicher sind als das normale Myometrium. Die zellreichen Leiomyome kennzeichnen sich durch ein Zellreichtum, welcher sich mit dem eines endometrialen Stromatumors vergleichen lässt und daher leicht mit diesem verwechselt werden kann, wenn er gut umschrieben vorliegt.



Tabelle 4-5 zeigt Unterscheidungskriterien zwischen einem zellreichen Leiomyom und endometrialen Stromatumoren.

	Zellreiche Leiomyome	Endometriale Stromatumoren
<i>Abgrenzung</i>	Meist expansives Wachstum mit gut erkennbarer Abgrenzung gegenüber der Umgebung	Grenzen sind gut umschrieben mit herdartigen, zungenartigen Ausläufern in Einzelfällen (ESK) <sup>1</sup> oder teilweise invasiv (ESS) <sup>2</sup>
<i>Struktur</i>	Büschelartige Struktur	Struktur ist zerspreut und unscharf
<i>Zellen</i>	Meistens spindelartig	Meistens oval bis fusiform
<i>Blutgefäße</i>	Dickwandige Arterien typisch	Meistens dünnwandige Arteriolen vorliegend
<i>Spaltartige Räume</i>	In aller Regel vorhanden	Fehlen oder kommen nur selten vor
<i>CD10</i>	In 40% der Fälle positiv	Typischerweise positiv
<i>Desmin/ h-caldesmon</i>	Typischerweise positiv	Typischerweise negativ

**Tabelle 4-5: Die Tabelle zeigt in einer Modifikation nach Clement [21] differentialdiagnostische Unterscheidungskriterien zwischen zellreichen Leiomyomen und Stromatumoren auf.**

<sup>1</sup> ESK – Endometrialer Stromaknoten

<sup>2</sup> ESS – Endometriales Stromasarkom

#### **4.2.1.2 Bizarre Leiomyome**

Das makroskopische Erscheinungsbild des bizarren Leiomyoms ähnelt ebenfalls dem des gewöhnlichen Leiomyoms, jedoch von eher gelblich bis brauner Farbgebung. Es ist von weicherer Struktur und bisweilen prägen zystische Veränderungen die Neoplasie.

Histologisches Hauptmerkmal liegt in dem Vorhandensein von großen Zellkörpern mit eosinophilem Zytoplasma, deren Zellkerne von bizarrer Struktur und markanter Farbgebung sind und oft verwischt erscheinen und Pseudoeinschlüsse aus Zytoplasma zeigen können, während allerdings andere histologische Muster fehlen, welche auf maligne Entartung hinweisen könnten.

Die Mitoserate ist gering und wird mit 0-7 /10 HPF angegeben [21, 30].

Selten ist zu beobachten, dass Zellen mit bizarren Kernformationen das Endometrium infiltrieren. Das Fehlen von Tumor Zell Nekrose und die geringe Mitoserate unterscheiden das bizarre Leiomyom vom Leiomyosarkom [21].

#### **4.2.1.3 Mitotisch aktive Leiomyome**

Diese Neoplasien gleichen gewöhnlichen oder auch zellulären Leiomyomen mit Mitoseraten zwischen 4 und 20/10 HPF, durchschnittlich zwischen 5-9/10 HPF. Der Zellgehalt kann variieren, wobei Kernatypien fehlen oder aber nur in geringem Maße vorliegen. [9, 21, 78].

Diese Neoplasien liegen häufig submukös und werden pathogenetisch in Verbindung gebracht mit Störungen des Menstruationszyklus, Schwangerschaft oder Hormontherapien [21].

Auch bei dieser Form lassen das Fehlen von echten Tumornekrosen und vermehrten Kernatypien eine Abgrenzung zum Leiomyosarkom zu [21, 97].

#### **4.2.1.4    *Hydropische Leiomyome***

Die Wasseransammlung in Leiomyomen kann als das charakteristische Erscheinungsbild angesehen werden. Dieser Umwandlungsprozess wird häufig nur fokal angetroffen und kann zu zystischen Veränderungen innerhalb des Tumorgewebes führen, kann aber auch bisweilen den Großteil des Tumors einnehmen. Diese hydropische Veränderung findet statt in von Kollagen durchflochtenen Anteilen des Tumorgewebes und fächert diese Bereiche auf. Die glattmuskuläre Komponente ist häufig atrophiert und liegt nur noch in dünnen Strängen vor. Nicht selten sind große Blutgefäße zu finden [21, 22].

Diese hydropischen Veränderungen können fehlinterpretiert werden als myxoide Läsionen, was dann fälschlicherweise zur Diagnose eines myxoiden Leiomyoms führen kann (s. 4.2.2.5.)

#### **4.2.1.5    *Myxoide Leiomyome***

Diese Form des Leiomyoms ist selten und wird mit einer bestehenden Schwangerschaft in Verbindung gebracht. Der Tumor fällt makroskopisch durch eine gelartige Konsistenz auf [21, 22, 24].

Mikroskopisch zeigen sich spindel- und auch sternförmige Tumorzellen, eingebettet in eine im Vordergrund stehende, schwach basophile, alcionophile Grundsubstanz. Nicht alle Bereiche des Leiomyoms weisen das myxoide Stroma im gleichen Ausmaß auf, an den Grenzen zu nichtmyxoiden Bereichen sind die Übergänge fließend [21, 107].

Nicht immer fällt die Abgrenzung zum hydropischen Leiomyom (4.2.2.4) einfach.

Klar abzugrenzen ist das myxoide Leiomyom vom myxoiden Leiomyosarkom. Hinweis auf das Vorliegen des letzteren Tumors sind das Vorhandensein von Tumornekrosen, nachweisbare Atypien sowie eine gesteigerte mitotische Aktivität [21, 127].

#### **4.2.1.6 Lipoleiomyome**

In einigen Leiomyomen ist ein hoher Anteil an charakteristischen Fettzellen nachweisbar, so dass man in diesen Fällen von Lipoleiomyomen spricht. Ihr hoher Lipozytenanteil lässt den stets gut abgegrenzten Tumor gelblich erscheinen. Für gewöhnlich sind keine Atypien nachweisbar, ebenso fehlt eine erhöhte Mitoserate.

Abzugrenzen ist diese Form vom Angiomyolipom [21, 24].

#### **4.2.2 Leiomyosarkome**

Die Ätiologie der Leiomyosarkome als Form der Tumoren der glatten Muskelzellen des Uterus ist nicht geklärt. Sie scheint unabhängig von ethnischer Herkunft, genetischer Prädisposition, Vor- oder Grunderkrankungen oder vorangegangener Strahlentherapie aufzutreten. Auch besteht offenbar kein Zusammenhang mit hormonellen Einflüssen, wie es ja beispielsweise beim Leiomyom der Fall zu sein scheint [48, 50]

Leiomyosarkome repräsentieren nur ca. 2% aller malignen Erkrankungen des Uterus [13] und gehen vorwiegend aus dem Corpus uteri hervor, lediglich 5% haben ihren Ursprung in der Cervix uteri [21]. Noch seltener geht ein Leiomyosarkom aus einem Leiomyom hervor. Die Häufigkeit liegt hier zwischen 0.075% und 0.27%. Betroffen sind vor allem Frauen jenseits des fünfzigsten Lebensjahres [72, 85].

Nicht immer fällt es leicht, diesen Tumor von einer benignen Neoplasie zu unterscheiden, dennoch liefern eine beschleunigte Größenzunahme, Ausdehnung und äußeres Erscheinungsbild erste Hinweise. Makroskopisch präsentiert sich das wesentlich weichere Leiomyosarkom als solitär wachsender Tumor, der nicht oder nur schwer von seiner Umgebung abzugrenzen ist (keine Kapsel!), da er diese fingerartig infiltriert. Es werden Fälle beschrieben, in welchen ein Leiomyosarkom gleichzeitig mit Leiomyomen desselben Uterus vorliegt. In solchen Fällen bildet das Leiomyosarkom in der Regel fast immer die größte nachweisbare Masse aus [21].

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich in Bündeln angeordnete Spindelzellen mit eosinophilem Zytoplasma und ausgeprägter Kernpolymorphie sowie deutlich gesteigerter Mitoserate. Die charakteristischen Kennzeichen für Malignität sind die Hyperzellularität mindestens mittleren Ausmaßes, mässige bis ausgeprägte Kernatypien, eine hohe Mitoserate (über 10/10HPF) und das Vorliegen von Tumornekrosen [21, 24, 50].

*Dignitätsbeurteilung:*

Bei der histologischen Untersuchung dieses Tumors galt es bislang als Standard, vor allem die Mitoseraten zu berücksichtigen. Tumoren der glatten Muskelzellen sind als bösartig einzustufen, wenn bei ihnen mehr als 10 Mitosen pro 10 HPF gezählt werden. Darüber hinaus stützen Kerngrößenschwankungen und das Auftreten von Nekrosen diese Diagnose [21].

Neuere Untersuchungen scheinen aber zu belegen, dass die Mitoserate für eine Dignitätsbeurteilung der Tumoren weniger ausschlaggebend ist, als das Vorhandensein von Nekrosen und zellulären Atypien innerhalb des tumorös veränderten Gewebes, wie es Archarya und Mitarbeiter 2005 [1] in einer aktuellen Veröffentlichung darlegen.

Tumoren ohne nachweisbare Atypien, ohne Koagulationsnekrosen und gegebenenfalls geringen Mitoseraten gelten noch als benigne Leiomyome. Selbst leiomyomatöse Neoplasien mit 20 Mitosen pro 10 HPF , neben denen allerdings weder Atypien noch Nekrosen zu erkennen sind, kann als „benignen mitotisch aktivem Leiomyom“ angesehen werden, früher wurden sie allein auf Grund der Mitoserate zu den Leiomyosarkomen gezählt. [1]. Fehlt Mitoseaktivität, sind aber Nekrosen und/oder Atypien zu beobachten, so gelten sie dennoch immer noch als „atypische“ Leiomyome [1].

Das *myxoid* Leiomyosarkom ist als seltene Sonderform anzusehen [1], welches im Gegensatz zu den oben beschriebenen Charakteristika in einem wenig zellreichen, myxoiden Gewebeaufbau nur geringe Mitosezahlen aufweist und kaum nekrotische Abschnitte beinhaltet, bereits aber in vielen Fällen zum Zeitpunkt der Diagnose allerdings schon metastasiert hat [1, 52], offenbar auf Grund einer gesteigerten Tumorzell dissemination.

Insgesamt gelten die „gewöhnlichen“ Leiomyosarkome als äußerst maligne Tumoren mit schlechten Überlebensraten. Verschiedene Faktoren beeinflussen dabei die Überlebenswahrscheinlichkeit bei dieser Erkrankung, hierzu zählen die Größe des Tumors, die erkennbaren Nekroseareale und die übrigen schon diskutierten Diagnosekriterien, zudem das Stadium der Erkrankung [21]. Die Prognose der myxoiden Leiomyosarkome ist weniger gut vorhersagbar, werden doch Todesfälle erst nach vielen Jahren nach der Erstdiagnose berichtet.

Ist erst die Diagnose eines Leiomyosarkoms sicher gestellt, gilt es, die Prognose abzuschätzen und auf Grund dieser so erhobenen Fakten eine therapeutische Strategie zu entwickeln. Hier ist das Ausbreitungsstadium ausschlaggebend, welches man anhand eines adäquaten klinischen Stagings abschätzen muß. Bei dem Staging der Leiomyosarkome bedient man sich der von der FIGO (Federation

Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) vorgenommenen Einteilung der Karzinome des Corpus uteri, als Richtlinie (Tabelle 4-5).

Durchschnittlich wird die Fünf- Jahres -Überlebensrate mit 20% angegeben [13]. Die meisten Patientinnen sterben an Lungenmetastasen, da Sarkome im Allgemeinen hämatogen metastasieren [13]. Ebenso ist Metastasierung innerhalb des Peritoneums zu beobachten, wie auch Fernmetastasen in Leber, Niere, Knochen und Gehirn, sowohl auf hämatogenem als auch auf lymphogenem Wege. Tumore der Stadien I-II weisen mit 40%-70% einer Fünf-Jahres-Überlebensrate eine günstigere Prognose auf als die Tumoren der Stadien III-IV.

<b>Chirurgische und pathologische (p) Tumorklassifikation</b>		
<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
(p)T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
(p)T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium
(p)T1b	IB	Tumor infiltriert innere Hälfte des Myometriums
(p)T1c	IC	Tumor infiltriert weiter als innere Hälfte des Myometriums
(p)T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
(p)T2a	IIA	lediglich endozervikaler Drüsenbefall
(p)T2b	IIB	Invasion des Stromas der Zervix
(p)T3 und/ oder	III	lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie in (p)T3a,b, (p)N1 und FIGO IIIA;B;C beschrieben
(p)N1 (p)T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung
(p)T3b	IIIB	Vaginalbefall (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen)
(p)N0		keine Lymphknoten nachweisbar
(p)N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
(p)T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Darmschleimhaut Anm.: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren
M	IVB	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in Leistenlymphknoten und/oder anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen)

**Tabelle 4-6: Die FIGO-Stadien des Leiomyosarkoms tabellarisch dargestellt in Anlehnung und Orientierung an die Ausbreitungsstadien des Adenokarzinoms des Uterus**



### **4.2.3 Glattmuskuläre Tumoren mit unsicherem biologischen Potential**

All diejenigen Tumoren der Muskulatur des Corpus uteri, welche sich anhand ihres histologischen Erscheinungsbildes nicht eindeutig als gut- oder bösartig einstufen lassen, werden der Gruppe der *Glattmuskulären Tumoren/Neoplasien mit unsicherem Potential* zugeordnet. Zu dieser Gruppe zählen eine Anzahl vielgestaltiger Neoplasien mit so heterogenen morphologischen Merkmalen, dass keine eindeutige Vorhersage ihres klinischen Verlaufes gefällt werden kann.

Clement und Mitarbeiter [21, 24] ordnen diejenigen Neoplasien der glatten Muskulatur in diese Gruppe ein, welche als einziges malignitätsverdächtiges mikroskopisches Charakteristikum das Vorhandensein von Tumornekrosen zeigen. Tumoren, deren Art von Nekrosen nicht eindeutig eingestuft werden kann und dazu entweder diffuse Zellatypien oder aber eine erhöhte Mitoserate von  $>10/10$  HPF sind ebenfalls mit einem nicht abschätzbaren biologischen Potential einzustufen. Schließlich sind es noch diejenigen Neoplasien, deren einziges markantes Erscheinungsbild eine über 15 Mitoseraten/10 HPF gesteigertes Wachstum vorweisen, welche zu dieser Gruppe zuzuordnen sind.

Leiomyomatöse Tumoren mit mäßigen bis markanten Zellatypien und erhöhten Mitoseraten (5-9/10HPF), die von manchen Autoren als Leiomyosarkome eingestuft werden, sind nach Bell und Mitarbeitern (1994), sofern sie keine Tumorzellnekrose aufweisen, als „atypische Leiomyome mit geringem Rezidivrisiko einzustufen [9].

## **4.2.4 Glattmuskuläre Tumoren mit ungewöhnlichen Wachstumsmustern und unsicherem biologischen Potential**

### **4.2.4.1 *Diffuse Leiomyomatose des Uterus***

Diese Form der glattmuskulären Neoplasien kennzeichnet sich durch eine symmetrische Vergrößerung des Uterus mit unzähligen, ineinanderfließenden leiomyomatösen knotigen Strukturen des Myometriums [21, 22, 24]. Diese mikroskopisch erkennbaren Abschnitte bestehen aus histologisch benigne erscheinenden Zellen, welche, mitotisch inaktiv vorliegend, keine Anzeichen von Atypien aufweisen [21, 111]. Bei der diffusen Leiomyomatose fallen viele gleichzeitig vorkommende Leiomyome auf, die nicht nur zu einer markanten Größenzunahme des Uterus führen, sondern nach und nach das normale Uterusparenchym vollständig ersetzen können [111].

### **4.2.4.2 *Benignes Metastasierendes Leiomyom***

Eine weitere seltene Sonderform der glattmuskulären Uterustumoren stellt das „benigne metastasierende Leiomyom“ dar. Der Begriff ist ein Paradoxon, legt aber damit die Problematik dieser Entität offen: es handelt sich um einen histologisch eindeutig gutartigen Tumor, der allerdings ein malignes Wachstumsverhalten zeigt, und zwar in Form von metastatischen Absiedlungen vor allem im Bereich der Lunge, aber auch der lokoregionalen Lymphknoten und des Abdomens.

Mikroskopisch präsentiert sich das benigne metastasierende Leiomyom wie ein gewöhnliches Leiomyom durch benigne erscheinende, gut differenzierte Muskelzellen mit fehlenden Mitosefiguren oder Anaplasien. Innerhalb der Lungen zeigt das metastatische Infiltrat häufig Einschlüsse bronchoalveolären Epithels [21].

Betroffen sind vorwiegend Frauen mittleren Alters, die sich zuvor einer Hysterktomie aufgrund von „gewöhnlichen“ Leiomyomen des

Uterus unterzogen hatten. Nach einer Studie von Kayser und Mitarbeitern aus dem Jahr 2000 liegt zwischen vorangegangener Hysterektomie und der Diagnose eines benignen metastasierenden Leiomyoms ein durchschnittliches Zeitintervall von 14,9 Jahren [49]. In den meisten Fällen ist eine Metastasierung in die Lungen zu beobachten, allerdings werden auch Fälle mit extrapulmonaler Ausdehnung berichtet. In der Regel zeigt der Tumor ein sehr langsames Wachstumsmuster, kann aber dennoch durch respiratorisches oder kardiales Versagen zum Tode führen. Die Diagnose eines benignen metastasierenden Leiomyoms kann nur nach ausdrücklichem Ausschluß eines uterinen oder extrauterinen Leiomyosarkoms gestellt werden [21].

#### **4.2.4.3    *Leiomyome mit Gefäßinvasion***

Diese Gruppe fasst gewöhnliche Leiomyome oder ihre Varianten zusammen, die in ihrer Umgebung mikroskopisch erkennbares intravaskuläres Wachstumsverhalten zeigen.

Es liegen nur wenige Fallberichte über diese Unterform vor, werden sie doch oft als benigne metastasierende Leiomyome eingestuft, da sie gelegentlich zusammen mit nachweisbaren glattmuskulären Knötchen in den Lungen auftreten. In manchen Fällen können sie aber auch als frühe Stadien einer intravenösen Leiomyomatose (Kap. 5.1) angesehen werden [15, 21].

Die Tabellen 4.7 bis 4.9. liefern synoptisch in einer Modifizierung die von Kempson und Hendrickson im Jahre 1988 entwickelte Übersicht [50] über mikromorphologische Unterscheidungskriterien der verschiedenen mesenchymalen Tumoren des Uterus.

<b>Mikromorphologische Unterscheidungsmerkmale der Tumoren der glatten Muskulatur des Uterus</b>
<b><i>Leiomyom</i></b>
<p><u>Morphologie:</u> Zellen sind bündelartig angeordnet mit langezogenen an den Enden abgeplatteten Kernen und einem spindelzelligem Zytoplasmaleib. Sie liegen gut umschrieben vor aber bisweilen mit unregelmäßigen und unscharf begrenzten Wachstumsmustern.</p> <p><u>Mitoseraten:</u> Weniger als 2 Mitosen/ 10 HPF liegen vor, unbeachtet von Kernvergrößerungen oder Pleomorphismus Weniger als 5 Mitosen/ 10 HPF liegen vor, während die Neoplasie sich zellreich darstellt, allerdings ohne Pleomorphien oder signifikante Atypien.</p>
<b><i>Leiomyom mit erhöhter Mitoserate</i></b>
<p><u>Morphologie:</u> Es kommen etwas unregelmäßig geformte Spindelzellen vor; es handelt sich um eine gut differenzierte Neoplasie der glatten Muskulatur <b>ohne</b> Tumorzellnekrosen, fehlenden Kernatypien oder Anaplasien. Annormale Mitosemuster oder „giant-cells“ fehlen.</p> <p><u>Mitoseraten:</u> 5-15 Mitosen/10 HPF</p>
<b><i>Zellreiches Leiomyom</i></b>
<p><u>Morphologie:</u> Das zellreiche Leiomyom enthält mehr Zellen pro Einheit als das umgebende Myometrium</p> <p><u>Mitoseraten:</u> siehe Leiomyom</p>
<b><i>Epitheloides Leiomyom</i></b>
<p><u>Morphologie:</u> Runde epithelähnliche Zellen liegen in Stapeln und/oder Ketten angeordnet und können in ein Gebiet glatter Muskulatur hineinragen Leiomyoblastom : Aufhellung um die Kerne herum</p> <p><u>Mitoseraten:</u> Bei dem epitheloiden Leiomyom zählt man bei beschriebenem Erscheinungsbild &lt;2 Mitosen/ 10 HPF.</p>
<b><i>Lipoleiomyom</i></b>
<p><u>Morphologie:</u> Es handelt sich hierbei um ein Leiomyom mit einer unterschiedlichen Anzahl an Fettzellen.</p> <p><u>Mitoseraten:</u> siehe Leiomyom</p>
<b><i>Bizzares Leiomyom</i></b>
<p><u>Morphologie:</u> Es liegt eine leiomyomatöse Struktur mit bizarren Kernen vor. Kennzeichen sind eine diffuse, hochgradige Atypie bei fehlenden Koagulationsnekrosen.</p> <p><u>Mitoseraten:</u> &lt;10 Mitosen/ 10 HPF</p>

**Tabelle 4-7: Aufgeführt sind die Subtypen des Leiomyoms des Corpus uteri und deren Unterscheidungskriterien**

<p><b><i>Leiomyomatöse Neoplasien mit schwer abschätzbarem biologischen Potential</i></b></p> <p><i>Diese Gruppe beinhaltet Neoplasien folgender</i></p> <p><u>Morphologie:</u>                  Es liegen entweder Zellatypien bei 2-5 Mitosen/ 10 HPF vor                  Eine andere Form besitzt ein paucizelluläres                  Erscheinungsbild mit fehlenden Zellatypien und einer                  fehlenden Pleomorphie bei einer Mitoserate von                  &gt;15 Mitosen/ 10 HPF</p> <p>Es handelt sich um Tumoren der glatten Muskulatur mit weniger Merkmalen                  als oben genannt allerdings mit annormalen Mitosraten und nachweisbaren                  Tumorzellnekrosen.</p>
<p><b><i>Benignes Metastasierendes Leiomyom</i></b></p> <p><u>Morphologie:</u>                  Es handelt sich um ein Leiomyom des Uterus ohne Zell- und Kernatypien                  oder Tumornekrosen. Die mitotische Aktivität ist nicht gesteigert. Aber                  metachrome metastatische Manifestation vor allem in der Lunge ist zu                  beobachten.                  Der uterine Tumor sowie seine extrauterine Manifestation bestehen aus glatten gut                  differenzierten Muskelzellen.                  Gleichzeitig gibt es keinen Hinweis auf ein anderes Tumorleiden als mögliche Quelle der                  extrauterinen Manifestation.</p> <p><u>Mitoseraten:</u>                  &lt;5 Mitosen/ 10 HPF in den Metastasen und im uterinen Tumorgewebe</p>
<p><b><i>Intravenöse Leiomyomatose</i></b></p> <p><u>Morphologie:</u>                  Es liegt eine schon makroskopisch sichtbare Manifestation glatter Muskulatur vor, die sich                  innerhalb von Gefäßen erstreckt. Gleichsam kommt es zur mikroskopischen                  Ausdehnung von glatten Muskelzellen in Gefäßräume auch außerhalb eines                  Leiomyoms.</p> <p><u>Mitoseraten:</u>                  IVL 2 Mitosen/ 10 HPF</p>

**Tabelle 4-8: Die Gruppe leiomyomatöser Tumoren des Corpus uteri mit schwer abschätzbarem biologischen Potential und deren mikromorphologische Unterscheidungskriterien in einer Übersicht dargestellt.**

<p><b><i>Leiomyosarkom mit Gefäßbeteiligung &gt; 5 Mitosen/ 10 HPF</i></b></p> <p><u>Morphologie:</u>                  Es sind viele kleine ( &lt; 2 cm ) Knötchen glatter Muskelzellen nachweisbar, die meist in perlschnurartiger Anordnung vorliegen.                  Auch liegen viele deziduale Zellen zu erkennen.</p> <p><u>Mitoseraten:</u>                  &lt;5 Mitosen/10 HPF                  UMP<sup>3</sup> 5-9 Mitosen/ 10 HPF</p>
<p><b><i>Leiomyosarkom</i></b></p> <p><u>Morphologie:</u>                  Erkennbar sind generalisiert elongierte Zellen aller Formen und Größen, welche für gewöhnlich anaplastisch und von bizarrer Gestalt sind.                  Das Substanz ist fast immer hyperzellulär, in der Regel liegen Tumorzellnekrosen und anormale Mitoseraten vor.                  Infiltrierende Anteile sind hierbei häufig zu beobachten, ebenso ist eine Gefäßinvasion möglich.</p> <p><u>Mitoseraten:</u>                  &gt; 10 Mitosen/10 HPF bei zellulären Neoplasien                  &gt; 5 Mitosen/ 10 HPF für Tumore mit Anaplasien, Pleomorphien, Riesenzellen epitheloide Erscheinungsmuster</p>

**Tabelle 4-9: Die malignen Formen der leiomyogenen Neubildungen entsprechend ihrer wichtigsten Unterscheidungskriterien aufgeführt.**

<sup>3</sup> UMP – unbestimmtes malignes Potential

## 5 Diskussion

### ***5.1 Die Intravenöse Leiomyomatose als Sonderfall der leiomyomatösen Neubildungen im Uterus***

Erstmalig im Jahre 1896 beschreibt Birch-Hirschfeld [12, 98] das Krankheitsbild der Intravenösen Leiomyomatose als einen ungewöhnlichen uterinen Tumor, der gekennzeichnet ist durch das Wachstum morphologisch gutartiger glatter Muskelzellen intra-oder auch extramural der Venen oder Lymphgefäße und zusätzlich von Leiomyomen des Myometriums begleitet werden kann [12, 37, 56, 61, 66, 68]. Im Jahre 1975 etablierten Norris und Parmley das Krankheitsbild endgültig als Intravenöse Leiomyomatose [51,77]. Mittlerweile sind Fälle bekannt, die sich intravenös bis in das rechte Herz ausdehnen, ebenso ist eine pulmonale Manifestation möglich [19, 21, 68, 99, 104].

Seit 1959 Marshall und Morris die IVL beschrieben [67] sind kaum mehr als einhundert Fälle in der englischsprachigen Literatur bekannt geworden, wobei hier die Angaben jedoch von Autor zu Autor schwanken.

Das Krankheitsbild der IVL wurde beschrieben als eine ausschließlich bei Frauen vor der Menopause [28, 42, 77] auftretende Neoplasie, die für gewöhnlich im Uterus ihren Ursprung findet, deren im mikroskopischen Bild nachweisbare glatte Muskelzellen die Grenzen eines gewöhnlichen Leiomyoms überschreiten und die uterinen und pelvinen Venen einbezieht [61]. Nicht selten ist der IVL eine Hysterektomie aufgrund uteriner Leiomyome sogar mehrere Jahre zuvor vorangegangen.

In der Weltliteratur gibt es nur wenige verschiedene Übersichtsarbeiten welche sich meist mit der Histopathologie

auseinandersetzen, wohingegen Einzelfallbeschreibungen überwiegen [93].

In einem Rückblick über die berichteten Fälle bis zum Jahre 1975 berichten Norris und Parmley über eine betroffene Altersspanne von 36 bis 70 Jahren, wobei sie das Durchschnittsalter der Patientinnen bei 45 Jahren einordnen [77]. Eine Literaturrecherche über den Zeitraum von 1975-2008 (Tabelle 5-1) liefert insgesamt 84 Fälle der intravenösen Leiomyomatose *ohne* Herzbeteiligung, eine Altersspanne von 21 bis 76 Jahren einschließlich. Das Durchschnittsalter der Patientinnen kann mit 44,8 Jahren errechnet werden. Die Daten basieren auf fünf großen Fallstudien [23, 53, 73, 76, 77] sowie ermittelten Einzelfallberichten [2, 5, 27, 29, 33, 34, 39, 42, 43, 63, 75, 91].

Die klinische Manifestation gleicht für gewöhnlich der Beschwerdesymptomatik gewöhnlicher Leiomyome. Unterschiedliche Symptome sind zu benennen, die sich bei den einzelnen Patientinnen widerspiegeln und für die Diagnosesicherung nicht von geringem Interesse sind. Bei einem Großteil der aus den Literaturdaten ermittelten Fälle gingen Menorrhagien (44%) mit der Erkrankung einher, des Weiteren sind Bauch- und Unterbauchschmerzen als zweithäufigste klinische Symptomatik zu erwähnen (26,64% der analysierten Fälle). Deutlich weniger zutage treten Symptome wie Inkontinenz, Druckempfindungen, Postmenstruale Blutungen (PMB) und erkennbarer Uterusprolaps oder Uterusvergrößerung (Tabelle 5-1).

Die Symptome gleichen also denjenigen gewöhnlicher uteriner Leiomyome. Interessant erscheint, dass bei 6,6% der Patientinnen keine klinischen Symptome vorlagen. Ein geringer Anteil der Fälle zeigte eine Ausdehnung über den Uterus hinaus, welche sich meist auf die Gefäßstrukturen des Ligamentum latum beschränkten.



In seltenen Fällen kann sich der intravaskuläre Tumor über die Vena cava inferior bis hin zum rechten Herzen ausbreiten und zu entsprechender Beschwerdesymptomatik führen.

<b>Fallzahl gesamt</b>	84	(21- 76)
<b>Durchschnittsalter in Jahren</b>	44,8	
<b>Leitsymptome</b>		
Postmenstruale Blutung	4	5,30%
Druckempfinden	9	12,00%
Bauchschmerzen	20	26,64%
Menorrhagien	33	44,00%
Uterusprolaps	2	2,60%
Uterine Masse	9	12%
Inkontinenz	2	2,60%
Uterus vergrößert	2	2,60%
asymptomatisch	5	6,60%
andere	3	4,00%
Keine Angabe	8	11%
<b>Ausdehnung</b>		
extrauterin	40	53,33%
nicht extrauterin	34	45,33%
Keine Angabe	1	1,33%

**Tabelle 5-1: Übersicht mitgeteilter Fälle der IVL ohne Herzbeteiligung von 1975 – 2008**

In äußerst seltenen Fällen wurde die IVL in Zusammenhang mit Schwangerschaft erwähnt. Hui beschreibt 1988 den seines Wissens nach dritten Fall der intravenösen Leiomyomatose bei gleichzeitiger Schwangerschaft [43], nachdem Miller [70] und Norris [77] zuvor von jeweils einem Fall berichtet hatten. Ling [61] liefert einen weiteren Fall der IVL während der Schwangerschaft mit Ausbreitung bis hin zum Herzen. Das seltene Auftreten bei Schwangerschaft mag in der Tatsache begründet liegen, dass die IVL zum größten Teil bei Patientinnen jenseits der vierzigsten Lebensdekade auftritt, vermehrt außerdem nach vorangegangener Hysterektomie.

### **5.1.1 Morphologie und differentialdiagnostische Überlegungen**

#### *Makromorphologie*

Bei makroskopischer Begutachtung des Tumors imponiert eine gräulich-weiße, knotige bis gummiartige Masse von derber Konsistenz, die gut vom Myometrium abzugrenzen ist, von welcher aber ausgeprägte fingerförmige Auskragungen in die Gefäßlumina der Venen des Myometriums und Parametriums ausgehen [21]. Dieses Erscheinungsbild prägte den Ausdruck "Spaghetti tumor" [38].

#### *Mikromorphologie*

Das histologische Bild lässt propfenartige Ausläufer histologisch benigner glatter Muskelzellen erkennen, welche die Venen des Myometriums ausfüllen. In der Regel gleicht das Gesamterscheinungsbild einem gewöhnlichen Leiomyom, kann allerdings stark variieren, selbst innerhalb des gleichen Tumors, da die intravaskulären Anteile auch einer der beschriebenen Leiomyomvarianten (vgl. Kap. 4.2) gleichen können. So existieren

Zellvarianten entsprechend dem typischen Bild der myxoiden oder epitheloiden Leiomyomen, oder aber auch der Lipoleiomyome.

Zahlreiche dickwandige Blutgefäße prägen die Struktur und können so prominent sein, dass das Wachstum innerhalb der Gefäße einer Angiofibrose ähnelt [21, 23, 24].

Typische Formen der intravaskulären Tumorabschnitte, welche seine glattmuskuläre Natur verschleiern können, allerdings die Diagnose unterstützen, sind eine zerklüftete oder läppechenartige Struktur, ausgedehnte hydropische Veränderungen, hyaline Strukturen und vielzählige Blutgefäße [22, 23].

Allen Zellen gemeinsam ist das Fehlen von Mitosefiguren, Kernatypien oder Tumorzellnekrose [23, 38].

Extravaskuläre Leiomyome, die die IVL typischerweise begleiten, sind mikroskopisch häufig weniger gut definiert. Sie zeigen häufiger hydropische Veränderungen als gewöhnliche Leiomyome [21, 23].

#### *Differentialdiagnostische Problematik*

*Gewöhnliche Leiomyome* sind im mikroskopischen Bild häufig von schlitzförmigen Arealen umgeben, zum Teil aufgrund von artifizieller fixierungsbedingter Retraktion oder durch komprimierte Gefäßlumina, in die der Tumor nicht vorgedrungen ist, sondern diese durch sein expansives Wachstum nur abgedrängt hat [21, 23].

*Hydropische Leiomyome* (vgl. Kap. 4.2.2.4). Clement und Mitarbeiter [19] schildern im Jahre 1992 die Schwierigkeit, gewöhnliche Leiomyome mit „hydropischen Veränderungen“ und die IVL auseinander zu halten.

Diese Problematik ist darin zu sehen, dass durch die ödematösen Anteile um Tumorknötchen herum intravaskuläres Wachstum vorgetäuscht wird und somit fälschlicherweise die Diagnose einer IVL gestellt werden konnte. Gleichzeitig kann durch einen ausgeprägten Zellhydrop die gesamte ursprüngliche Architektur des Leiomyoms so verzerrt sein, dass die glattmuskuläre Natur kaum noch erkennbar

ist. Im Falle einer intensiven hydropischen Veränderung oder läppchenartigen Struktur kann sogar ganz der Charakter der glatten Muskelzellen, aus denen die IVL zusammengesetzt ist, verloren gehen und den intravaskulären Tumor maskieren [19]. Dieses Erscheinungsbild der intravenösen Leiomyomatose ist in Bezug auf unsere Patientin interessant, insofern, als dass im Schnittpräparat eben auch solche ödematöse Veränderungen nachweisbar waren.

*Leiomyome mit Gefäßinvasion* (vgl. Kap. 4.2.5.3) mit ihren mikroskopisch erkennbaren Gefäßbeteiligungen sind ebenso differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen, obgleich eine eindeutige Abgrenzung schwierig und die Übergänge fließend sind.

In jüngster Zeit stellten Bilyeu und Mitarbeiter (2006) [11] einen Fall von *intravenöser Lipoleiomyomatose (LPL)* vor, welche einen äußerst seltenen Untertypen der intravenösen Leiomyomatose darstellt. Bisher nur vier berichtete Fälle in der Literatur heben die große Seltenheit dieses Krankheitsbildes hervor. Bei der LPL zeigt sich im mikroskopischen Schnittbild neben der für die IVL typische Grundstruktur aus glatten Muskelzellen ein hoher Anteil an Fettzellen.

Das *Endometriale Stromasarkom (ESS)* zeichnet sich wie die intravenöse Leiomyomatose durch intravaskuläres Wachstum aus, infiltriert aber im Gegensatz zur IVL das Endometrium und durchwandert die glatten Muskelsrukturen. Im Gegensatz zur IVL entwickeln sich Tumormassen makroskopisch von weicher Konsistenz und hellgelber Farbe [21]. In manchen Fällen ist ein Gefäßeinbruch nur schwer zu erkennen. Das ESS stellt sich für gewöhnlich als ein zellreicher Tumor dar, welcher aus ovalen bis spindelzellförmigen Zellen des endometrialen Stromas besteht und unregelmäßig in das Myometrium hineinwächst, gleichzeitig Lymph- und Blutgefäße miteinbezieht.

Erhöhte Zellzahlen, bizarr in Erscheinung tretende Zellformen, Pleomorphismus der Zellen, epitheloide Differenzierung, myxoide Veränderungen und nachweisbare Riesenzellen lassen eher auf ein Leiomyosarkom schließen [50]. Ist das umgebende Myometrium mitbetroffen, so sollte typischerweise von einem Sarkom ausgegangen werden, obschon die Mitbeteiligung des Myometriums bei einem leiomyomatösen Tumor des Uterus nicht zwingend für eine maligne Entartung sprechen muss [50]. Gerade in Bezug auf intravaskuläres Wachstum ist zu beachten, dass auch Sarkome sich innerhalb von Gefäßen ausbreiten können und eine Verwechslung mit der IVL möglich machen.

Das Vorhandensein und vor allem die Bedeutung von gut differenzierten glattmuskelzelligen Anteilen in Präparaten eines endometrialen Stromasarkoms wurde von Whitlatch und Mitarbeitern 1987 zur Diskussion gestellt [113]. Auf der einen Seite scheint dieses Phänomen auf die Heterogenität von Tumoren im Allgemeinen hinzuweisen, auf der anderen Seite lässt sich womöglich eine spezielle Verwandtschaftsbeziehung zwischen endometrialen Stroma, sei es nun normal oder pathologisch, feststellen [37, 104, 113]. Sie schlussfolgern, es gebe eine gewisse Beziehung zwischen dem Vorkommen glatter Muskelzellen und dem Tumorwachstum, im Gegensatz zu der lange bestehenden These, leiomyomatöse Veränderungen im ESS seien eine Kuriosität ohne weitere klinische Bewandtnis [113]. Bei der schwierigen Unterscheidung zwischen IVL und ESS können die Marker CD10 und h-Caldesmon hilfreich sein [58], wie es Kutay und Mitarbeiter 2005 beschrieben.

### 5.1.2 Ätiologie und Histogenese

Bei der intravenösen Leiomyomatose handelt es sich um einen seltenen neoplastischen Prozess, dessen Pathogenese nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen ist. Es wurden verschiedene Hypothesen zur Entstehung des intravenösen Leiomyoms aufgestellt. Bereits 1903 stellte Knauer die Theorie auf, das IVL hätte seinen Ursprung in der glatten Muskulatur der Venenwände [54]. Eine andere Ansicht zur Entstehung dieses Tumors vertritt Sitzenfry [96] im Jahre 1911. Hiernach entstehe das intravenöse Leiomyom durch Einwachsen uteriner Leiomyome in das venöse System [61, 77] wobei der genaue Mechanismus allerdings noch nicht beschrieben wurde. Norris und Parmley stellten 1975 in ihrer Studie dar, dass beide aufgestellten Theorien ihre Berechtigung haben [77]. Sie liefern 14 Fallbeispiele, von denen sieben für einen möglichen vasalen Ursprung des IVL sprechen: entweder war das Wachstum vollständig intravasal, oder aber fast der gesamte Tumor befand sich innerhalb der Gefäße. Die andere Theorie wird dadurch gestützt, dass in vier von ihnen beschriebenen Fällen der Großteil des Tumors sich ausserhalb von Gefäßen befand [77].

Eine weitere Vorstellung zur Pathogenese wird nach neuen Untersuchungen von Nishida und Mitarbeitern [75] im Jahre 2003 geliefert. Sie sehen einen möglichen Ursprung im Gefäßendothel selbst, mit der Begründung, dass sowohl der weibliche Genitaltrakt, wie auch das Gefäßendothel aus dem fetalen Mesoderm entstanden sind. Diese Sichtweise liefert eine Erklärung für die weit entfernte Ausbreitung im Körper bis hin zum Herzen oder gar die Lungen [75]. Mei-Jou Chen und Mitarbeiter [20] verglichen im Jahre 2005 in einer neuen Studie das Gefäßwachstum und das invasive Verhalten einer intravenösen Leiomyomatose uterinen Ursprungs mit uterinen Leiomyomen und fanden bei einer Gegenüberstellung von

Wachstumsfaktoren und Zytokinen eine deutlich gesteigerte Expression dieser Faktoren vorzugsweise bei der IVL im Gegensatz zu den uterinen Leiomyomen. Eben diese Faktoren sehe man auch im Gewebe des normalen Myometriums. So kann gefolgert werden, dass die IVL aus denselben Vorläuferzellen entstehen wie das Myometrium, was die Hypothese, dass die IVL aus uterinem myometrialem Gewebe entsteht, unterstützt [20].

Andere Studien bringen erhöhte Östrogen- und Progesteronspiegel mit dem Wachstum intravenöser Leiomyomatose in Verbindung [29, 57, 71]. Hier wird angeführt, dass das Tumorwachstum auf eine anti-Hormonbehandlung in Form von Antiöstrogenen anzusprechen scheint [86].

Untersuchungen liefern Anzeichen dafür, dass pluripotente Zellen der Intima das Wachstum glatter Muskelzellen beeinflussen [77, 103]. In dem von Kokawa und Mitarbeitern [56] dargestellten Fall aus dem Jahre 2002 war der Serum-Estradiolspiegel mit 208,8 pg/ml stark erhöht, das Gewebe des operativ entfernten intravenösen Leiomyoms zeigte einen zehnfach gesteigerten Gehalt an Östrogenrezeptoren gegenüber dem Gewebe des Myometriums. Nach vollständiger Resektion des Tumors sank dieser erhöhte Spiegel rasch wieder auf Normalwerte ab [51].

Cytogenetische Untersuchungen zeigen, dass sowohl bei uterinen wie auch bei der IVL eine Translokation zwischen den Chromosomen 12 und 14 besteht [26].

Andrade und Mitarbeiter [5] konnten 1998 herausarbeiten, dass weder ein Zusammenhang mit ethnischer Herkunft noch der Fruchtbarkeit der betroffenen Patientinnen besteht.

Die Analyse der Literatur hinsichtlich der Pathogenese der Intravenösen Leiomyomatose zeigt also deutlich, dass bis dato hierzu keine einheitliche Vorstellung existiert.

### **5.1.3 Diagnose**

Ebenso selten wie die intravenöse Leiomyomatose auftritt, gestaltet sich die sichere Diagnosestellung als recht schwierig. Nicht nur ihre Seltenheit, sondern auch das gleichzeitige Vorliegen uteriner Leiomyome erschwert die sichere Erkennung erheblich. Norris und Parmley unterstreichen bereits 1975 die Wichtigkeit zu unterscheiden zwischen dem intravenösen Leiomyom und einem uterinen Leiomyom mit Einbruch in die Gefäße und beschreiben es als „histologisch benignen Tumor der glatten Muskulatur mit multiplen Vorwölbungen in die Gefäße“ [77].

Inaba und Mitarbeiter [44] behandeln 2006 diesen Aspekt in ihrem Aufsatz „The Diagnosis of IVL in an early stage is difficult“ und legen dar, dass eine intravenöse Leiomyomatose in ihren Anfangsstadien kaum von dem typischen Bild eines gewöhnlichen Leiomyoms und dessen klinischer Beschwerdesymptomatik unterschieden werden kann und in wieweit herangezogene unterstützende diagnostische Maßnahmen zu diesem Zeitpunkt versagen. Sie halten fest, solange der intravaskuläre Tumor der intravenösen Leiomyomatose die Gefäßwand nicht erreicht hat, ist die Diagnose nicht sicher zu stellen.

Bei der Erstuntersuchung ist es häufig nicht möglich, den intravaskulären Charakter eines Tumors zu erkennen, solange es noch zu keiner extrauterinen Ausdehnung gekommen ist. Diesbezüglich heben Lösch und Mitarbeiter (1995) hervor, dass unzureichende Einstufung eines Tumors des weiblichen Genitaltraktes einen der Hauptgründe für das Nichterkennen einer IVL darstellt. In solchen Fällen tritt die intravenöse Leiomyomatose



erst zum Vorschein, ist es zur fortgeschrittenen extrauterinen Manifestation gekommen, oder aber zum Rezidiv eines untertherapierten fehleingestuften Leiomyoms [63].

Gerade in der heutigen Zeit steht ein großes Spektrum an diagnostischen Verfahren zur Verfügung, trotz derer es nicht immer möglich ist, direkt im Vorfeld eine sichere Diagnose zu fällen.

Beschwerden und klinische Symptomatik der Patientinnen ähneln sich bei der Mehrzahl der gynäkologischen Tumorerkrankungen, so dass auf ihrer Basis kein diagnostischer Wert gezogen werden kann. Es stellt sich deutlich dar, dass eine endgültige Diagnosestellung beziehungsweise eine Bestätigung einer auf Basis aller herangezogenen diagnostischen Maßnahmen gefällte Verdachtsdiagnose nur durch Schnellschnittuntersuchung während der Operation oder durch die mikroskopische Untersuchung des entnommenen Substrates postoperationem gefällt werden kann.

Schumacher und Mitarbeiter führen im Jahre 1995 auf, dass bei keinem der bis dato einhundert beschriebenen Fälle die endgültige Diagnose prae-operationem gefällt werden konnte [93]. Ebenso heben Andrade und Mitarbeiter 1998 hervor, wie auch in der Literaturübersicht erkennbar, die Diagnose einer intravenösen Leiomyomatose in vielen Fällen erst viele Jahre nach vorangegangener Hysterektomie gestellt wurde, nachdem es zum „Tumorrezidiv“ gekommen war [5]. Sie berichten von drei Fällen, bei denen nur in einem eine intravaskuläre Komponente des Tumors durch den Operateur aufgedeckt wurde, die beiden anderen Fälle konnten erst nach mikroskopischer Analyse korrekt eingestuft werden [5].

Bei den meisten der untersuchten Fallberichte kam es nach körperlicher Untersuchung und Ultraschallverfahren, bei denen raumfordernde Prozesse im Bereich des Unterbauches erkannt worden waren, zur Indikation der chirurgischen Intervention. Wurden einige Patientinnen aufgrund gynäkologischer Beschwerden

vorstellig, so wurden ebenso tumoröse Veränderungen im Rahmen einer gynäkologischen Routineuntersuchung bei vollständiger Beschwerdefreiheit der Betroffenen aufgedeckt (vgl. Tabelle 5-1).

Wie Lösch und Mitarbeiter (1995) unterstreichen, wird die IVL häufig unterdiagnostiziert und bei Untersuchungen häufig nicht oder fehlerkannt [63].

Einige Autoren berichten neben der manuellen Untersuchung von diagnostischen Verfahren, die im Vorfeld durchgeführt wurden, um Art und Ausmaß der Neoplasie fest- und darzustellen.

Ultraschall gilt als bewährte Maßnahme, Ort und Ausdehnung der Neoplasie auszumachen [8]. Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind der Goldstandard der bildgebenden Verfahren, mit denen es möglich ist, Ausdehnungsbereiche von Tumoren sowie spezielle Charakteristika hervorzuheben, auch derjenigen, die sich der gängigen klinischen Voruntersuchung entziehen.

Allerdings sind ihrem Einsatz auch Grenzen gesetzt, wie Inaba und seine Mitarbeiter 2006 aufführen. Ist im Magnetresonanzbild die Diagnose einer IVL relativ einfach zu treffen, sobald eine Verbindung der intravaskulären Tumormasse und dem Uterus auszumachen ist, so ist die Darstellung im frühen Stadium nicht feststellbar und unter diesem Gesichtspunkt der Einsatz der Magnetresonanztomographie ohne diagnostischen Wert [44].

Ueda und Mitarbeiter [111] liefern 1999 bezüglich des Einsatzes der Magnetresonanztomographie bei der Differentialdiagnose von leiomyomatösen Veränderungen des Uterus. Uterine Leiomyome liefern charakteristische Erscheinungsmuster, wodurch sie sich leicht identifizieren lassen. Dennoch stellen die Autoren die Schwierigkeit dar, die bei den einzelnen Untertypen auftretenden Erscheinungsbilder auseinanderzuhalten. Sie unterteilen diese unterschiedlichen Muster in drei Gruppen. Tumoren mit allgemeiner Degeneration und anderen histopathologischen Auffälligkeiten bilden

die erste Gruppe, spezifische Subtypen von Leiomyomen die Zweite und ungewöhnliche Wachstumsmuster, zu denen sie die intravenöse Leiomyomatose, die diffuse Leiomyomatose und das metastasierende Leiomyom zählen, werden in einer dritten Gruppe zusammengefasst. Ueda hebt die mannigfaltige Gestalt von Erscheinungsbildern in Magnetresonanzbildern hervor und benennt Grundcharakteristika, um eine Gegenüberstellung zu ermöglichen und Diagnosesicherung zu gewährleisten. Während ungewöhnliche Formen von Leiomyomen wie das Lipoleiomyom und das myxoide Leiomyom ausreichend charakteristische Bilder vorweisen und leicht identifizierbar sind, weisen die Vertreter ihrer dritten Gruppe schwieriger differenzierbare Formen auf und unterscheiden sich bezüglich ihrer Wachstumsmuster. Die intravenöse Leiomyomatose zeigt im MRT eine Vielzahl gewundener, wurmartiger Massen innerhalb der Venen als ein für sie charakteristisches Zeichen [111].

Schumacher und Saile (1995) [93] schlagen die intravenöse digitale Subtraktionsangiographie vor, um Hinweis zu erhalten auf Obstruktionen der Beckenstrohmbahnen, die im fortgeschrittenen Stadium der intravenösen Leiomyomatose zu beobachten sind. Jedoch liefert diese Maßnahme nur Hinweis auf Ausdehnung eines Tumors; welche Tumorentität sich letztlich dahinter verbirgt bleibt unklar. Ist es bereits zu einer ausgeprägten Ausdehnung entlang der großen Hohlvene gekommen, bietet sich neben einem Computertomogramm die Echographie des Herzens und die Echokardiographie an, um Aufschluss zu erhalten, ob bereits eine kardiale Beteiligung vorliegt.

Grella und Mitarbeiter [38] empfehlen die transösophageale Echographie (TEE) oder falls diese nicht durchführbar ist die transthorakale Echokardiographie (TTE) zur Absicherung bei Fällen, bei denen klinische Symptome auf eine Beteiligung des Herzens hinweisen.

Sie heben hervor, dass die TTE in Bezug auf die Bildgebung und Kontrastschärfe einer TEE unterlegen sei, da durch letztere in einer höheren Auflösung Bilder von vielen Strukturen des Herzens dargestellt werden können. Allerdings ist zu beachten, dass eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen den möglichen Tumoren des Herzens nicht besteht [38, 84].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass diese aufgeführten diagnostischen Verfahren lediglich nur Verdachtsdiagnosen zulassen. Die abschließende und letztlich verbindliche Bestimmung der den radiomorphologischen Befund zuzuordnenden Entität ist nur durch die histopathologische Analyse möglich.

Im vorliegenden Patientenfall waren es Hypermenorrhagien in Form von verstärkten vaginalen Blutungen, welche die Patientin die gynäkologische Ambulanz aufsuchen ließen. Manuelle Untersuchung mit unterstützender sonographischen Befundung des Unterbauches lieferte das Bild eines vergrößerten Uterus myomatosus. Ihre klinische Symptomatik allein entspricht dem Symptomenkreis uteriner Leiomyome und kräftigt die vorläufige Verdachtsdiagnose eines uterinen Leiomyoms. Kardiopulmonale Beschwerden sowie eine ausgeprägte Schmerzanamnese fehlten. Während der Operation stellten sich im Bereich der intraligamentären Leiomyomknötchen Gefäßausgüsse dar, aufgefüllt mit Gewebematerial, welches zunächst als Thrombenmaterial interpretiert wurde, da es sich leicht mit Pinzetten entfernen ließ. Der Gefäßinhalt wurde verglichen mit fingerförmigem Material. Das sich darstellende Bild entspricht dem vielfach in der Literatur für die IVL beschriebenen Charakteristikum: „visible wormlike projections that may extend variable distances in the uterine and hypogastric veins“ [77]. Auch wenn erste Beobachtungen einen Verdacht in diese Richtung aussprechen lassen, so war auch in diesem Fall eine mikroskopische Analyse des entfernten Gewebes unerlässlich. Vermehrt Knoten aus Bündeln

glatter Muskelfasern geben Auskunft über die mesenchymale Herkunft des Tumors. Entscheidend hierbei war, dass in keinem der untersuchten Schnittpräparate eine erhöhte Mitoserate nachweisbar war und somit kein Anhaltspunkt für Malignität der Neoplasie zu verzeichnen war. Neben zellärmeren Arealen konnten auch zellreichere beobachtet werden, die Mitoserate überschritt jedoch niemals 4 Mitosen pro 10 HPF und somit ist auch für einen intravaskulären Tumor eine maligne Entartung ausgeschlossen, die ab 5 Mitosen / 10 HPF festgesetzt worden ist [50].

Es gab keinerlei Hinweise auf Ausdehnung des Tumors über die Grenzen des Ligamentum latum hinaus. Weitere diagnostische Maßnahmen scheinen zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung wenig sinnvoll und Erfolg versprechend, da es sich noch um ein frühes Stadium der IVL handelt. Computertomographie und MRT sollten höchstens im Rahmen der Nachsorge konsequent zum Einsatz kommen.

#### **5.1.4 Klinische Verlaufsform**

Es gibt in frühen Stadien der Erkrankung keine Unterschiede in der klinischen Präsentation der IVL im Vergleich zu gewöhnlichen Leiomyomen des Corpus uteri. Sind es häufig Zufallsbefunde im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung, weil keinerlei spezifische Beschwerdemuster auf diese Läsion hindeuten, sind es allerdings auch wie bereits beschrieben Symptome wie Hypermenorrhagien, Schmerzen oder Uterusprolaps, die bei zunehmender Größe des Tumors dominieren.

In sehr seltenen Fällen kann es zum Befall der Vena Cava inferior kommen und auf diesem Wege zur Ausdehnung des leiomyomatösen Gewebes bis ins rechte Herz [16, 28, 38, 72, 105].

Erstmalig berichtet über eine IVL mit Ausbreitung bis zum Herzen wurde im Jahre 1907 [31, 56, 99]. Lam [59] untersuchte den

Zeitraum von 1980 bis 2003 (*Tabelle 5-2*) und fand insgesamt 68 Fälle der intravenösen Leiomyomatose mit kardialer Beteiligung. Bennett [8] greift diese Übersicht (*Tabelle 5-3*) auf und aktualisiert sie im Jahre 2005 und bezifferte die Anzahl der Fälle auf 72. Bis Dato sind nach der Litaraturanalyse fünf weitere Fälle hinzugekommen und zu ergänzen, somit sind 77 Fälle intravenöser Leiomyomatose mit Herzbeteiligung bekannt.

Den *Tabellen, 5-2 und 5-3* zu entnehmen, gibt es unterschiedliche Ausbreitungswege. Es ist zu erkennen, dass bei einem Großteil der intravaskulären Tumore (>50 % der untersuchten Fälle) die Ausbreitung einseitig stattfand, eine Ausdehnung über beide Seiten erscheint deutlich geringer (5,56%).

Ebenso werden Fälle in der Weltliteratur berichtet, in denen eine Ausdehnung über das Herz hinaus in die Arteria pulmonalis nachweisbar war [60, 61, 65, 87]. Nach der von Ling und Mitarbeitern erarbeiteten Literaturübersicht kamen im Zeitraum von 1993 – 1998 neun Fälle hinzu, sowie drei weitere, die in der nicht-englischen Literatur vorgestellt wurden [61]. In ihrer Arbeit beschreiben sie den zweiten aufgetretenen Fall einer IVL bei einer schwangeren Frau. Bekannt sind sechs Todesfälle aufgrund einer intravenösen Leiomyomatose [38, 61, 66], in den aufgeführten Literaturübersichten über den Zeitraum zwischen 1980 und 2007 verteilt (*Tabellen 9-1, 9-2*).

Das Durchschnittsalter der Patientinnen beläuft sich auf 44,8 Jahre, ist also gleichzusetzen mit dem durchschnittlichen Alter bei der IVL ohne kardiale Beteiligung oder bei dem uterinen Leiomyom. Die untersuchte Altersspanne liegt jedoch bei 26 – 76 Jahren, wobei die jüngeren sowie die alten Erkrankungsjahrgänge deutlich als Extreme in Erscheinung treten. Interessant erscheint die Vorgeschichte der Patientinnen, bei denen über die Hälfte (55,9%) sich Jahre zuvor bereits einer Hysterektomie unterzogen hatte und erst Jahre später

(durchschnittlich 4 Jahre) aufgrund massiver Beschwerden vorstellig wurde und das Krankheitsbild der intravenösen Leiomyomatose diagnostiziert wurde. Interessant erscheint die enorme Spanne zwischen vorangegangener Hysterektomie und diagnostizierter IVL. Es werden Fälle erwähnt, bei denen nur ein Vierteljahr bis zur Ausbildung eines Rezidivs vergangen war, bis hin zu Fällen mit einer Latenzzeit von 47 Jahren (vgl. Bennett [10]).

In ihrer Studie der bis zum Jahre 1995 unterteilen Schumacher und Mitarbeiter die beschriebenen Fälle in zwei Gruppen. Der größere Anteil der betroffenen Patientinnen wies keine bedeutsame Vorgeschichte auf, lediglich unklare Beschwerden im Unterbauch oder menorrhagische Störungen. Eine kleinere Gruppe jedoch zeigte deutliche Kennzeichen von Herzbeteiligung, wie Rhythmusstörungen, Synkopen und Rechtsherzinsuffizienz auf [93].

Diese Daten mit der mit den aktuelleren Übersichten von Lam und Bennett (Tabelle 5-3) vergleichend, scheinen jedoch kardiale Fehlfunktionen (über 60%) der Patientinnen am deutlichsten ausgeprägt zu sein, neben denjenigen wie Menorrhagien und Schmerzen, wie sie auch bei der IVL ohne Herzbeteiligung vorliegen können.

Betrachtet man die Ausdehnung innerhalb des Herzens, so halten sich Beteiligung des rechten Vorhofs sowie des rechten Ventrikels die Waage, in sieben Fällen erreichte das neoplastische Gewebe gar die Pulmonalgefäße. Vorwiegend schien sich der Tumor lediglich einseitig auszubreiten, in nur äußerst seltenen Fällen erfolgte die Ausbreitung beidseitig zur Vena cava inferior und schließlich zum Herzen (Tabelle 5-3).

<b>Fallzahl gesamt</b>	68
<b>Durchschnittsalter in Jahren</b>	47 (26-76)
<b>Durchschnittszeitraum zwischen Hysterektomie und Diagnose der IVL in Jahren</b>	4 (0,25-47)
<b>Hysterektomie vorangegangen</b>	38 (55,9 %)
<b>Leitsymptome</b>	
Kardiale Fehlfunktion	45 (66,1 %)
Venenverschluss	4 (5,9 %)
Abdominale Beschwerden	10 (14,7 %)
Plötzlicher Tod	1 (1,5 %)
Andere	8 (11,8 %)
<b>Ausdehnung</b>	
Rechter Vorhof	31 (45,6 %)
Rechter Ventrikel	31 (45,6 %)
Pulmonalgefäß	6 (8,8%)
<b>Weg der Ausbreitung</b>	
Unbekannt	14 (20,6 %)
Unilateral	50 (73,5 %)
Bilateral	4 (5,9 %)
Iliacal	32 (47,1 %)
Ovar	17 (25,0 %)
Iliacal und Ovar	5 (7,3 %)
<b>Therapie</b>	
Keine	3 (4,4 %)
Unvollständig exzidiert	17 (25,0 %)
Vollständig exzidiert one stage	19 (27,9 %)
Vollständig exzidiert two stage	29 (42,7 %)

**Tabelle 5-2: Eine Literaturübersicht modifiziert nach Lam [59] zeigt Fälle von intravenöser Leiomyomatose mit Herzbeteiligung aus den Jahren 1980 bis 2003 auf; unter anderem werden die Leitsymptome und die Ausdehnung im rechten Herzen berücksichtigt.**



<b>Fallzahl gesamt</b>	72
<b>Durchschnittsalter in Jahren</b>	47 (26-76)
<b>Hysterektomie vorangegangen</b>	40 (55,6 %)
<b>Leitsymptome</b>	
Kardiale Fehlfunktion	47 (65,3 %)
Venenverschluss	4 (5,85 %)
Bauchschmerzen	11 (15,2 %)
Plötzlicher Tod	1 (1,39 %)
Andere	9 (12,5 %)
<b>Ausdehnung</b>	
Rechter Vorhof	32 (44,4 %)
Rechter Ventrikel	31 (45,6 %)
Pulmonalgefäß	7 (9,72%)
Trikuspidalklappe	1 (1,39%)
<b>Ausdehnungsrichtung</b>	
Unbekannt	15 (20,8 %)
Unilateral	53 (73,6 %)
Bilateral	4 (5,56 %)
Iliacal	35 (48,6 %)
Ovar	17 (23,6 %)
Iliacal und Ovar	5 (6,94 %)
<b>Therapie</b>	
Keine	3 (4,4 %)
Unvollständig exzidiert	17 (25,0 %)
Vollständig exzidiert one stage	19 (27,9 %)
Vollständig exzidiert two stage	29 (42,7 %)

**Tabelle 5-3: Eine Literaturübersicht modifiziert nach Bennett [10] greift die von Lam [54] ermittelten Daten auf und vervollständigt sie bis zum Jahre 2005**

### 5.1.5 Differentialdiagnostische klinische Aspekte

Wie an den berichteten Fällen zu sehen, sind bei ausgedehnten intravenösen Leiomyomen klinische Symptome wie Schmerzen in der Brust, Ohnmachtsanfälle, Dyspnoe oder gar nachweisbare Herzrhythmusstörungen nicht immer eindeutige Wegweiser zur korrekten Diagnosestellung. Ferner kommen die retroperitoneale Fibrose oder ein primäres Leiomyom der Vena Cava Inferior in Frage, da sie ähnliche Beschwerden wie uterine Leiomyome hervorrufen können, sind jedoch aufgrund anamnestischer Grundlagen sowie klinischer Untersuchung bzw. nach chirurgischer Exploration leicht auszuschließen. Wie die seltenen primären Tumore der Vena cava inferior, wie ein Leiomyom oder Leiomyosarkom, vorliegen können, so können sie allerdings auch mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, liegt gleichzeitig ein gynäkologischer Tumor vor oder besteht eine Verbindung der intravaskulären Tumormassen mit dem Uterus oder seinen Adnexen [11].

Alle anderen Formen der intrakardialen Raumforderung sind zuerst einmal, soweit wie möglich, auszuschließen, wenn die klinische Symptomatik und Untersuchung über bildgebende Verfahren Anhaltspunkt zu Beteiligung des Herzens liefert.

Tumormetastasen innerhalb des Herzens liegen weitaus häufiger vor als primäre Tumoren des Herzens und erreichen das Herz sowohl auf dem hämatogenen wie auch den lymphogenen Weg, wie auch interstitiell aus der Umgebung.

Als primäre intracavitäre Raumforderung ist in erster Linie das Vorhofmyxom zu nennen, welche die häufigste Läsion darstellt und vorwiegend zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr überwiegend bei Frauen auftritt (13). Die geschlechtliche Verteilung der Tumorerkrankung sowie das durchschnittliche Altersspektrum der betroffenen Patientinnen sprechen eindeutig für diese

Differentialdiagnose, welche durch histopathologische Untersuchung ausgeschlossen werden kann. Bei Patientinnen mit Verdacht auf ein atriales Myxom sollte aufgrund seines seltenen Auftretens in erster Linie immer auch an einen Tumor gynäkologischen Ursprungs gedacht werden, sei es die in intravenöse Leiomyomatose, die intravenöse Lipoleiomyomatose oder gar ein intravenöses Leiomyosarkom.

Die kardiale Manifestation des malignen Melanoms, von Bronchial- und Mammakarzinomen sowie der malignen Lymphome stellen sekundäre Tumoren des Herzens dar. Jedoch handelt es sich hierbei häufig um Erkrankungen im Endstadium, deren Erkrankungsbilder nicht korrelieren mit den bisweilen symptomfreien Patienten, die an einer intravenösen Leiomyomatose mit kardialer Beteiligung erkrankt sind. Eine tiefe Venenthrombose, ausgedehnt bis in die Vena cava inferior, kann vom radiologischen Erscheinungsmuster der intravenösen Leiomyomatose ähneln, obgleich ein so fortgeschrittenes Stadium deutliche klinische Symptome zeigt und nicht mit denen der IVL korrelieren. Ferner werden fortgeschrittene Leberzellkarzinome, Nierenzellkarzinome und Wilm's Tumore sowie Nebennierentumore als mögliche Erkrankungen erwähnt, die differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen [10].

Zusätzlich gilt, das Augenmerk auch zu lenken auf mögliche gynäkologische Erkrankungen, auch wenn sie lange zurück liegen, wie die Tatsache, dass selbst nach lange zurückliegenden Hysterektomien es zu IVL gekommen ist, es zeigt, um von vornherein in die richtige Richtung zu therapieren.

### 5.1.6 Therapie der intravenösen Leiomyomatose

Dem weiten Spektrum der mesenchymalen Tumoren des Uterus steht nur eine begrenzte Anzahl an therapeutischen Optionen gegenüber.

Es stehen verschiedene operative Verfahren zur Verfügung, je nach Größe und Lage des Leiomyoms, deren Anzahl, sowie Verfassung und Alter der betroffenen Patientinnen. Bei jüngeren Patientinnen kann insbesondere bei bestehendem Kinderwunsch ein weniger invasiver Eingriff gewählt werden, bei dem die Myome laparoskopisch oder hysteroskopisch ausgeschält und entfernt werden. Ist jedoch aufgrund der Größe die Entfernung der ganzen Gebärmutter indiziert, haben sich drei verschiedene Techniken bewährt. Die abdominale Hysterektomie, bei der der Uterus über einen Bauchschnitt entnommen wird, die vaginale Hysterektomie, die in den letzten Jahren durch neuere Methoden laparoskopisch unterstützt werden kann, und die vollständige laparoskopische Hysterektomie. Die vaginale Hysterektomie hat erheblich an Bedeutung gewonnen, ist sie neuerdings durch die Morcellementtechnik (operative Zerteilung) auch unter erschwerten Voraussetzungen möglich geworden. Schrittweise Zerkleinerung des zu entnehmenden Gewebes lässt die gesamte Gebärmutteroperation über die Scheide zu Ende führen. Nach diesem schrittweisen Vorgehen seien auch die Adnexe des Uterus relativ leicht erreichbar und somit ebenfalls auf diesem Wege leichter zu entfernen.

Insgesamt stellt der vaginale Operationsweg eine deutlich geringere Belastung für die Patientinnen dar, kleinere Wundflächen verbessern die postoperative Schmerzsymptomatik, das schonende Vorgehen verkürzt insgesamt Operationsdauer, Krankenhausaufenthalt und die Genesungszeiten. Gleichzeitig ist durch die Möglichkeit einer Lumbalanästhesie eine Vollnarkose mit all ihren Komplikationen vermeidbar.

Es gilt die Frage zu erörtern, inwiefern sich Operationsverfahren bei typischen Myomen und der intravenösen Leiomyomatose uterinen Ursprungs unterscheiden. Während Myome, die keinerlei Beschwerden verursachen, oft keiner chirurgischen Therapie bedürfen, gibt es bei der IVL keine Therapiealternative und im Gegensatz den banalen Leiomyomen ist in solchen Fällen die Mitentscheidung der Patientinnen in Bezug auf Therapiealternativen notgedrungen nicht mehr voll gegeben.

Den intravenösen Tumoren des Uterus gemeinsam ist die Notwendigkeit der radikalen chirurgischen Intervention, indem der Uterus und seine Adnexen entfernt werden, um nicht nur das neoplastische Gewebe zu entfernen, sondern auch Rezidiven vorzubeugen. Diverse neuere Verfahren stehen zur Verfügung und scheinen eine sinnvolle Ergänzung darzustellen, eine Alternative zur chirurgischen Therapie stellen sie jedoch nicht dar. Allgemein anerkannt gilt, dass zur Therapie der IVL, solange sie noch auf den Uterus und die benachbarten Gefäße beschränkt ist, eine Hysterektomie durchzuführen ist bei gleichzeitiger Entfernung aller intravenösen myomatösen Gewebestrukturen [5], mit dem Ziel, eine vollständige Tumorextirpation zu gewährleisten. In Anbetracht der Tatsache, dass der Entstehung und dem Wachstum der IVL eine Hormonabhängigkeit zugesprochen wird, bevorzugen einige Autoren den radikalen Eingriff mit vollständiger Entfernung beider Adnexen [42, 76].

Wie anhand der Literaturübersicht zu entnehmen, kann die Entfernung vaginal erfolgen, eine bessere Übersicht scheint jedoch via Laparotomie gewährleistet zu sein.

Eine Übersicht der Fälle der IVL ohne kardiale Ausdehnung (Tabellen 5-4 und 5-5) liefert insgesamt nur einen Fall, bei dem eine vaginale Hysterektomie vorgenommen wurde [23]. Bei der Mehrzahl der Fälle wurde aber eine totale abdominale Hysterektomie durchgeführt bei gleichzeitiger bilateraler Salpingo-Oophorektomie (34,15%), folglich

einer vollständigen Entfernung des Uterus mit seinen Adnexen. Den ermittelten Daten zufolge, erscheinen Fälle, in denen bisweilen die Adnexen nicht vom Tumor miteinbezogen zu sein schienen, so dass lediglich eine vollständige Entfernung des Uterus ohne seine umgebenden Gewebe erfolgte (14,63%). Je nach Tumorausdehnung wurden verschiedene Vorgehensweisen gewählt, so dass in ungefähr gleichem Maße eine Totale abdominale Hysterektomie mit linksseitiger Entfernung der Adnexen (9,75 %) bzw. einer Extirpation der rechtsseitigen Anhangsgewebe (7,31%) erfolgte. Es können 2 Fälle nachgewiesen werden, in denen eine subtotale Hysterektomie bei gleichzeitiger Entfernung der Ovarien durchgeführt wurde. Bei diesem Verfahren der subtotalen Hysterektomie wird lediglich der Gebärmutterkörper (Corpus uteri) entfernt, während der Gebärmutterhals (Cervix uteri) belassen wird. Andere Autoren berichten in ihren Arbeiten von Fällen, in denen es einige Jahre nach vorangegangener Hysterektomie zu einer IVL gekommen war [2, 33], die dargestellte Therapie somit eine Rezidivbehandlung darstellt. Die chirurgische Therapie wird darum als Tumorresektion beschrieben, bei welcher zuvor belassenes Adnexengewebe entfernt wurde (in 3,75 % der Fälle). Statistisch in lediglich geringem Maße erscheint die Myomektomie als therapeutische chirurgische Option und wird nur in drei Fällen berichtet. (3,65%). Ausschließlich handelt es sich in diesen Fällen um junge Patientinnen (21 bis 27 Jahre) und wurde in diesem Zusammenhang aus reproduktiven Gründen gewählt, um eine Schwangerschaft bei Kinderwunsch nicht unmöglich zu machen. Jedoch wie der Studie von Mulvany und Mitarbeitern [73] aus dem Jahre 1994 zu entnehmen, kam es kurze Zeit nach erfolgter Myomektomie bereits zum Rezidiv, so dass anschließend eine totale abdominale Hysterektomie durchzuführen war.

Autor	Fälle	Alter	Operation	Anzahl
Klinische Studien				
1. Norris und Parmley 1975 Klinische Studie	14	46,5	TAH <sup>4</sup> TAH & LSO <sup>5</sup> TAH & RSO <sup>6</sup> TAH & BSO <sup>7</sup> STAH&BSO <sup>8</sup>	2 3 3 3 2
2. Nogales et al. 1987 Klinische Studie	7	46,7	TAH & BSO TAH TAH & LSO	5 1 1
3. Clement et al. 1988 Klinische Studie	16	45,8	TAH&LSO TAH&RSO TAH&BSO Vag. Hyst. <sup>9</sup> TAH Tumores. <sup>10</sup>	1 1 8 1 1 1
4. Mulvany et al. 1994 Klinische Studie	22	46	TAH&LSO TAH&RSO TAH&BSO Myomekt <sup>11</sup>	1 1 10 1
5. Kir et al. 2004 Klinische Studie	7	37,5	Myomekt TAH&BSO	2 5

**Tabelle 5-4: Literaturübersicht über in klinischen Studien berichtete Fälle der IVL ohne kardiale Beteiligung und deren Therapien.**

Deutlich zu erkennen der therapeutische Schwerpunkt bei Totaler abdominaler Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie.

<sup>4</sup> Totale abdominale Hysterektomie

<sup>5</sup> Totale abdominale Hysterektomie und linksseitige Salpingo-Oophorektomie

<sup>6</sup> Totale abdominale Hysterektomie und rechtsseitige Salpingo-Oophorektomie

<sup>7</sup> Totale abdominale Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie

<sup>8</sup> Subtotale abdominale Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie

<sup>9</sup> Vaginale Hysterektomie

<sup>10</sup> Tumorresektion

<sup>11</sup> Myomektomie

Überlieferte Einzelfallberichte	Fälle	Alter	Operation
1. Evans et al. 1981	2	40 34	TAH&LSO <sup>12</sup> TAH <sup>13</sup>
2. Heinonen et al. 1984	1	34	TAH & RSO <sup>14</sup>
3. Hui et al. 1988	1	36	TAH
4. Lösch et al. 1995	1	54	k.A. <sup>15</sup>
5. Grove Jorgensen et al. 1996	3	50 48 44	TAH & LSO TAH TAH & BSO
6. Andrade et al. 1998	3	38 47 50	TAH & LSO TAH TAH
7. Diakomanolis et al. 2003	1	43	TAH & BSO
8. Nishida et al. 2003	1	44	TAH
9. Ahmed et al. 2004	1	48	Tumorresekt. <sup>16</sup> LSO <sup>17</sup>
10. Dankoro et al. 2004	2	58 46	TAH TAH
11. Elkington et al. 2005	1	53	Tumorres. RSO <sup>18</sup>
12. Rubod et al. 2005	1	41	TAH

**Tabelle 5-5: Die Tabelle liefert die Übersicht über mitgeteilte Einzelfallberichte der IVL ohne kardiale Beteiligung und die jeweilig durchgeführte Therapie**

<sup>12</sup> Totale abdominale Hysterektomie und linksseitige Salpingo-Oophorektomie

<sup>13</sup> Totale abdominale Hysterektomie

<sup>14</sup> Totale abdominale Hysterektomie und rechtsseitige Salpingo-Oophorektomie

<sup>15</sup> keine Angabe

<sup>16</sup> alleinige Tumorresektion

<sup>17</sup> linksseitige Salpingo-Oophorektomie allein

<sup>18</sup> rechtsseitige Salpingo-Oophorektomie allein



Bei der intravenösen Leiomyomatose *mit* kardialer Beteiligung wird über ein weites Spektrum an therapeutischen Strategien berichtet. Aus der Literatur gehen zwei chirurgische Möglichkeiten hervor: es kann ein- oder zweizeitig vorgegangen werden, um sowohl den uterinen Tumor als Ausgangspunkt der IVL zu entfernen, sowie das bisweilen bis zum Herzen vorgewachsenen Tumorgewebe und Thromben gesichert zu extirpieren [55]. Beide Vorgehensweisen kommen in unterschiedlich gewichtet zum Einsatz, beide Optionen jedoch zeigen Vor- und Nachteile auf, wie Castelli und Mitarbeiter [17] 2006 in einer ihrer Arbeiten hervorheben.

Das einzeitige Vorgehen beinhaltet einen Zugang über Sternotomie und gleichzeitigen kardiopulmonalen Bypass und Laparotomie, wodurch eine solche Operation eine deutlich höhere Belastung für Patientinnen darstellt und länger als erwünscht andauern kann, was zu zusätzlichen Komplikationen führen könnte, beispielsweise aufgrund von massiven Blutungen im Rahmen der für diese Operation notwendige Heparinisierung [17]. Nach DeRubertis und Mitarbeitern (2004) [28] sollen ansonsten gesunde Patientinnen diesen kombinierten Eingriff jedoch gut überstehen.

In der heutigen Zeit, wie der Literaturübersicht zu entnehmen, wurde eben aufgrund dieser erhöhten Risiken vom einzeitigen Vorgehen Abstand genommen, zugunsten der zweizeitigen Therapiealternative. Hierbei ist ein sicheres Entfernen des vorangewachsenen Tumorgewebes aus den kardialen Anteilen gewährleistet, bei gleichzeitiger Verkürzung der Operationsdauer; gleichsam kann schon Tumormaterial aus der großen unteren Hohlvene bis zum Diaphragma beseitigt werden. In einem zweiten, zeitlich verzögerten Eingriff via Laparotomie kann der uterine Tumor durch Hysterektomie und Oophorektomie vollständig entfernt werden, sowie vorangewachsenes Gewebe aus Bauch- und Beckenvenen. Auch hier gilt als allgemein anerkannt, dass aufgrund der Hormonabhängigkeit der leiomyomatösen Tumoren die bilaterale Oophorektomie

durchzuführen ist [42, 63, 109]. Eine unvollständige Resektion kann nach langer Latenzzeit zu Rezidiven führen [59].

Das insgesamt langsame Wachstumsmuster von Leiomyomen und der intravenösen Leiomyomatose macht einen Sicherheitsabstand zwischen beiden Operationen möglich. Lediglich nachteilig anzusehen ist eine zusätzlich erforderliche Narkose mit all ihren bekannten Nebenwirkungen.

In der Literaturrecherche konnten fünf große Untersuchungsreihen gefunden werden, die die Verteilung der therapeutischen Maßnahmen genauer widerspiegeln.

Eine aktuelle Übersicht liefert Kocica 2005 [55] und untersuchte dabei den Zeitraum zwischen den Jahren 2003 und 2005. Insgesamt 9 Fälle listet er als einzeitige operative Vorgehensweise auf, acht Fälle sind über den zweizeitigen Eingriff angegangen worden. Lediglich in einem Fall konnte keine Operation erfolgen, da die Patientin bereits vor der Operation ihrem Leiden erlag. Nach genauerer Analyse der von ihm aufgeführten Fälle ist jedoch ein Fall aus dem Jahr 2005 zu vernachlässigen, da es sich hierbei um ein Leiomyosarkom handelte. Demnach halten sich die therapeutischen Optionen für diesen Zeitraum die Waage. In der von Lam und Mitarbeitern durchgeführten Literaturübersicht sind insgesamt 48 erfolgreich operierte Patientinnen aufgeführt, zu einem Großteil der Fälle der intravenösen Leiomyomatose mit kardialer Ausdehnung sind zweizeitige Eingriffe durchgeführt worden (42,7 %). Lediglich in 27,9 % der Fälle erfolgte die chirurgische Therapie über den einzeitigen Eingriff. Bei einem Viertel ihrer untersuchten Fälle konnte keine vollständige Tumorsektion stattfinden, in lediglich 4,4% der Fälle erfolgte keine Therapie.

Im Zeitraum von 1975 bis 2002, der im Jahre 2003 von Nam und Mitarbeitern [74] analysiert wurde, fanden sich bei der Hälfte der aufgetretenen Fälle (65,2%) ein zweizeitiges Vorgehen, einzeitige Eingriffe werden für diesen Zeitraum mit 33,3% beziffert. Von ihren

16 gefundenen Fällen wurde nur in zwei Fällen eine unvollständige Tumorentfernung erzielt (12,5%). Für den gleichen Zeitraum 1975 bis 1999 fanden Harris und Karakousis (2000) 32 Fallberichte der IVL mit kardialer Ausdehnung [40]. Wenn auch die Anzahl der Fälle und die Autoren zum Teil von den anderen Übersichten abweichen, so decken sich doch prozentual gesehen die Verteilungsmuster der durchgeführten Operationen. In 44,1% der Fälle wurde das separate Vorgehen gewählt, deutlich geringer die Anzahl der einzeitigen Vorgehensweise (27%). Allerdings konnte zu einem relativ hohen Prozentsatz keine vollständige Entfernung des Tumors erreicht werden (17,6%).

Ähnliches gilt für die von Grella und Mitarbeitern [38] erarbeitete Auflistung von 26 Fällen von IVL über den Zeitraum von 1975 bis 1994. Zum größten Teil stimmen die aufgeführten Fälle überein mit der später von Harris und Mitarbeitern (2000) aufgestellten Recherche, so dass bezüglich der therapeutischen Aspekte keine großen Differenzen auszumachen sind. Ebenfalls sind hier in der Überzahl zweizeitige Eingriffe als therapeutische Option gewählt worden (46%), die Anzahl der einzeitigen Vorgehensweise beläuft sich auf sieben Fälle und somit auf 27 % der durchgeführten Operationen. Zu einem geringfügigen Anteil fallen andere Operationsverfahren ins Gewicht (11,5 %). Hierbei handelt es sich um durchgeführte totale abdominale Hysterektomie und Entfernung der Adnexen durch bilaterale Salpingo-Oophorektomie.

Der weiter zurückliegende Zeitraum bis zum Jahre 1983 wurde von Iverson und Mitarbeitern [45] untersucht, in welchem sechs Fallberichte befunden wurden. Hier spiegelt sich ein anderes Bild wieder. Nur in einem Fall ist ein zweizeitiger Eingriff bekannt, zwei Fälle sind unvollständig operativ entfernt worden. Bei der Mehrzahl ist die durchgeführte Operationsmethode nicht bekannt.

Diese Verteilung besonders der zeitlich weiter zurückliegenden Fälle lässt die Schlussfolgerung zu, dass erst in den vergangenen Jahren mit zunehmendem Bekanntheitsgrad des Krankheitsbildes der IVL modifizierte Verfahren entwickelt worden sind und zunehmend in der Literatur Eingang fanden. Erst 1980 berichteten Timmis und Mitarbeiter [105] erstmals von einer erfolgreichen Entfernung des kardialen Tumors bei der IVL und erst seither wurden vermehrt Fälle beschrieben. Dieser Punkt erklärt die geringe Prävalenz der beschriebenen Operationen in der von Iverson [41] durchgeführten Analyse.

*Tabelle 5-6* liefert eine Übersicht über verschiedene Übersichtsarbeiten über die IVL *mit* kardialer Ausdehnung und der therapeutischen Maßnahmen.

Autor	Zeitraum	F/A(Ø)	Ausdehnung	Chirurgie
Iverson et al.	bis 1983	6/K.A.	K.A. <sup>19</sup>	Unvollständig 2 (33,3 %) Zweizeitig 1 (16,7 %) K.A. 3 (50,0 %)
Grella et al.	1975 -1994	26/45	K.A.	Unvollständig 4 (15 %) Zweizeitig 12 (46 %) Einzeitig 7 (27 %) Andere 5 (3,8 %)
Harris et al.	1975 -1999	34/48	RA <sup>20</sup> - 12 RV <sup>21</sup> - 22	Unvollständig 6 (17,6 %) Einzeitig 9 (26,5%) Zweizeitig 15 (44,1 %) K.A. 4 (11,8 %)
Nam et al.	1975 -2002	16/50	RA - 7 RV - 9	Unvollständig 2 (12,5 %) Einzeitig 5 (33,3 %) Zweizeitig 9 (56,2 %)
Lam et al.	1980 -2003	68/47	RA - 31 RV - 31 PA <sup>22</sup> - 6	Keine 3 (4,4 %) Unvollständig 17 (25,0 %) 19 (27,9 %) Einzeitig % Zweizeitig 29 (42,7 %)
Kocica et al. (überarbeitet)	2003 -2005	17/51	RA - 10 RV - 6 PA - 1	Keine 1 ( 5,8 %) Einzeitig 8 (47,05 %) Zweizeitig 8 (47,05%)
Kutay et al.	2005	1/46	RA	Zweizeitig
Castelli et al.	2006	1/KA	RA	Zweizeitig

**Tabelle 5-6: Verschiedene Autoren teilen Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung mit. Neben unterschiedlicher intrakardialer Ausdehnung ist das chirurgische Vorgehen dargestellt.**

<sup>19</sup> Keine Angabe

<sup>20</sup> Rechter Herzvorhof

<sup>21</sup> Rechter Herzventrikel

<sup>22</sup> Pulmonalarterie

Insgesamt erkennt man eine modifizierte und adaptierte Weiterentwicklung der chirurgischen Strategien. Waren es vor 1983 zumeist wenig erfolgreiche Versuche, die IVL mit kardialer Ausdehnung chirurgisch zu therapieren [40], so gelang Ariza und Mitarbeitern im Jahre 1982 der erste erfolgreiche Eingriff im zweizeitigen Verfahren [40]. Bis zum Jahre 2002 waren es in der Mehrzahl diese zeitlich versetzten Eingriffe, die zur Anwendung kamen. Jedoch zeigt sich eine deutliche Zunahme der einzeitigen chirurgischen Intervention in den Folgejahren. Allerdings mit der Zunahme dieses Vorgehens traten auch vermehrt oben bereits erwähnte Nachteile dieses operativen Weges zutage, so dass viele Chirurgen wieder Abstand nehmen von dieser Methode, was sich statistisch in den nächsten Jahren widerspiegeln könnte. Im Falle von Rezidiven ist generell eine chirurgische Revision erforderlich, um einen Langzeiterfolg zu sichern und eine postoperative konservative Therapie sollte folgen. Wie bereits erwähnt, wird dem Östrogen ein begünstigender Einfluss auf die Entstehung beziehungsweise das Wachstum von Leiomyomen zugesprochen, so dass einige Autoren bei großen Tumoren die unterstützende Behandlung mit Anti-Östrogenen, wie beispielsweise Tamoxifen [17, 104] vorschlagen, sowie die Gabe von Danazol und Gistrinin, GnRh-Antagonisten für sinnvoll erachten [5, 42, 93, 104]. Jedoch hegen Ling und Mitarbeiter (2000) Zweifel, indem sie auf mögliche Komplikationen der medikamentösen Hormontherapie hinweisen, etwa im Zusammenhang mit der Menopause, der Möglichkeit von Osteoporose und resultierenden Herzerkrankungen [61]. Sie fordern deshalb genaues Abwägen der Risiken einer Hormontherapie im Hinblick auf die Möglichkeit der rezidivierenden intravenösen Leiomyomatose. Bei Patientinnen, die sich einer bilateralen Oophorektomie unterziehen mussten, stellt die Hormonbehandlung allerdings eine gute Möglichkeit dar. Als möglich einzusetzende Vorsichtsmaßnahme wird von dem Einsatz eines Venenfilters berichtet, insbesondere in

den Fällen der IVL mit Beteiligung der Vena cava inferior, der rechte Vorhof allerdings noch nicht erreicht ist. Beim Krankheitsbild einer tiefen Venenthrombose sind entsprechende Venenfilter bereits erfolgreich zum Einsatz gekommen [28]. Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen nach erfolgter chirurgischer Therapie der IVL sind notwendig. Viele Autoren sind sich einig über die Notwendigkeit radiologischer Kontrollen in Abständen von drei bis zu sechs Monaten, um im Falle eines Rezidivs rechtzeitig reintervenieren zu können.

Im vorliegenden Patientenfall war bei ursprünglicher Verdachtsdiagnose eines Uterus myomatosus zunächst die elegante und vielfach bevorzugte vaginale Hysterektomie durch Morcellement und Spaltungstechnik geplant worden, eine vorangehende Laparoskopie sollte die Möglichkeit dieser Vorgehensweise abklären. Jedoch die Ausdehnung des Tumors ließ dieses operative Vorgehen als ungünstig erscheinen, so dass man sich zur laparotomischen Entfernung des Uterus entschloss. Man erkennt hieran, dass ab einem gewissen Ausmaß selbst den modernen Möglichkeiten der minimalinvasiven Chirurgie Grenzen gesetzt sind.

Während des operativen Vorgehens kam es zu lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen, ein Aspekt der auf einen angiopoetischen Charakter der IVL hinweisen könnte.

In diesem Zusammenhang lassen sich zwei Vorteile aufführen, welche in diesem Falle dem laparotomischen Zugang zuzusprechen sind. Zum einen lieferte der Operationssitus das Bild einer Vielzahl von auffälligen Veränderungen in den umliegenden Gefäßen, deren klinische Beschreibung die Diagnose bei der pathomorphologischen Diagnosefindung erleichtern kann.

Fraglich erscheint, ob eine Sicherung der Diagnose der intravenösen Leiomyomatose gefällt worden wäre, wenn lediglich das Tumorsubstrat vaginal und laparoskopisch reseziert worden wäre,

gerade in Anbetracht der zuvor beschriebenen Schwierigkeit der genauen Diagnosestellung im frühen Stadium.

Als weiterer Vorteil erscheint, dass gerade im Rahmen der starken Blutungen durch die Übersicht bei der Laparotomie zumindest eine vorübergehende Blutstillung erzielt werden konnte. Im Rahmen des vaginalen Zugangs erscheint es fraglich, ob in diesem Falle eine ausreichende Blutstillung in der gebotenen Eile hätte gewährleistet werden können, die ja selbst bei Laparoskopie trotz multipler Umstechungen schwer zu kontrollieren war.

### **5.1.7 Biologische Wertigkeit**

Obwohl die IVL histopathologisch als benigne einzustufen ist, stellt das vasale Wachstum bis hin zum Herzen jedoch eine „biologische Aggressivität“ dar. Quade und Mitarbeiter stellen im [5] diese Tatsache als Paradoxon der IVL dar, da sie zytogenetisch ähnlich des benignen Leiomyoms ist aber auf der anderen Seite bzgl. Größe und Wachstum zwischen benignen und malignen Tumoren der glatten Muskulatur steht [86].

Trotz der ausgesprochenen Seltenheit der IVL scheint diese Krankheit doch häufiger vorzukommen, als man angesichts der geringen Anzahl der berichteten Fälle annehmen mag, denn es ist nicht auszuschließen, dass zu einem bestimmten Prozentsatz die Diagnose des IVL auch übersehen wird zum einen durch den Operateur, zum anderen durch den untersuchenden Pathologen [5, 77]. Als einer der Gründe hierfür kann die Tatsache angesehen werden, dass in den meisten Fällen der IVL typische uterine Leiomyome vorliegen, die als häufigste neoplastische Erkrankungen der Gebärmutter gelten und etwa bei 25% aller Frauen über 30 Jahren auftreten können [111] und bei deren Diagnose und Exzision der intavaskuläre Tumor nicht erkannt wird [5]. Lam und Mitarbeiter führen auf, der Großteil der analysierten Fälle (60%) sei vornehmlich in den vergangenen zehn Jahren beschrieben worden [59]. Ein Abgleich der gefundenen



Literatur bescheinigt diese Feststellung (vgl. Tabellen 5-6, 9-1 bis 9-5). Die Begründung dieser Tatsache mag an dem zunehmenden Bekanntheitsgrad der IVL liegen: Mit steigender Anzahl der Fälle stieg auch Erfahrung und Kenntnis dieses seltenen Krankheitsbildes und floss somit häufiger frühzeitig in die differentialdiagnostischen Überlegungen ein.

Gleichzeitig gilt es zu beachten, dass der Großteil der beschriebenen Fälle aus dem amerikanischen Sprachraum stammt. So ist es durchaus möglich, dass die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes nicht ausreichend abgebildet wird.

Aufgrund der schwierigen Differentialdiagnose können Fälle allerdings auch fehlinterpretiert werden und fälschlicherweise in Literaturübersichten auftreten. So ist ein in einer von Kocica [55] aufgestellten Literaturübersicht aus dem Jahre 2005 dargestellter Fall (Nr.4) irrtümlicherweise aufgeführt, obschon es sich bei genauerer Betrachtung des ursprünglich von Moorjani [72] im Jahre 2005 überlieferten Fall um ein Leiomyosarkom mit kardialer Beteiligung handelte (vgl. Tabelle 9-3).

Ein kritischer Abgleich unterschiedlicher Literaturrecherchen weist ebenfalls einige Differenzen auf, und zwar werden in gleichen Zeiträumen Autoren aufgeführt, die beispielsweise in anderen Übersichtsarbeiten fehlen. Wahrscheinlich fällt dies aber statistisch nicht ins Gewicht, so dass die Aussagekraft und der Wert der ermittelten Angaben nicht eingeschränkt wird.

### **5.1.8 Prognose**

Die kritische Analyse der Literatur lässt erkennen, dass eine Vielzahl von Faktoren Einfluss auf eine erfolgreiche Therapie der intravenösen Leiomyomatose nimmt.

Wie bereits aufgeführt, liegt ein Schwerpunkt in Bezug auf die Prognose bereits bei der Diagnosestellung beziehungsweise der Diagnosesicherung. Bei klarem Erkennen des Krankheitsbildes der IVL bereits im frühen Stadium, ist es möglich, bereits frühzeitig die richtigen Therapiemaßnahmen zu ergreifen, um den notwendigen Eingriff so gering wie möglich zu halten, zum anderen, um Spätrezidiven, wie sie häufig bei der IVL zutage getreten sind, zu verhindern. Es geht aus den Literaturdaten hervor, dass eine erfolgreiche Behandlung eine vollständige Entfernung der beteiligten Gewebe voraussetzt.

Anhand der analysierten Studien lassen sich Langzeitergebnisse aufführen und miteinander vergleichen für die IVL sowohl *ohne* als auch *mit* kardialer Beteiligung. In ihrer Arbeit liefern Norris und Parmley [77] Angaben über den Langzeiterfolg ihrer untersuchten und behandelten vierzehn Fälle aus dem Zeitraum von 1955 bis 1972. Elf von ihnen lebten rezidivfrei ohne Hinweis auf Erkrankung nach erfolgter Operation. Die Zeitspanne der Folgeuntersuchungen reichten dabei von einem Jahr bis hin zu zwanzig Jahren, in denen es zu keinem Rezidiv gekommen war. Lediglich zwei ihrer Fälle entwickelten ein Rezidiv aus offenbar nicht vollständig entnommenem Tumorgewebe. Bei einem von ihnen war eine subtotale abdominale Hysterektomie durchgeführt worden, bei der anderen Patientin eine Linksseitige Salpingo-Oophorektomie. Einer ihrer Fälle wird als Zufallsbefund während der Autopsie eingestuft und in diesen Ausführungen nicht weiter statistisch gewichtet.

Für die von Mulvany und Mitarbeitern [73] präsentierten 22 Fälle werden zu 16 Aussagen zur Prognose gemacht. Bei fünfzehn Patientinnen ist über unterschiedlich lange Zeiträume kein Hinweis auf eine Erkrankung im Sinne eines Rezidivs gegeben. Sie zeigten sich rezidivfrei über Nachsorgezeitspannen von einem Jahr bis hoch zu acht Jahren, gleichwohl sich Unterschiede im Therapieansatz machen lassen. Sind es jedoch in der Mehrzahl Fälle, die sich einer

totalen abdominalen Hysterektomie mit gleichzeitiger bilateraler Salpingo-Oophorektomie unterzogen hatten, die die längsten erkrankungsfreien Zeiträume aufweisen, so zeigt sich auch ein Beispiel, bei dem ein rezidivfreies Überleben von acht Jahren zu verzeichnen war, wenngleich lediglich eine Oophorektomie der rechten Seite durchgeführt worden war.

Andererseits wird über eine Patientin berichtet, die sich im Rahmen der IVL einzig eine Myomektomie durchgeführt unterzogen hatte und nunmehr zwei Jahre lang keinen Hinweis auf Rezidiv zeigte. Dieser Patientin gegenüberzustellen ist jedoch der einzige von Mulvany [73] beschriebene Fall, bei dem es immerhin erst nach neun Jahren zum Rezidiv gekommen war; hier war zuvor ebenfalls lediglich eine Myomektomie als Therapie gewählt worden. Die Neuerkrankung machte einen Widereingriff erforderlich, der eine totale abdominale Hysterektomie erforderlich machte, denn die IVL hatte sich bis in die Pulmonalgefäße ausgedehnt.

Da dieser Fall in dieser Übersicht den einzigen mit nachweisbarem Rezidiv darstellt, lässt sich ein Zusammenhang mit der gewählten Operationsmethode annehmen.

Nur anhand von zehn der von Clement und Mitarbeitern 16 vorgestellten Fälle lassen sich prognostische Aussagen machen, die verbliebenen sechs Patientinnen sind dem Nachsorgeprogramm verloren gegangen oder es waren aufgrund der Aktualität der Fälle zu dem Zeitpunkt der Publikation keine Langzeitaussagen möglich. Eine der 10 gut dokumentierten Patientinnen hatte ein nachweisbares Rezidiv in der Beckenregion bei zuvoriger totaler abdominaler Hysterektomie und linksseitiger Salpingo-Oophorektomie. Eine weitere zeigt nach totaler abdominaler Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie nach acht Jahren Lungenmetastasen in Form von pulmonalen Tumorknötchen bestehend aus glatten Muskelzellen. Die restlichen acht Patientinnen zeigten erkrankungsfreie Intervalle von einem Jahr bis zu neunzehn Jahren

Nachsorge. Eine Patientin verstarb nach 19 Jahren, allerdings nicht an den Folgen eines Tumorrezidivs.

Die Patientendaten, die von Nogales und Mitarbeitern [76] zusammengetragen wurden, weisen insgesamt auf eine gute Prognose hin, wenngleich im Vergleich zu den vorherig beschriebenen Studien der beobachtete postoperative Zeitraum deutlich kürzer ist. Das längste erkrankungsfreie Intervall lag hier bei fünf Jahren, wobei die Patientin mit einer totalen abdominalen Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie behandelt worden war. Patientinnen mit durchgeführter totaler abdominaler Hysterektomie ohne Entfernung der Adnexen wie auch die mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie behandelten Fälle gleichen sich in ihren postoperativen Verläufen, in denen es in Zeiträumen von bis zu einem Jahr zu keiner Neuerkrankung gekommen war. Das therapeutische Spektrum zeigt keine Unterschiede in Bezug auf die Prognose auf; weder bei totaler abdominaler Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie, noch bei nur linkseitiger Oophorektomie, noch bei alleiniger Hysterektomie gab es Hinweise auf Rezidive.

Die von Kir [53] gelieferten Daten zeigen gute Ergebnisse der mit totaler abdominaler Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie operierten Patientinnen, mit rezidivfreien Zeiträumen von einem halben Jahr bis hin zu zwei Jahren. In den Fällen, die lediglich durch Myomektomie behandelt worden waren, kam es allerdings in einem Fall bereits nach einem Jahr zum Rezidiv und musste wie der zweite vergleichbare Fall, auch wenn es hierbei keinen Hinweis auf Neuerkrankung gab, nachtherapiert werden durch eine ergänzende totaler abdominaler Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie. Zum direkten Vergleich mit den anderen untersuchten Studien liegen leider keine längerfristigen Nachsorgeintervalle vor, so dass sich über Erfolg der jeweiligen Therapie nur mutmaßen lässt.

Die übrigen Literaturquellen, in denen von Fällen der IVL ohne Herzbeteiligung berichtet wird, weisen insgesamt gute Prognosen auf. Es ist allerdings zu vermerken, dass es sich hierbei um Einzelfallberichte handelt und Aussagen über längere Nachuntersuchungszeiträume nicht vorliegen. Lediglich Grove und Jorgensen berichten 1996 von zwei Fällen, bei denen über die Zeitspanne von 9,5 respektive neun Jahren kein Anzeichen von erneuter Erkrankung vorlag. Durchgeführt worden waren eine totale abdominale Hysterektomie und linksseitige Salpingo-Oophorektomie, im anderen Fall lediglich eine Hysterektomie [39].

Drei der analysierten Arbeiten lieferten keine Angaben über postoperative Untersuchungszeitspannen, in anderen berichteten Fallsammlungen sind über einen Zeitraum von sieben Monaten bis sechs Jahren keine Rezidive der intavenösen Leiomyomatose beschrieben worden. Bei Durchsicht von drei Arbeiten stößt man auf die Beschreibung von Rezidiven. Ahmed und Mitarbeiter (2004) schildern die Therapie eines Rezidivs durch Entfernung der Adnexen, nachdem es zwei Jahre post Hysterektomie aufgrund eines Uterus myomatosus zur Wiedererkrankung gekommen war [2]. Bei Elkington und Carlton [33] sind sieben Jahre rezidivfreie Zeit nach abdominaler Hysterektomie vergangen, bis eine IVL in der Form eines intravaskulären Tumors in der Vena cava inferior erneut Anlass zur Operation gab.

Evans und Mitarbeiter [34] stellen zwei Patientinnen vor, bei denen Rezidive Anlass zur Nachbehandlung gaben. Der erste Fall war durch eine totale abdominale Hysterektomie und linksseitiger Salpingo-Oophorektomie vortherapiert, nach zweijähriger Symptomfreiheit musste zur Entfernung der rechtsseitigen Adnexen und neuentstandener Tumormassen nachoperiert werden. Der zweite Krankenbericht stellt sich wesentlich komplexer dar; so waren mehrere Eingriffe im Zeitraum von drei Jahren nötig, nach

vorrausgegangener totaler abdominaler Hysterektomie und Tumorextirpation.

Fasst man die Übersichtsarbeiten zusammen, und ermittelt aus den Daten bei vorliegenden Nachsorgeergebnissen das Wiederauftreten der Erkrankung, so kann man bei 15 % der Fälle der untersuchten Fallberichte der IVL ohne kardiale Beteiligung ein Rezidiv beobachten. Die Rezidivrate ist als gering zu betrachten. Keine prognostische Rolle zu spielen scheint die Ausbreitung und Ausbreitungsrichtung innerhalb der pelvinen Gefäße, selbst von einigen Autoren beschriebene Ausdehnung bis hin zum Ligamentum Latum hat keine prognostische Bedeutung im Vergleich zu den Fällen ohne extrauterine Ausdehnung.

*Tabellen 5-7 und 5-8* führen die ermittelten Fälle der intravenösen Leiomyomatose *ohne* kardiale Beteiligung auf mit entsprechenden Angaben zur Rezidivneigung.

<b>Autor</b>	<b>Fall Nr.</b>	<b>Postoperativer Zeitraum</b>
<b>Norris</b>	1	KHE 6,5 Jahre
	2	KHE 4,5 Jahre
	3	KHE 2,2 Jahre
	4	KHE 2,8 Jahre
	5	KHE 5,2 Jahre
	6	KHE 4,2 Jahre
	7	KHE 1,0 Jahre
	8	KHE 20,8 Jahre
	9	KHE 3,9 Jahre
	10	KHE 16,0 Jahre
	11	KHE 2,4 Jahre
	12	Autopsiebefund
	13	KHE 5, 0 Jahre, dann Rezidiv
	14	KHE 11,8 Jahre, dann Rezidiv
<b>Nogales</b>	1	KHE 2 Jahre
	2	KHE 1,6 Jahre
	3	NE
	4	KHE 5 Jahre
	5	KHE 1 Jahr
	6	KHE 1 Jahr
	7	KHE 1 Jahr
<b>Mulvany</b>	1	K.A.
	2	KHE 11 Jahre
	3	KHE 17 Jahre
	4	K.A.
	5	K.A.
	6	KHE 15 Jahre
	7	KHE 15 Jahre
	8	KHE 14 Jahre
	9	KHE 12 Jahre
	10	KHE 9 Jahre,TAH 1984, Lungenmetastase 1987
	11	K.A.
	12	KHE 8 Jahre
	13	K.A.
	14	KHE 7 Jahre
	15	KHE 7 Jahre
	16	KHE 4 Jahre
	17	KHE 2 Jahre
	18	K.A.
	19	KHE 1 Jahr
	20	KHE 8/12 Jahre
	21	KHE 2/12 Jahre
	22	KHE 2/12 Jahre

**Tabelle 5-7: Eine Übersicht der mitgeteilten Fälle der IVL ohne kardiale Beteiligung und deren ermittelten erkrankungsfreien Intervalle**

Autor	Fall Nr.	Postoperativer Zeitraum
Clement	1	KHE <sup>23</sup> 19 Jahre
	2	KHE 8 Jahre, dann Lungenmetastase
	3	NE <sup>24</sup>
	4	NE
	5	2 Jahre Rezidiv, 4 Jahre KHE
	6	KHE 10 Jahre
	7	KHE, 19 Jahre Exitus
	8	NE
	9	NE
	10	KHE 3 Jahre
	11	KHE 5 Jahre
	12	KHE 1 Jahr
	13	KHE 6 Jahre
	14	KHE 1,3 Jahre
	15	K.A. <sup>25</sup>
	16	K.A.
Kir	1	Rezidiv 2 Monate post OP
	2	KHE 6 Monate
	3	KHE 18 Monate
	4	KHE 6 Monate
	5	KHE 33 Monate
	6	KHE 24 Monate
	7	NE
Heinonen		KHE 7 Monate
Lösch		K.A.
Grove- Jorgensen	1	KHE 9,5 Jahre
	2	KHE 9 Jahre
	3	KHE 25 Monate
Andrade	1	KHE 24 Monate
	2	KHE 12 Monate
	3	KHE 24 Monate
Hui		KHE 18 Monate
Diakonanolis		KHE 12 Monate
Nishida		KHE 12 Monate
Ahmed		KHE 2 Jahre, dann Rezidiv
Dankoro	1	KHE 12 Monate
	2	KHE 6 Jahre
Elkington		KHE 7 Jahre , dann Rezidiv
Rubod		KHE 12 Monate

**Tabelle 5-8: Fortsetzung der Aufführung der Tabelle 4-13 über Fälle der IVL  
ohne kardiale Beteiligung und deren Prognose**

<sup>23</sup> KHE – Kein Hinweis auf Erkrankung

<sup>24</sup> NE - Nicht ermittelbar

<sup>25</sup> Keine Angabe



Den Literaturdaten zur Rezidivneigung der intravenösen Leiomyomatose *ohne* kardiale Beteiligung sind die aus der Weltliteratur zu entnehmenden Fälle dieses Krankheitsbildes mit Ausdehnung über die untere große Hohlvene bis hin zum Herzen vergleichend gegenüber zu stellen, um die Fragestellung zu beantworten, ob dieses Ausweitungsstadium respektive die gewählte therapeutische Strategie einen Einfluss auf die Langzeitprognose der intravenösen Leiomyomatose haben.

Es liegen nur wenige Literaturübersichten vor, in denen anhand größerer Fallzahlen eine Aussage über prognostische Aspekte erkennbar ist. In der Mehrzahl handelt es sich um Einzelfallberichte. So fanden Nam und Mitarbeiter [74] 15 Krankengeschichten über einen Zeitraum von 1975 bis 2000, die nachvollziehbare Daten bezüglich Therapie und Prognose liefern (*Tabelle 9-5*). Grella und Mitarbeiter können in dem Zeitraum von 1975 bis 1994 auf 26 Patientinnen verweisen (*Tabelle 9-1*), Harris und Karakousis stießen bei ihren Recherchen sogar auf 33 Fälle über den Zeitraum von 1975 bis 1999 (*Tabelle 9-2*). Diese drei Literaturserien zeigen bei einem Abgleich nur wenige Überlappungen, obwohl sie ähnliche Zeiträume abdecken.

Nicht für alle berichteten Fälle ist die Datenlage ausreichend, um verlässliche Angaben zur Prognose machen zu können.

Zusammenfassend fallen insgesamt fünf Todesfälle ins Auge, von ihnen einer 1,5 Jahre post operationem bei vorliegender Ausdehnung ins rechte Atrium; ein weiterer Todesfall intra operationem bei dem Versuch der Tumorthherapie bei Ausdehnungen bis in den rechten Ventrikel. Zu den restlichen drei Todesfällen gibt es keine exakten Angaben.

Der Literaturabgleich der von den verschiedenen Autoren (Nam, Grella, Ling und Harris) angefertigten Übersichten über den Zeitraum von 1975 bis 2000 liefert eine insgesamt Fallzahl von 51 Fällen der IVL mit kardialer Beteiligung. Der Grossteil von ihnen (28

Patientinnen) zeigt eine Beteiligung des rechten Vorhofs sowie der rechten Herzkammer (RA/RV), in 19 Fällen war es lediglich zu einer Ausdehnung bis in den rechten Vorhof gekommen. Von diesen Patientinnen haben 44 überlebt, vier waren verstorben, über zwei von ihnen lagen keine näheren Angaben vor. Vier von ihnen überlebten mit einem Residualtumor, nachdem keine vollständige Tumorresektion möglich war.

In deutlich geringerer Anzahl werden präzise Angaben bezüglich der Prognose gemacht: für 28 Patientinnen zeigen sich rezidivfreie Nachuntersuchungsintervalle von fünf Monaten bis hoch zu sechs Jahren.

Untersucht man die Ausdehnung der Erkrankung in Bezug auf den Bereich des Herzens, in welchen der leiomyomatöse Tumor vorgewachsen war, so lassen sich keinerlei Unterschiede in Bezug auf die Prognose erkennen.

Langzeitergebnisse der Therapie der IVL bei Erreichen des rechten Ventrikels gleichen denen, bei denen lediglich der Vorhof betroffen war. Über den Zeitraum vom Jahre 2000 bis heute sind weitaus weniger Angaben bezüglich der Nachsorge der therapierten Fälle bekannt, sicherlich mitunter begründet durch die Aktualität der Fälle, aufgrund derer noch keine weitreichenden Zeitangaben möglich waren.

Von den 39 gefundenen Fällen werden in vierzehn Berichten präzise Angaben geliefert, Nachsorgezeiträume umfassen ein sechs Monate bis hin zu sechs Jahren reichendes Intervall, in denen kein Hinweis auf Wiedererkrankung vorlag. Topcuoglu und Mitarbeiter schildern die Therapie bei einem Rezidiv mit kardialer Beteiligung drei Jahre nach subtotaler Hysterektomie [108].

Bei einer Mehrzahl der Ausführungen, wird von einem Befall des rechten Vorhofs berichtet (20 Fälle), bei dreizehn Patientinnen sind sowohl Atrium wie auch Ventrikel betroffen. In einem Fall gar waren die Pulmonalgefäße mit in das Tumorgeschehen einbezogen [68]. In

den verbliebenen Berichten sind keine Angaben zur Nachsorge geliefert.

Auch über diesen Zeitraum lassen sich keine prognostischen Unterschiede zwischen Beteiligung des rechten Vorhofs oder der rechten Herzkammer ausmachen. Selbst der Fall, bei dem selbst Pulmonalgefäße involviert waren zeigt die Zeitspanne von sechs Jahren ohne Hinweis auf Erkrankungsrezidiv post operationem.

Die folgenden *Tabellen 5-9 und 5-9* zeigen in einer Übersicht die überlieferten Einzelfallberichte der IVL mit kardialer Beteiligung von den Jahren 1975 bis 2008.

Autor	Jahr	Alter	Ausdehnung	Prognose
Norris	1975	55	RA/RV	5 Jahre, RT
Timmis	1980	46	RA	überlebt
Tierney	1980	42	RA/RV	1 Jahr, RT
Bahary	1980	66	RA	† (1,5 Jahre)
Bahary	1982	28	RA/RV	†
Nili	1982	28	RA/RV	†
Ariza	1982	62	RA	6 Monate
Maurer	1982	52	RA/RV	überlebt, RT
Cleveland	1983	52	RA/RV	überlebt
Cameron	1983	44	RA/RV	18 Monate
Iverson	1983	51	RA/RV	12 Monate
Basso	1984	65	RA/RV	12 Monate
Akatsuka	1984	56	K.A.	überlebt
Politzer	1984	46	RA/RV	überlebt
Gonzalez-Lavin	1984	65	RA/RV	12 Monate
Shida	1986	42	RA	36 Monate
Garcia	1986	26	RA/RV	überlebt
Mazzola	1986	44	RA/RV	10 Monate
Schlosser	1987	34	RA/RV	überlebt
Stegmann	1987	53	RA/RV	6 Monate
Roman	1987	43	RA/RV	†
Ohmori	1988	71	RA	K.A.
Rosenberg	1988	49	RA/RV	12 Monate
Kaszar-Seibert	1988	42	RA/RV	überlebt
Payan	1989	69	RA	36 Monate
Suginami	1990	72	RA	überlebt
Lee	1990	38	RA	36 Monate
Fukaya	1990	37	RA/RV	24 Monate
Dunlap & Udjus	1990	14	K.A.	1 Monat
Cooper	1992	57	RA	überlebt
Podolsky	1993	35	RA/RV	überlebt
To	1993	54	RA/RV	48 Monate
Okamoto	1994	48	RA	überlebt
Nakayama	1994	54	RA/RV	48 Monate
Grella	1994	45	RA/RV	7 Monate
Marcus	1994	45	RA	überlebt
Matsubara	1994	K.A.	K.A.	K.A.
Gawne –Cain	1995	59	RA	3 Monate
Ricci	1995	39	RA	24 Monate
Steinmetz	1996	47	RA	15 Monate
Casillas	1997	48	RA/RV	10 Monate
Ruiz Nodar	1997	K.A.	RA	K.A.
Tsuji	1998	61	RA	12 Jahre
Tsuji	1998	47	RA	6 Monate
Marom	1998	40	RA	überlebt

K.A. – Keine Angabe

RA – rechter Herzvorhof

RV – rechter Ventrikel

RT – Residualtumor

† - Patientin verstorben

**Tabelle 5-9: Übersicht über die Ausdehnung und Prognose bei IVL mit kardialer Beteiligung 1975 – 1998**

Autor	Jahr	Alter	Ausdehnung	Prognose
Harris	1999	48	RA/RV	6 Monate
Wakiyama	2000	61	RA/RV	6 Monate
Stolf	2000	43	RA/RV	42 Monate
Ling	2000	41	RA	9 Monate, RT
Cea Calvo	2000	41	RA/RV	K.A.
Itani	2000	47	RA	K.A.
Lo,Lau	2001	65	RA/RV	K.A.
Roques	2001	53	RA/RV	24 Monate
Matsumoto	2001	53	Pulm/RA/RV	6 Jahre
Kanno	2001	71	RA/RV	K.A.
Anichini	2001	44	RA/RV	24 Monate
Jordan	2002	K.A.	K.A.	K.A.
Quade	2002	40	RA	K.A.
Tanaka	2002	72	K.A.	K.A.
Kokawa	2002	49	K.A.	K.A.
Gaudino	2002	38	RA/RV	10 Monate
Dal Cin	2002		K.A.	K.A.
Khayata	2002	45	RA	6 Monate
Nam	2002	46	RA	K.A.
Banaczek	2002	57	K.A.	K.A.
Kocaoglu	2003		RA	K.A.
Fujiwara	2003	49	K.A.	K.A.
Baca Lopez	2003	45	RA	K.A.
Burke	2004	47	RA	†
Saitoh	2004	47	RA	17 Monate
Lam	2004	41	RA	K.A.
Lam	2004	47	RA	K.A.
Sasaki	2004	72	RA	K.A.
Jerez Anera	2004	61	RA	K.A.
Sakamoto	2004	72	RA/RV	K.A.
Nishizawa	2004	51	RA	6 Monate
Feng	2004	38	RA/RV	3 Jahre
Feng	2004	34	RA/RV	12 Monate
Uchida	2004	51	RA/RV	überlebt
Topcuoglu	2004	58	RA/RV	Überlebt, NE
De Rubertis	2004	45	RA	K.A.
Ben-Ami	2004	42	K.A.	K.A.
Kir	2004	51	RA	K.A.
Kutay	2005	46	RA	6 Monate
Bennett	2005	58	RA/RV	2 Jahre KHE
Murphy	2005	49	RA	K.A.
Thukkani	2005	36	RA/RV	1 Jahr KHE
Ozer	2005	43	RA	NE
Kocica	2005	36	RA/RV	9 Monate
Castelli	2006	49	RA	24 Monate

RA – rechter Herzvorhof

RV – rechter Ventrikel

RT – Residualtumor

† - Patientin verstorben

K.A. – Keine Angabe

NE – nicht mehr ermittelbar

**Tabelle 5-10: Übersicht über Ausdehnung und Prognose bei IVL mit kardialer Beteiligung 1998 -2008**

Betrachtet man die untersuchten Fälle der intravenösen Leiomyomatose auf der einen und diejenigen mit kardialer Beteiligung auf der anderen Seite, so fällt es schwer, die Frage zu beantworten, ob das Krankheitsbild der intravenösen Leiomyomatose tatsächlich wiederkehrt, oder ob ein Rezidiv lediglich auf ein erneutes Wachstum eines Tumors zurückzuführen ist, welcher während der Primäroperation unvollständig entfernt oder unbemerkt in einem der angrenzenden Gewebe belassen wurde. Schumacher und Saile [93] sind es, welche aufgrund ihrer Literaturdaten festhalten, dass die prognostische Bedeutung einer vollständigen Tumorentfernung nicht abgeschätzt werden kann. Sie verweisen auf Arbeiten, in denen dargestellt wird, dass trotz unvollständiger Entfernung des tumorösen Gewebes keine Rezidive bei den jeweiligen Patientinnen auftraten [32, 67, 93].

Um diese Aussage zu bestätigen oder zu entkräften, ist es wichtig, die Patientenberichte, in denen es nachweislich zum Rezidiv gekommen war, auf die jeweilige Therapiemaßnahme hin zu untersuchen und miteinander zu vergleichen. Die Fälle ohne kardiale Ausbreitung zeigten eine vermehrte Rezidivierungsneigung insbesondere dann, wenn keine vollständige Entfernung des gesamten Gewebes vorlag. Vor allem alleinige Myomektomie als Therapie der IVL weist die höchsten Rezidivierungsquoten auf, gefolgt von alleiniger Hysterektomie ohne Entfernung der Adnexen. Gleichsam ist ein Fall zu beschreiben, bei dem eine subtotale Entfernung des Uterus durchgeführt worden war, woraufhin ein Rezidiv entstanden war. Auch zeigen sich vermehrt Rezidive nach Uterusentfernung bei nur einseitiger Entnahme der Ovarien. In lediglich einem Fall wird eine Wiedererkrankung bei Totaler abdominaler Hysterektomie und beidseitiger Oophorektomie beschrieben.

Die angeführte *Tabelle 5-11* zeigt schematisch das Auftreten von Rezidiven nach den jeweiligen Therapien in den untersuchten Fällen der intravenösen Leiomyomatose ohne kardiale Beteiligung.

Es stellt sich deutlich dar, dass Rezidive überwiegend auftraten nach konservierender chirurgischer Therapie bei welcher nicht alle umgebenden Gewebe vollständig entfernt worden waren, obgleich auch ein Fall nach totaler abdominaler Hysterektomie und bilateraler Salpingo-Oophorektomie ein Rezidiv ausbildete.

Es liegen zwar auch Ausnahmen vor, in denen selbst nach alleiniger Hysterektomie oder einseitige Oophorektomie Langzeitintervalle von bis zu sieben Jahren ohne Wiedererkrankung auftraten (vgl. Mulvany, Norris), dennoch sprechen lange erkrankungsfreie Zeiträume von bis zu 21 Jahren nach beidseitigem radikalen Eingriff und die geringe Inzidenz von Rezidiven für die Totale abdominale Hysterektomie mit bilateraler Hysterektomie. Die beschriebenen Beispiele von Ahmed [2], Evans [30] und Elkington und Carlton [29], in denen eine chirurgische Intervention aufgrund von Rezidiven nach konservierenden Operationsverfahren durchgeführt werden mussten, stützen diese Aussage.

<b>Rezidive post Therapie</b>						
<b>Autor</b>	<b>TAH<sup>26</sup></b>	<b>Myomekt.<sup>27</sup></b>	<b>STAH &amp;BSO<sup>28</sup></b>	<b>TAH &amp;LSO<sup>29</sup></b>	<b>TAH &amp;RSO<sup>30</sup></b>	<b>TAH &amp;BSO<sup>31</sup></b>
Norris			X	X		
Nogales						
Mulvany		X				
Clement						X
Kir		X				
Evans	X			X	X	
Ahmed	X					
Elkington				X		

**Tabelle 5-11: Gezeigt werden in den untersuchten Fällen der IVL ohne kardiale Beteiligung aufgetretene Rezidive nach einzelnen Therapieoptionen.**

Auffällig die erhöhte Rezidivierungsquote nach unvollständig exzidierten neoplastischen Geweben.

<sup>26</sup> Totale abdominale Hysterektomie

<sup>27</sup> Myomektomie

<sup>28</sup> Subtotale abdominale Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie

<sup>29</sup> Totale abdominale Hysterektomie und linksseitige Salpingo-Oophorektomie

<sup>30</sup> Totale abdominale Hysterektomie und und rechtsseitige Salpingo-Oophorektomie

<sup>31</sup> Totale abdominale Hysterektomie und bilaterale Salpingo-Oophorektomie



Ein vergleichbares Bild stellt sich dar, betrachtet man die aufgestellte Übersicht der intravenösen Leiomyomatose *mit* kardialer Beteiligung. In keinem der Fälle wurde, sofern bekannt, von Rezidiven berichtet. Sei es nach einzeitiger oder zweizeitiger chirurgische Vorgehensweise, beiden gemeinsam ist ein radikales Vorgehen, bei dem alle Tumormassen entfernt werden unter Einbeziehung des gesamten Uterus mit allen Anhangsgebilden. Zwar sind nicht für alle Fälle Nachsorgeangaben geliefert und auch liegen keine Langzeitintervalle über sechs Jahre hinaus vor, dennoch sprechen diese ermittelten Angaben für eine gute Prognose dieser therapeutischen Strategie und befürworten gleichfalls ein nicht schonendes Vorgehen.

Die Aussage von Schuhmacher und Mitarbeitern (1995) [93], in welcher die prognostische Wert einer vollständigen Tumorentfernung nicht abzuschätzen ist, kann zwar nicht vollständig entkräftet werden, allerdings spricht jedoch vieles dafür, dass die Radikaloperation für die Therapie und Prognose der intravenösen Leiomyomatose am günstigsten ist.

Anhand der Übersichten ist es allerdings nicht möglich herauszufiltern, woher letzten Endes ein Rezidiv sich entwickelt. Sicherlich spielt das Vorhandensein nicht entfernter Tumormassen eine wichtige Rolle, beispielsweise nach nicht vollständiger Entfernung umgebender Gewebe. Des Weiteren ist mit Bestimmtheit die fehlende Identifikation oder Fehlinterpretation einer IVL

gerade im Anfangsstadium ein wichtiger Grund, warum es zu späteren Zeitpunkten zur Wiederkehr respektive deutlicher Ausbreitung des Tumors kommt. Eine vollständige Neuentwicklung einer IVL nach erfolgter Therapie in Bezug auf die Literaturübersicht und den Charakter der untersuchten Rezidive scheint unwahrscheinlich, darf aber dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Obschon die Möglichkeit zur Rezidivierung gegeben ist, ist die Prognose der intravenösen Leiomyomatose insgesamt als günstig zu

bewerten, wenn die Patientinnen die Nachsorgeprogramme wahrnehmen. In der untersuchten Literatur finden sich nur wenige Vorschläge über durchzuführende Nachuntersuchungsintervalle. Viele Autoren sind sich jedoch einig, dass sich die betroffenen Patientinnen halbjährlich einer Untersuchung unterziehen sollten, bei welcher Ultraschalldiagnostik und gegebenenfalls weitere bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen sollten.

Die krankheitsfreien Zeiträume der beschriebenen Patientinnen, bei denen aufgrund eines Wiederauftretens der IVL die Indikation zur erneuten chirurgischen Intervention gegeben war, beweisen, dass selbst nach Therapie von Rezidiven die Prognose auf günstigem Niveau gehalten werden kann.

Gleichsam ist für die Patientin im vorliegenden Fall eine gute Prognose auszusprechen, insofern als dass das Krankheitsbild der IVL nicht nur im frühen Stadium entdeckt worden ist, sondern gleichsam die vollständige Entfernung des Uterus und Anhangsorgane durchgeführt wurde.

## **6 Fazit für die Praxis**

Seit ihrer Erstbeschreibung im Jahre 1959 sind über die IVL nur wenige hundert Fälle beschrieben worden. Es existieren nur wenige große Studien, in der Mehrzahl sind es Einzelfallbeschreibungen, die publiziert wurden. Während nur verhältnismäßig wenige Berichte über die IVL ohne kardiale Beteiligung vorliegen, so sind es vornehmlich Beschreibungen einer kardialen Ausdehnung des Tumors und deren Therapie, welche zur Veröffentlichung kamen.

Es kommt die berechtigte Frage auf, ob es sich bei der intravenösen Leiomyomatose tatsächlich um ein, wie vielfach beschrieben, so seltenes Krankheitsbild handelt, oder ob die Inzidenz der Erkrankung einfach nur unterschätzt wird.

Gerade im Frühstadium stellt sich die richtige Diagnose einer IVL als ausgesprochen schwierig dar, ein Übersehen seitens des Operateurs oder des untersuchenden Pathologen scheint nicht selten zu sein, so dass eine Vielzahl von Fällen einer vorliegenden IVL unentdeckt zu bleiben scheint. Gleichzeitig vorliegende uterine Myome können eine vorliegende IVL maskieren.

Vermehrt sind es Berichte über die intravenöse Leiomyomatose mit kardialer Beteiligung, die in der Weltliteratur zu finden sind. Die Analyse der mitgeteilten Fallberichte zeigt, dass der Großteil vornehmlich in den letzten zehn Jahren publiziert wurde, im Zeitraum zwischen 1975 und 1990 werden hingegen verhältnismäßig wenige Berichte geliefert. Steigender Bekanntheitsgrad und frühzeitige gesicherte Diagnosen können als Gründe für diese Tatsache angegeben werden.

Gleichzeitig stützt sich der Großteil aller Berichte und Untersuchungsserien auf die englischsprachige Literatur, anderweitig veröffentlichte Artikel treten statistisch somit nicht ins Gewicht.

Ebenso ist zu bedenken, dass die Anzahl nicht veröffentlichter Fälle gleichfalls eine nicht unwesentliche Größe ausmachen dürfte.

Diese Aspekte unterstreichen die Vermutung, dass die IVL bei weitem nicht so selten auftritt, wie vielfach in der Literatur beschrieben und stets in Erwägung zu ziehen ist, sieht der Arzt sich konfrontiert mit einem gynäkologischen Tumor, der in Verbindung mit der glatten Muskulatur zu stehen scheint.

Gelten leiomyomatöse Tumoren des Uterus als häufigste Tumoren der Frau und stellt sich deren chirurgische Entfernung als Routineeingriff dar, so sollte stets der Möglichkeit einer sich hinter der myomatösen Veränderung verborgenen IVL gedacht werden, welche sich den Möglichkeiten der klinischen Untersuchungstechniken häufig entzieht.

Moderne und schonende Verfahren wie die vaginale Hysterektomie oder die laparoskopisch gestützten Eingriffe unter Anwendung der

Morcellement- und Spaltungstechnik, wie sie in der gynäkologischen Praxis routinemäßig und erfolgreich zum Einsatz kommen, bergen den Nachteil einer nicht ausreichenden Übersicht über den in situ Befund. Thrombenartige Gefäßveränderungen wie im vorliegenden Patientenfall wären vermutlich verborgen geblieben und die letztendliche Diagnose wäre wahrscheinlich nicht gestellt worden.

Eine detaillierte histopathologische Untersuchung des entnommenen Substrates ist obligat, eine präoperative Diagnose der IVL ist kaum zuverlässig möglich.

Bei einer ausgeprägteren Beschwerdesymptomatik bis hin zu Synkopen oder Dyspnoe mit zusätzlichen kardialen Beschwerden bei gleichzeitigen darstellbaren Myomen des Uterus ist immer an eine IVL mit Ausdehnung zum rechten Herzen zu denken. Zur unterstützenden Diagnostik sind hierbei Computertomographie oder Magnetresonanztomographie wie auch sonographische Untersuchungen Verfahren der Wahl. Durch diese Maßnahmen kann nicht nur Richtung und Ausmaß der ausgedehnten Tumormassen dargestellt werden, sondern auch die Vorgehensweise und der Eingriff geplant werden.

Im Umkehrschluss ist stets der Verdacht einer IVL zu ziehen, stellt sich eine Patientin mittleren Alters vor mit Verdacht auf einen kardialen Tumor, insbesondere, wenn in ihrer Krankengeschichte gynäkologische Operationen oder gar eine Hysterektomie vorgenommen wurde.

Vollständige Entfernung des Tumors ist wichtig, um die besten Voraussetzungen zu erfüllen, um ein Wiederauftreten der IVL zu verhindern.

Totale abdominale Hysterektomie und gleichzeitige Salpingo-Oophorektomie zeigen sich als Vorgehensweise der Wahl bei IVL ohne kardiale Beteiligung.

In Anbetracht der langen Zeiträume, nach denen Rezidive in Erscheinung treten können, sind engmaschige, lebenslange Kontrollen wichtig.

## 7 Zusammenfassung

Bei einer 39jährigen Patientin wird aufgrund eines ausgedehnten Uterus myomatosus, der zu massiven Blutungsbeschwerden geführt hatte, eine Laparotomie zur Entfernung der Gebärmutter durchgeführt. Der Operationssitus zeigt neben einem stark vergrößerten Uterus vielfache fingerförmige Strukturen in den erheblich erweiterten umgebenden Gefäßen. Die patho-histologische Untersuchung lieferte die Diagnose einer intravenösen Leiomyomatose bei gleichzeitigem Myom der Gebärmutter.

Bei dem Krankheitsbild der intravenösen Leiomyomatose des Uterus (IVL) handelt es sich um einen seltenen Tumor, welcher bei Frauen mittleren Alters auftritt.

Es handelt sich hierbei um eine Neoplasie der glatten Muskelzellen des Uterus, welche sich entlang und auch innerhalb der venösen Gefäße der Beckenregion entwickelt und ausbreitet, in manchen Fällen gar über die untere Hohlvene das Herz erreichen kann, bisweilen sogar die Pulmonalgefäße und somit ernsthafte kardiopulmonale Komplikationen verursachen kann. Häufig liegt die IVL neben gewöhnlichen, häufig vorkommenden Leiomyomen der Gebärmutter vor, kann allerdings auch Jahre nach vorangegangener Hysterektomie aufgrund von Myomen des Uterus in Erscheinung treten. Die Ursache dieser Erkrankung ist nicht vollständig geklärt. Es existieren zwei Theorien als Erklärungsversuche: ein Einwachsen eines Myoms des Myometriums in das venöse System wird von einigen als Erklärung postuliert, andere Autoren vermuten die glatten Muskelzellen der Gefäßwände als Ursprungsort dieser Neoplasie. Eine dritte weitaus weniger akzeptierte Theorie stützt sich auf eine embryonale Verwandtschaft zwischen weiblichem Genitaltrakt und Gefäßendothel.

Aufgrund ihrer Seltenheit wird die intravenöse Leiomyomatose besonders im frühen Stadium nicht erkannt, so dass eine fundierte Differentialdiagnostik bei Verdacht einer IVL durchzuführen ist. Eine IVL ohne kardiale Beteiligung ist immer einem gewöhnlichen Myom des Uterus gegenüberzustellen, wichtige Differentialdiagnosen stellen das endometriale Stromasarkom und auch das Leiomyosarkom dar, zu welchen sich eine Differenzierung sich nicht immer einfach gestaltet. In jedem Fall ist eine histologische Untersuchung mit entsprechenden unterstützenden Zusatzmethoden von essentieller Bedeutung.

Nachgewiesene Tumormassen im rechten Herzvorhof lassen nicht nur auf ein atriales Myxom schließen, sondern bei solchen Patientinnen ist immer auch an eine IVL mit kardialer Beteiligung zu denken.

Nicht immer führt die IVL zu einer ausgeprägten Beschwerdesymptomatik, nicht selten handelt es sich um Zufallsbefunde im Rahmen einer gynäkologischen Routineuntersuchung. Häufig sind es verstärkte Blutungen, Schmerzen oder Druckgefühl, die von Patientinnen angegeben werden. In fortgeschrittenen Stadien sind es häufig noch Schwindel- und Ohnmachtsanfälle, Atemnot und kardiale Beschwerden. Nicht selten liegen gleichzeitig Ödeme vor, hat die IVL erst das Herz erreicht.

Ein chirurgisches Vorgehen ist die Therapie der Wahl. Eine vollständige Entfernung des Uterus mit seinen Annexen zeigt sich als bewährteste Vorgehensweise, um den Tumor vollständig zu entfernen. Bei kardialer Beteiligung ist es außerdem wichtig, alle Tumormassen aus entfernten Gefäßen und dem Herzen vollständig zu reseziieren. Eine zweizeitige Vorgehensweise scheint einer möglichen einzeitigen Operation aus Sicherheitsgründen überlegen zu sein.

Die verfügbaren Daten weisen insgesamt auf eine gute Prognose nach der Therapie der intravenösen Leiomyomatose hin, eine

vorausgehende detaillierte Diagnostik und eine konsequente Nachsorge vorausgesetzt. Rezidive zeigten sich vor allem bei Patientinnen, bei denen keine bilaterale Salpingo-Oophorektomie im Rahmen der Hysterektomie durchgeführt worden war.



## 8 Literaturverzeichnis

1. Acharya S, Hensley M, Montag AC ,Fleming G. Rare uterine cancers; *Lancet Oncol* 2005; 6:961-71
2. Ahmed M, Zangos S, Bechstein W, Vogl T. Intravenous leiomyomatosis. *Eur Radiol.* 2004; 14(7):1316-1317
3. Almassi G. Surgery for tumors with cavoatrial extension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12:111-8
4. Andersen J. Factors in fibroid growth. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998, 12:225-243
5. Andrade L, Torresan R, Sales J, Vicentini R. Intravenous leiomyomatosis of the uterus. A report of three cases. *Pathol Oncol Research* Vol 4. No 1, 44-47, 1998
6. Anichini C, Calamai G, Pedemonte E, Moroni M, Tozzini S, Nesi G. Intravenous leiomyoma with cardiac involvement. *Int Angiol.* 2001; 20(4): 345-347
7. Arinami Y, Kodama S, Kase H, Tanaka K, Okazaki H, Maruyama Y. Successful one-stage complete removal of an entire intravenous leiomyomatosis in the heart, vena cava, and uterus. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 547-50
8. Baca López FM, Martínez-Enriquez A, Castrejón-Aivar FJ, Ruanova-León D, Yáñez-Gutiérrez L. Echocardiographic Study of an Intravenous Leiomyoma : Case Report and Review of the Literature. *Echocardiography* 2003 ; 20(8) :723-725

9. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol.* 1994 Jun; 18(6):535-58
10. Bennett ES, Arora NS, Kay M, Robinson TT, Fergus I. Intracardiac leiomyomatosis: iliac vein to right-ventricular outflow tract. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2(7):369-372
11. Bilyeu SP, Bilyeu JD, Parthasarathy R. Intravenous lipoleiomyomatosis. *Clin Imaging* 2006; 30(5):361-364
12. Birch-Hirschfeld FV. *Lehrbuch der Pathologischen Anatomie.* Vogel, Leipzig, 1896:266
13. Böcker W, Dietl M, Löning TH (2001) Kapitel 39: Weibliche Geschlechtsorgane. In: Böcker, Denk, Heitz (Hrsg.) *Pathologie*, 2. Auflage, Urban&Fischer Verlag, S. 855-862
14. Bodner K, Bodner-Adler B, Wierrani F, Mayerhofer K, Grunberger W. Intravenous leiomyomatosis of the uterus. *Anticancer Res.* 2002; 22(3): 1881-1883
15. Canzonieri V, D' Amore ESG, Bartoloni G, Piazza M, Blandamura S, Carbone A. Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Archiv.* 1994; 425: 541-545

16. Casillas JA, Lobato J, Llamas P, Meseguer J. Intracardiac extension of intravenous leiomyomatosis. A case report J Cardiovasc Surg 1997; 38:83-6
17. Castelli P, Caronno R, Piffareti G, Tozzi M. Intravenous Uterine Leiomyomatosis with Right Heart Extension: Successful Two-Stage Surgical Removal. Ann Vasc Surg. 2006; 20(3): 405-407
18. Cea-Calvo L, Lozano F, Pombo M, Serrano A, Rodriguez E, Porto J, Pozuelo A, González C. Images in Cardiovascular Medicine. Uterine Intravenous Leiomyomatosis Extending Through the Inferior Vena Cava Into the Right Cardiac Cavities. 2000;101(5):581-583
19. Chan JKC, Tsang WYW. Uterus and fallopian tube; Pure mesenchymal tumor of the uterus. In: Weidner N, ed. The Difficult Diagnosis in Surgical Pathology. WB Saunders, Philadelphia, 1996:495-513
20. Chen MJ, Peng Y, Yang YS, Huang SC, Chow SN, Torng PL. Increased hyaluronan and CD44 expressions in intravenous leiomyomatosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84:322-328
21. Clement, P. B., Young, R. H. (2008) Chapter 9: Mesenchymal and Mixed Epithelial Mesenchymal Tumors of the Uterine Corpus and Cervix. In: Clement, Young (Hrsg.) Atlas of Gynecologic Surgical Pathology, 2nd ed. 550 pp. Elsevier, Philadelphia, S.195-220
22. Clement PB, Young RH, Scully RE: Diffuse, perinodular and other patterns of hydropic degeneration within an adjacent to

- uterine leiomyomas. Problems in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 16: 26-32, 1992
23. Clement PB. Intravenous leiomyomatosis. *Pathol. Annu.* 1988; 23:153-183
24. Clement PB. Pure mesenchymal tumors in: Tumors and tumorlike lesions of the corpus and cervix (Eds: Clement PB and Young RH), Churchill Livingstone Inc. New York, 1993, pp.285-328
25. Cordell JL, Falini B, Erber WN, Ghosh AK, Abdulaziz Z, MacDonald S, Pulford KA, Stein H, Mason DY. Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP complexes). *J Histochem Cytochem.* 1984 Feb;32(2):219-29
26. Dal Cin P, Quade BJ, Neskey DM, Kleinman MS, Weremowicz S, Morton CC. Intravenous leiomyomatosis is characterized by a der(14)t(12;14)(q15;q24). *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36:205-6
27. Dankoro A, Foucher E, Grossin M, Mandelbrot J. Intravascular leiomyomatosis of the uterus: Two cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 33(8):753-757
28. DeRubertis BG, MD, Clair D, MD, Fairies P, MD, Kapur S, MD, Park K, MD, Kent KC, MD, New York, NY. Resection of an intravenous leiomyoma with intracardiac extension with use of endovascular techniques. *J Vasc Surg* 2004; 40:554-8

29. Diakomanolis E, Elsheikh A, Sotiropoulou M, Voulgaris Z., Vlachos G, Loutradis D. et al Intravenous leiomyomatosis. Arch Gynecol Obstet 2003; 267:256-7
30. Downes KA, Hart WR. Bizarre leiomyomas of the uterus: a comprehensive pathologic study of 24 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 1997 Nov; 21(11):1261-70.
31. Durch H. Über ein kontinuierlich durch die untere Hohlvene in das Herz wachsendes Fibromyom des Uterus. Munch Msd Wochenschr 1907; 36: 2164-78
32. Edwards, D.L., J.F. Peacock: Intravenous leiomyomatosis of the Uterus. Obstet. Gynecol. 27 (1966) 176.
33. Elkington NM, Carlton M. Recurrent intravenous leiomyomatosis with extension up the inferior vena cava. Aust NZ J Obstet. Gynaecol. 2005; 45(2):167
34. Evans AT 3rd, Symmonds RE, Gaffey TA. Recurrent pelvic intravenous leiomyomatosis. Obstet. Gynecol. 1981; 57(2):260-64
35. Fukaya Y, Lida F, Morimoto M. A case report on successful removal of intravenous leiomyomatosis extending to the right ventricle. Surgery 110: 909-911, 1991
36. Gaudino M, Spatuzza P, Snider F, Luciani N, Cina G, Possati G. Surgical management of a uterine leiomyoma extending through the inferior vena cava into the right heart. Heart Vessels. 2002; 17(2):80-82

37. Gawne –Cain ML, Wilson AG, Corbishley C, Keating V, Joseph AE. Case report: Intravenous leiomyomatosis, an unusual cause of intracardiac filling defect. *Clin Radiol* 1995; 50:123-5.
38. Grella L, Arnold TE, Kvilekval KH, Giron F. Intravenous leiomyomatosis. *J Vasc Surg.* 1994; 20:987-94
39. Grove A, Jorgensen A. Intravascular Leiomyomatosis of the Uterus. *Path.Res.Pract.*1996; 192:949-956.
40. Harris LM, Karakousis CP. Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension: tumor thrombectomy through an abdominal approach. *J Vasc Surg* 2000; 31:1046-51
41. Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, Kimura T, Nobunaga T, Kanai T, Sawada M, Noguchi S, and Saji F. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest* 1995, 40: 204-208
42. Heinonen PK, Taina E, Nerdrum T, Taulaniemi E, Aine R, Helve O, Kauppila O. Intravenous Leiomyomatosis; *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 73: 100-103, 1984
43. Hui YZ, Quian H, Guo Q. Intravenous Leiomyomatosis of the uterus with early pregnancy. *Chines Medical Journal.* 1988; 101(5):325-328
44. Inaba F, Furuno M, Fukasawa I, Inaba N. The diagnosis of intravenous leiomyomatosis in an early stage is difficult. *Indian J Med Sci.* 2006 Oct;60(10):422-4

45. Iverson LI, Lee J, Drew D, Sharp J. Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension. *Tex Heart Inst. J.* 1983; 10(3):275-278
46. Jemal A, Tiwari RC, Murray Tet et al. cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;: 54: 8-29
47. Jerez Anera M, Delange Segura L, Carmona Auriolés J. Uterine leiomyoma with cardiac extension: anesthetic management. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2004; 51(1):40-43
48. Juang CM, Yen MS, Horng HC, Twu NF, Yu HC, Hsu WL. Potential role of preoperative serum CA125 for the differential diagnosis between uterine leiomyoma and uterine leiomyosarcoma. *Eur J gynaecol Oncol.* 2006; 27(4):370-374
49. Kayser K, Zink S, Schneider T, Dienemann H, André S, Kaltner H, Schüring MP, Zick Y, Gabius HJ. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch.* 2000 Sep; 437(3):284-92.
50. Kempson RL, Hendrickson MR. Pure Mesenchymal Neoplasms of the Uterine Corpus: Selected Problems. *Semin. Diagn. Pathol.* 1988; 5(2):172-198
51. Khayata G.M., Thwaini S, Aswad SG. Intravenous leiomyomatosis extending to the heart. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 80(1):59-60

52. King ME, Dickersin GR, Scully RE. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: a report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 968-74.
53. Kir G, Kir M, Gurbuz A, Karateke A, Aker F. Estrogen and progesterone expression of vessel walls with intravascular leiomyomatosis; Discussion of histogenesis. *Eur. J. Gynaec.Oncol.* 2004; 25(2):211-214
54. Knauer, E.: Beitrag zur Anatomie der Uterusmyome. *Beitr. Geburtsh. Gynaekol.* 1:195, 1903
55. Kocica MJ, Vranes MR, Kostic D. Intravenous leiomyomatosis with extension to the heart: rare or underestimated? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130(6):1724-1726
56. Kokawa K, Yamamoto N, Yata C, Mabuchi Y, Umesaki N. Postmenopausal Intravenous Leiomyomatosis With High Levels of Estradiol and Estrogen Receptor. *Obstet.Gynecol.* 2002; 100(5 Pt 2):1124-1126
57. Konrad P, Mellblom L. Intravenous leiomyomatosis. *Acta obstet Gynecol Scand* 1989; 68:371-376
58. Kutay V, Tuncer M, Harman M, Ekim H, Yakut C. Intracardiac Extension of Intravenous Leiomyoma. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(2):232-234
59. Lam PM, Lo KWK, Yu MY, Wong WS, Lau JYW, Arifi A, Cheung T. Intravenous leiomyomatosis: Two cases with different routes of tumor extension. 2004; 39(2):465-469.



60. Lee PK, Davis TE, Sloggett C, Ross JR. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension: an unusual cause of cardiac syncope. *Can Med Assoc J* 1990; 142:1257-9
61. Ling FT, David TE, Merchant N, Yu E, Butany JW. Intracardiac extension of intravenous leiomyomatosis in a pregnant woman: A case report and review of the literature, *Can J Cardiol* Vol 16 No 1 January 2000
62. Livi L, Paiar F, Shah N. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:1366-73
63. Lösch A, Kainz C, Gitsch G, Breiteneker G. Intravenous leiomyomatosis of the uterus. *Gen Diagn Pathol* 1995; 141:75-9
64. Mashal RD, Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchner N, Nowak RA, Rein MS, Morton CC, and Sklar J. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independents of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *GenesChromosomes Cancer* 1994, 11: 1-6
65. Marcus SG, Krauss T, Freedberg RS, Culliford AT, Weinrich DJ, Kronzon I. Pulmonary embolectomy for intravenous uterine leiomyomatosis. *AM Heart J* 1994; 127:1642-5
66. Marom D, Pitlik S, Sagie A, Ovadia Y, Bishara J. Intravenous leiomyomatosis with cardiac involvement in a pregnant woman. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:620-1
67. Marshall JF, Morris DS, Intravenous leiomyomatosis of the uterus and pelvis: a case report *Ann Surg* 1959; 149: 126-34

68. Matsumoto K, Yamamoto T, Hisayoshi T and Asano G. Intravenous leiomyomatosis of the uterus with pulmonary metastases associated with large bullae-like cyst formation; Pathology International 2001;51:396-401
69. McCluggage WG, Boyde A. Uterine angioleiomyomas: a report of 3 cases of a distinctive benign leiomyoma variant. Int J Surg Pathol. 2007 Jul; 15(3):262-5.
70. Miller JN Jr. Pregnancy complicated by intravenous leiomyomatosis. Am J Obstet Gynecol. 1975; 122(4): 485-9
71. Mitsuhashi A, Nagai Y, Sugita M, Nakajima N, Sekiya S. GnRH agonist for intravenous leiomyomatosis with cardiac extension. A case report J Reprod Med 1999; 44: 883-6
72. Moorjani N, Kuo J, Ashley S, Hughes G. Intravenous uterine leiomyosarcomatosis with intracardial extension. J Card Surg. 2005; 20(4):382-5
73. Mulvany NJ, Slavin J, Östör AG, Fortune DW. Intravenous Leiomyomatosis of the Uterus: A Clinicopathologic Study of 22 Cases. Int J Gynecol Pathol.1994; 13(1):1-9
74. Nam MS, Jeon MJ, Kim YT, Kim JW, Park KH, Hong YS. Pelvic leiomyomatosis with intracaval and intracardiac extension: a case report and review of the literature. 2003; 89(1):175-180.
75. Nishida N., Nonoshita et al. 2003 Intravenous Leiomyomatosis with Uterine Leiomyoma and Adenomyosis: A Case Presentation

and Brief Comment on the Histogenesis, Kurume Medical Journal Vol.50, No.3, 4, 2003

76. Nogales FF, Navarro N et al. Uterine intravascular leiomyomatosis: an update and report of seven cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1987; 6(4):331-339
77. Norris Henry J., MD and Parmley Tim, MAJ, MC, USA. Mesenchymal tumors of the uterus. V. intravenous leiomyomatosis. A clinical and pathologic study of 14 cases. *Cancer* 36: 2164-2178; 1975
78. O'Connor DM, Norris HJ. Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Hum Pathol.* 1990 Feb;21(2):223-7.
79. O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE, Mc Cluggage WG. Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Histopathology.* 2007; 50(7):851-858
80. Ohmori T, Uraga N, Tabei R, Abe M, Sumimoto T, Hamada M, Kokubu T. Intravenous leiomyomatosis: a case report emphasizing the vascular component. *Histopathology.* 1988; 13(4):470-472.
81. Ozer N, Engin H, Akgul E et al. An unusual case of recurrent mass in the right atrium: intravenous leiomyomatosis. *Echocardiography* 2005; 22(6):514-516

82. Paal E, Miettinen M. Retroperitoneal leiomyomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 56 cases with a comparison to retroperitoneal leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2001, 25: 1355-1363
83. Parker WH, FU YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on presumed leiomyoma in rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol*, 1994; 83: 414-418.
84. Podolsky LA, Jacobs LE, Ioli A, Kotler MN: TEE in the diagnosis of intravenous leiomyomatosis extending to the right atrium. *Am Heart J* 125:1462-1464, 1993
85. Quade BJ. Pathology, cytogenetics and molecular biology of uterine leiomyomas and other smooth muscle lesions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995, 7: 35-42
86. Quade BJ, Dal Cin P, Neskey S, Weremowicz CCM. Intravenous Leiomyomatosis: Molecular and cytogenetic analysis of a case. *Mod Pathol* 2002;15(3):351-356
87. Ricci MA, Cloutier LM, Mount S, Welander C, Leavitt BJ. Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension. *Cardiovasc. Surg* 1995; 3: 693-696
88. Robles-Frías A, Severín CE, Robles-Frías MJ, Garrido JL. Diffuse uterine leiomyomatosis with ovarian and parametrial involvement. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 2):834-5.
89. Roques F, Sanchez B, Bucher B, Lariviere J. Role of pre-operative assessment in the surgical management of leiomyoma

- extended to the right heart chambers: a compendium of information from isolated reports. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19(4):522-524
90. Rotter AJ, Lundell CJ. MR of intravenous leiomyomatosis of the uterus extending into the inferior vena cava. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1991; 15:690-693
91. Rubod C, Mubiyani N, Verhulst P, Robert Y, Vinatier D. [Uterine intravascular leiomyomatosis. A case report. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2005; 33(12):991-993
92. Sakamoto H, Jikuya T, Sasaki A, satoh M, Sakakibara Y. Severly calcified intravenous leiomyomatosis with cardiac extension. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 204; 52(3):148-151
93. Schumacher A, Saile G, Brühwiler H, Lüscher, KP. Intravenöse Leiomyomatose. *Geburtshilfe u. Frauenheilkunde* 55(1995) 602-604.
94. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ (1994) Histological typing of female genital tract tumours. WHO: International histological classification of tumours, 2<sup>nd</sup> series. Springer, Berlin
95. Shaeffer DT, Randall ME. Adjuvant Radiotherapy in Endometrial Carcinoma. *The Oncologist* 2005; 10:623-631
96. Sitzenfry, A: Ueber venenmyome des Uterus mit intravaskulärem Wachstum. *Z. Geburtsh. Gynäekol.* 68: 1-25, 1911

97. Solomon, Leigh A., MD, Schimp, Veronica L., DO, Ali-Fehmi, Rouba, MD, Diamond, Michael P., MD, Munkarah, Adnan R., MD. Clinical update of smooth muscle tumors of the uterus; *Journal of minimally Invasive Gynecology* (2005) 12, 401-408
98. Stolf NA, Santos GG, Haddad VL, Simoes RM, Avelar SFJr, Ferreira FH Jr, et al. Successful one-stage resection of intravenous leiomyomatosis of the uterus with extension into the heart. *Cardiovasc Surg* 1999; 7:661-4.
99. Suginami H, Kura R, Ochi H, Matsuura S. Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension: Successful surgical management and histopathologic study. *Obstet. Gynecol.* 1990; 76:527-529
100. Tanaka YO, Jikuya T, Iijima T, Sakakibara Y, Itai Y. Intravenous Leiomyomatosis Diagnosed by Plain Radiographs. *Clin Radiol.* 2002 ;57(11) :1037-1040
101. Tavassoli FA, Devilee P (2003) WHO Classification of tumours: Tumours of the breast and female genital organs, 4: Tumours of the uterine corpus. IARC Press, Lyon
102. Thomas C., *Spezielle Pathologie*, Schattauer Verlag 1996
103. Thomas, W.A., Florentin, R.A. , Nam, S.C., et al: Preproliferative phase of arteriosclerosis in swine fed cholesterol. *Arch.Pathol.* 82: 621-643, 1968

104. Tierney WM, Ehrlich CE, Bailey JC, King RD, Roth LM, Wann LS. Intravenous leiomyomatosis with extension into the heart. *Am.J.Med.* 1980; 69:471-475
105. Timmis AD, Smallpeice C, Davies AC, Macarthur AM, Gishen P, Jackson G. Intracardiac spread of intravenous leiomyomatosis with successful surgical excision. *N Engl J Med* 1980; 303: 1043-4
106. To WW, Ngan HY, Collins RJ: Intravenous leiomyomatosis with intracardiac involvement. *Int J Gynecol Obstet* 42:37-40, 1993
107. Toon C, McGahan S, Henderson P, Russell P. Myxoid symplastic leiomyoma of the uterus. *Pathology.* 2006 Jun; 38(3):275-7.
108. Topcuoglu MS, Yaliniz H, Poyrazoglu H et al. Intravenous leiomyomatosis extending into the righ ventricle after subtotal hysterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78(1):330-332
109. Tsuji Y, Yamashita C, Wakiyama H, Toyoda Y, Yoshida M, SugimotoT et al. Surgical Treatment for transvenous tumor extension into the heart: four cases . *J Vasc Surg.* 1998; 27:740-4
110. Uchida H, Hattori Y, Nakada, Iida T. Successful one-stage removal of intravenous leiomyomatosis extending to the right ventricle. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(5 Pt 2):1068-1070
111. Ueda H, Togashi K, Konishi I, Kataoka ML, Koyama T, Fujiwara T, Kobayashi H, Fujii S, Konishi J. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their

histopathological backgrounds Radiographics. 1999 Oct;19  
Spec No:S131-45

112. Wakiyama H, Sugimoto T, Ataka K, Yamashita C, Tsuji Y, Nakagiri K et al. Intravenous leiomyomatosis extending into the right ventricular cavity: one stage radical operation using cardiopulmonary bypass; a case report. *Angiology* 2000; 51: 505-9
113. Whitlatch SP, Meyer RM. Recurrent Endometrial Stromal Sarcoma Resembling Intravenous Leiomyomatosis. *Gynecol. Oncol.* 1987; 28(1):121-128
114. Yamada M, Noguchi M: Intravenous leiomyomatosis of the uterus: MR appearance. *J Comput Assist Tomogr.* 1991. 15:686-689.



## **9 Literaturtabellen**

In diesem Kapitel finden sich nach Modifikation die von den jeweiligen Autoren gelieferten Originaltabellen in alphabetischer Reihenfolge, die die Grundlage der Ergebnisse darstellen.

Autor	Jahr	Alter	Symptomatik	Therapie	Nachsorge
Norris und Parmley	1975	55	Dyspnoe	STAH & BSO	5 Jahre; RT
Timmis et al.	1980	46	Ödeme	Zweizeitig	überlebt
Tierney et al.	1980	42	Dyspnoe	Zweizeitig, unvollst. Ex.	1 Jahr, RT
Bahary et al	1982	66	Myom	TAH & BSO	† nach 18 Monaten
Bahary et al	1982	28	Dyspnoe	Einzeitig	† während OP überlebt, RT
Maurer und Nanda	1982	52	Synkope Herzfehler	Zweizeitig, unvollst. Ex.	
Ariza et al.	1982	62	Herzfehler	Zweizeitig	6 Monate KHE
Nili et al.	1982	28	Dyspnoe	Einzeitig	† während OP
Cleveland et al.	1983	52	Synkope	Einzeitig	überlebt
Iverson et al.	1983	51	Synkope	Einzeitig	überlebt
Basso et al.	1984	65	Kurzatmigkeit	Zweizeitig	überlebt
Akatsuka et al.	1984	42	Kurzatmigkeit	Zweizeitig	überlebt
Politzer et al.	1984	26	Kurzatmigkeit Ödeme	Zweizeitig	überlebt
Gonzalez-Lavin et al.	1984	44	Dyspnoe	Zweizeitig	1 Jahr KHE
Shida et al.	1986	4	Synkope	Einzeitig	überlebt
Garcia et al.	1986	34	Kurzatmigkeit	Zweizeitig	überlebt
Mazzola et al.	1986	42	Dyspnoe	Zweizeitig	10 Monate KHE
Roman et al.	1987	49	Synkope	TAH & BSO	† nach 18 Monaten
Schlosser et al.	1987	14	Dyspnoe	Zweizeitig	überlebt
Kaszar-Seibert et al.	1988	38	Synkope	Zweizeitig	überlebt
Rosenberg et al.	1988	49	Synkope	Zweizeitig	1 Jahr KHE
Dunlap und Udjus	1990	14	Müdigkeit	Einzeitig	1 Monat KHE 3 Jahre
Lee et al.	1990	38	Synkope	Einzeitig	KHE
Cooper et al.	1992	57	Schmerzen	Einzeitig	überlebt
Podolsky et al.	1993	35	Synkope	Einzeitig	überlebt
Laufender Fall	1994	42	Synkope	Zweizeitig	7 Monate KHE

**Tabelle 9-1: Literaturtabelle modifiziert nach Grella und Mitarbeitern vermittelt eine Übersicht über Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung von 1975 – 1994.**

Autor	Jahr	Alter	Hysterekt.			
			zuvor	Ausdehnung	Therapie	Nachsorge
Norris et al.	1975	55	Nein	RA/RV	K.A.	K.A.
Tierney et al.	1980	42	Ja ( 2 Jahre)	RA/RV	KPB	1 Jahr KHE
Timmis et al.	1980	46	Ja (2,5 Jahre)	RA	Sternotomie	K.A.
Bahary et al.	1982	66	Ja (0,5 Jahre)	RA	K.A.	†
		28	Ja (1 Jahr)	RA/RV	Einzeitig	†
Nili et al.	1982	28	Ja ( 1 Jahr)	RA/RV	Einzeitig	†
Ariza et al.	1982	62	Nein	RA	Zweizeitig	6 Monate KHE
Maurer et al.	1982	52	Ja (15 Jahre)	RA/RV	Sternotomie	K.A. 18 Monate
Cameron et al	1983	44	Ja (2 Jahre)	RA	Zweizeitig	KHE
Cleveland et al.	1983	53	K.A.	RA	Einzeitig	K.A.
Iverson et al.	1983	51	Ja (7Jahre)	RA/RV	Einzeitig	1 Jahr KHE
Basso et al.	1984	65	Ja (17 Jahre)	RA/RV	Zweizeitig	1 Jahr KHE
Politzer et al.	1984	46	Nein	RA/RV	Zweizeitig	K.A.
Gonzalez-Lavin et al.	1984	65	Ja (17 Jahre)	RA/RV	Zweizeitig	1 Jahr 10 Monate
Mazzola et al.	1986	44	Ja (4 Jahre)	RA/RV	Zweizeitig	KHE
Shida et al.	1986	42	Ja (5 Jahre)	RA	Einzeitig	3 Jahre KHE
Garcia et al	1986	26	Nein	RA/RV	Zweizeitig	K.A.
Schlosser et al.	1987	34	Nein	RA/RV	Zweizeitig	K.A.
Stegmann et al.	1987	53	Ja (10 Jahre)	RA/RV	Zweizeitig	6 Monate KHE
Roman et al.	1987	43	Ja ( 2 Jahre)	RA/RV	K.A.	Verstorben
Rosenberg et al.	1988	49	Ja ( 4 Jahre)	RA/RV	Zweizeitig	1 Jahr KHE
Kaszar-Seibert et al.	1988	42	Nein	RA/RV	Zweizeitig	K.A.
Payan et al.	1989	69	Ja ( 20 Jahre)	RA	Zweizeitig	3 Jahre KHE
Suginami et al.	1990	72	Nein	RA	Zweizeitig	K.A.
Lee et al.	1990	38	Ja ( 2 Jahre)	RA	Einzeitig	3 Jahre KHE
Fukaya et al.	1991	37	Nein	RA/RV	Zweizeitig	2 Jahre KHE
Cooper et al.	1992	57	Ja ( 10 Jahre)	RA	Einzeitig	K.A.
Podolsky et al.	1993	35	Nein	RA/RV	Einzeitig	K.A.
To et al.	1993	54	Nein	RA/RV	Zweizeitig	4 Jahre KHE
Okamoto et al.	1994	48	Ja ( 8 Jahre)	RA	Zweizeitig	K.A.
Nakayama et al.	1994	54	Ja ( 10 Jahre)	RA/RV	Einzeitig	4 Jahre KHE 10 Monate
						KHE
Casillas et al.	1997	48	Nein	RA/RV	Zweizeitig	KHE
Harris et al.	1999	48	Ja ( 3 Jahre)	RA/RV	Einzeitig	6 Monate KHE

**Tabelle 9-2: Literaturtabelle modifiziert nach Harris und Karakousis mit mitgeteilten Fallberichten der IVL mit kardialer Beteiligung über den Zeitraum von 1975 bis 1999.**

Autor		Alter	Ausdehnung	Therapie
Kocica	2005	36	RV	Zweizeitig
Ozer et al.	2005	43	RA <sup>32</sup>	Zweizeitig
Thukkani et al.	2005	36	RV <sup>33</sup>	Zweizeitig
Moorjani et al.	2005	64	RV	Einzeitig
Murphy et al.	2005	49	RV	Einzeitig
Bennett et al.	2005	58	RV	Einzeitig
De Rubertis et al.	2004	45	RA	Zweizeitig
Topcuoglu et al.	2004	58	RV	Zweizeitig
Uchida et al.	2004	53	RV	Einzeitig
Feng et al.	2004	38	RA	Zweizeitig
Nishizawa et al.	2004	51	RA	Einzeitig
Sakamoto et al.	2004	72	RV	Einzeitig
Jerez-Anera et al.	2004	61	RA	Einzeitig
Sasaki et al.	2004	72	RA	Einzeitig
Lam et al.	2004	41, 47	RA	Zweizeitig
Saitoh et al.	2004	K.A. <sup>34</sup>	RA	Einzeitig
Burke et al.	2004	47	PA <sup>35</sup>	Verstorben

**Tabelle 9-3: Literaturtabelle modifiziert nach Kocica. Übersicht über mitgeteilte Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung von 2004 – 2005.**

<sup>32</sup> rechter Herzvorhof

<sup>33</sup> rechter Ventrikel

<sup>34</sup> Keine Angabe

<sup>35</sup> Pulmonalarterie

Autor		Alter	Symptomatik	Therapie	Nachsorge
Grella et al.	1994	42	Synkope	Zweizeitig	7 Monate KHE <sup>36</sup>
Marcus et al.	1994		Schmerzen Dyspnoe	Zweizeitig	überlebt
Nakayam et al.	1994	54	Synkope	Einzeitig	4 Jahre KHE
Okamoto et al.	1994	48	Dyspnoe Ödeme	Einzeitig	überlebt
Gawne-Caine et al.	1995	59	Dyspnoe	Sternotomie	3 Monate KHE
Ricci et al.	1995	39	Synkope Menorrh. <sup>37</sup>	Zweizeitig	24 Monate KHE
Steinmetz et al.	1996	47	Schmerzen	Einzeitig	15 Monate KHE
Casillas et al.	1997	48	Dyspnoe Herzfehler	Zweizeitig	10 Monate KHE
Arinmi et al.	1997	61	Symptomfrei	Zweizeitig	6 Monate KHE
Marom et al.	1998	40	Symptomfrei	Zweizeitig	überlebt
Matsubara et al.	1994	K.A. <sup>38</sup>	K.A.	K.A.	K.A.
Tribondeau et al.	1997	34	Dyspnoe	K.A.	K.A.
Ruiz-Nodar et al.	1997	K.A.	Herzfehler	Einzeitig	K.A.

**Tabelle 9-4: Literaturtabelle modifiziert nach Ling. Mitgeteilte Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung über den Zeitraum von 1994 -1998 sind aufgeführt.**

<sup>36</sup> KHE- kein Hinweis auf Erkrankung

<sup>37</sup> Menorrhagien

<sup>38</sup> Keine Angabe

Autor und Jahr	Alter	Symptomatik	Ausdehnung	Therapie	Nachsorge
Norris et al. 1975	55	Dyspnoe	RA	K.A.	5 Jahre dann Rezidiv
Ariza et al. 1982	62	Dyspnoe	RA	Zweizeitig	6 Monate KHE
Politzer et al. 1984	46	Dyspnoe	RA/RV	Zweizeitig	K.A.
Garcia et al. 1986	26	Dyspnoe	RA/RV	Zweizeitig	K.A.
Schlosser et al. 1987	34	Dyspnoe	RA/RV	Zweizeitig	9 Monate KHE
Kaszar-Seibert et al. 1988	42	Synkope	RA/RV	Zweizeitig	K.A.
Suginami et al. 1990	72	Dyspnoe	RA	Zweizeitig	K.A.
Fukaya et al. 1991	37	Müdigkeit Ödeme	RA/RV	Zweizeitig	2 Jahre KHE
Podolsky et al. 1993	35	Synkope	RA/RV	Zweizeitig	K.A.
To et al. 1993	54	Hemiparese	RA/RV	Zweizeitig	4 Jahre KHE
Steinmetz et al. 1996	48	Schmerzen	RA	Einzeitig	15 Monate KHE
Arinami et al. 1997	47	Keine	RA	Einzeitig	6 Monate KHE
Casillas et al. 1997	47	Dyspnoe	RA/RV	Zweizeitig	10 Monate KHE
Tsuji et al. 1998	41	Dyspnoe	RA	Zweizeitig	12 Jahre KHE
Tsuji et al. 1998	47	Synkope	RA	Einzeitig	6 Monate KHE
Wakiyama et al. 2000	61	Synkope	RA/RV	Einzeitig	6 Monate KHE

**Tabelle 9-5: Literaturtabelle modifiziert nach Nam. Aufgeführt sind mitgeteilte Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung im Zeitraum von 1975 – 2000.**

## 10 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<i>Tabelle 2-1: Die Parameter der klinisch chemischen Untersuchung zeigen keine Auffälligkeiten .....</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 2-2: Die hervorgehobenen Parameter des Blutbildes weisen Abweichungen auf. ....</i>	<i>10</i>
<i>Tabelle 2-3: Die Urinuntersuchung zeigt keine nennenswerten Abweichungen von den Normwerten.....</i>	<i>11</i>
<i>Tabelle 4-1: Klassifikation der Endometriumshyperplasien und verschiedene mögliche Formen der endometrialen Karzinome. ....</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 4-2: Auflistung der mesenchymalen Tumoren, wobei aufgrund des Gewebeaufbaus des Uterus die verschiedenen Formen der leiomyomatösen Veränderungen im Vordergrund stehen. ....</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 4-3: Kurzübersicht über die Neubildungen im Uterus, die sowohl eine mesenchymale wie epitheliale Komponente nebeneinander in wechselnden Anteilen aufweisen. ....</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 4-4: Kurzübersicht über andere Neoplasien des Uterus, die weder den reinen mesenchymalen noch den epithelialen Neubildungen zuzuordnen sind.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 4-5: Die Tabelle zeigt in einer Modifikation nach Clement [21] differentialdiagnostische Unterscheidungskriterien zwischen zellreichen Leiomyomen und Stromatumoren auf. ....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 4-6: Die FIGO-Stadien des Leiomyosarkoms tabellarisch dargestellt in Anlehnung und Orientierung an die Ausbreitungsstadien des Adenokarzinoms des Uterus.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 4-7: Aufgeführt sind die Subtypen des Leiomyoms des Corpus uteri.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 4-8: Die Gruppe leiomyomatösen Tumoren des Corpus uteri mit schwer abschätzbaren biologischen Potential und deren mikromorphologischen Unterscheidungskriterien in einer Übersicht dargestellt. ....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 4-9: Die malignen Formen der leiomyogenen Neubildungen entsprechend ihrer wichtigsten Unterscheidungskriterien aufgeführt. ....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 5-1: Übersicht mitgeteilter Fälle der IVL ohne Herzbeteiligung von 1975 – 2008 .....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 5-2: Eine Literaturübersicht modifiziert nach Lam [59] zeigt Fälle von intravenöser Leiomyomatose mit Herzbeteiligung aus den Jahren 1980 bis 2003 auf;</i>	

---

<i>unter anderem werden die Leitsymptome und die Ausdehnung im rechten Herzen berücksichtigt. ....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 5-3: Eine Literaturübersicht modifiziert nach Bennett [10] greift die von Lam [54] ermittelten Daten auf und vervollständigt sie bis zum Jahre 2005.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 5-4: Literaturübersicht über in klinischen Studien berichtete Fälle der IVL ohne kardiale Beteiligung und deren Therapien. ....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 5-5: Die Tabelle liefert die Übersicht über mitgeteilte Einzelfallberichte der IVL ohne kardiale Beteiligung und die jeweilig durchgeführte Therapie .....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 5-6: Verschiedene Autoren teilen Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung mit. Neben unterschiedlicher intrakardialer Ausdehnung ist das chirurgische Vorgehen dargestellt.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 5-7: Eine Übersicht der mitgeteilten Fälle der IVL ohne kardiale Beteiligung und deren ermittelten erkrankungsfreien Intervalle.....</i>	<i>82</i>
<i>Tabelle 5-8: Fortsetzung der Aufführung der Tabelle 4-13 über Fälle der IVL ohne kardiale Beteiligung und deren Prognose.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabelle 5-9: Übersicht über die Ausdehnung und Prognose bei IVL mit kardialer Beteiligung 1975 – 1998 .....</i>	<i>87</i>
<i>Tabelle 5-10: Übersicht über Ausdehnung und Prognose bei IVL mit kardialer Beteiligung 1998 -2008 .....</i>	<i>88</i>
<i>Tabelle 5-11: Gezeigt werden in den untersuchten Fällen der IVL ohne kardiale Beteiligung aufgetretene Rezidive nach einzelnen Therapieoptionen.....</i>	<i>91</i>
<i>Tabelle 9-1: Literaturtabelle modifiziert nach Grella und Mitarbeitern vermittelt eine Übersicht über Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung von 1975 – 1994.....</i>	<i>117</i>
<i>Tabelle 9-2: Literaturtabelle modifiziert nach Harris und Karakousis mit mitgeteilten Fallberichten der IVL mit kardialer Beteiligung über den Zeitraum von 1975 bis 1999. ....</i>	<i>118</i>
<i>Tabelle 9-3: Literaturtabelle modifiziert nach Kocica. Übersicht über mitgeteilte Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung von 2004 – 2005.....</i>	<i>119</i>
<i>Tabelle 9-4: Literaturtabelle modifiziert nach Ling. Mitgeteilte Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung über den Zeitraum von 1994 -1998 sind aufgeführt.....</i>	<i>120</i>
<i>Tabelle 9-5: Literaturtabelle modifiziert nach Nam. Aufgeführt sind mitgeteilte Fälle der IVL mit kardialer Beteiligung im Zeitraum von 1975 – 2000.....</i>	<i>121</i>

*Abbildung 1: Der sonographische Befund zeigt einen raumfordernden Prozess (durch Pfeile markiert) in einem deutlich vergrößerten Uterus, was auf eine Entwicklung von Leiomyomen schließen ließ.....* 8

*Abbildung 2: Uterus mit intravenöser Leiomyomatose, HE x 150. ....* 14



---

<i>Abbildung 3: Übersichtsaufnahme des Uterus myomatosus, HE x 150 .....</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 4: Übersichtsaufnahme des Uterus myomatosus, HE x 150 .....</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 5: Uterus myomatosus mit intravenöser Leiomyomatose, HE x 250.....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 6: Uterus myomatosus mit intravenöser Leiomyomatose, HE x 250.....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 7: Detailaufnahme der intravenös gelagerten Leiomyom-Anteile,.....</i>	<i>17</i>

## 11 Abkürzungsverzeichnis

Übersicht der verwendeten Abkürzungen

AP – Alkalische Phosphatase

Bili - Bilirubin

BSO – Bilaterale Salpingo-Oophorektomie

BZ-EDTA – Blutzucker-Ethylendiamintetraacetat

Ca – Calcium

Ery – Erythrozyten

ESS – endometriales Stromasarkom

gGT – gamma Glutamyl-Transferase

GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Hb - Hämoglobin

HE – Hämatoxilin- Eosin- Färbung

HK - Hämatokrit

HPF – High Power Field (= 400-fache Vergrößerung im Mikroskop)

INR –International Normalized Ratio

IVL – intravenöse Leiomyomatose

K – Kalium

K.A. – Keina Angabe

KHE- Kein Hinweis auf Erkrankung

Krea - Kreatinin

LDH – Lactatdehydrogenase

Leuko – Leukozyten

LPL – Lipoleiomyomatose

LSO – Linksseitige Salpingo –Oophorektomie

MCH – mean corpuscular haemoglobin

MCH - mean corpuscular haemoglobine

MCV – mean corpuscular volume

MPV – mean corpuscular volume  
NA – Natrium  
NE - nicht ermittelbar  
PTT – partielle Thromboplastin-Zeit  
RDW – Red cell distribution width  
RDW – red cell distribution width  
RSO – Rechtsseitige salpingo –Oophorektomie  
STAH – Subtotale Abdominale Hysterektomie  
TAH – Totale Abdominale Hysterektomie  
TEE – transösophageale Echokardiographie  
Thrombo - Thrombozyten  
TTE – transthorakale Echokardiographie  
U-Bakt . Urin Bakterienkonzentration  
U-Bili – Urin Bilirubin  
U-Ery.- Erythrozyten im Urin  
U-GluTr –Urin-Glutamyl-tRNA-Transferase  
U-Keton – Urin-Ketongehalt  
U-Leuko – Urin-Leukozyten  
U-pH – Urin-pH-Wert  
U-Ubg – Urin-Urobilinogen

## 12 Lebenslauf

<b>Name</b>	Christoph Bernhard Schawe
<b>Anschrift</b>	Damenweg 35, 49082 Osnabrück
<b>Geburtstag und -ort</b>	04.04.1978 in Warendorf
<b>Familienstand</b>	ledig
<b>Konfession</b>	römisch-katholisch
<b>Nationalität</b>	deutsch
<b>Eltern</b>	Hermann Schawe und Mechthild Schawe, geb.Karrenbrock
<b>Geschwister</b>	ein Bruder, eine Schwester
<b>1984 - 1988</b>	Johannesschule Sassenberg
<b>1988 - 2007</b>	Gymnasium Laurentianum in Warendorf
<b>10.06.1997</b>	Abitur
<b>1997 - 1998</b>	Zivildienst im Altenzentrum St.Josef in Sassenberg
<b>WS 98/99 - SS 2004</b>	Zahnmedizinstudium an der Westfälischen- Wilhelms- Universität Münster
<b>22.12.2004</b>	Zahnmedizinisches Staatsexamen
<b>15.01.2005</b>	Approbation als Zahnarzt
<b>2005 – 2007</b>	Assistenz Zahnarzt in Gemeinschaftspraxis in Osnabrück
<b>Seit April 2007</b>	Niedergelassener Zahnarzt in Osnabrück

## 13 Danksagung

In erster Linie gebührt mein Dank Prof. Dr. Rainer Horst Krech für die freundliche Überlassung des Themas und seine permanente Unterstützung und Betreuung bei der Verwirklichung dieser Arbeit. Gleichzeitig möchte ich den Mitarbeitern seiner Abteilung danken, die mich während der Zeit zuvorkommend unterstützt haben.

Des Weiteren gilt mein Dank Carsten Volker, der mir mit seiner netten und kompetenten Betreuung in allen EDV Belangen bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr geholfen hat.

Ohne permanente Unterstützung und Schaffung vieler Freiräume durch meinen Onkel und Sozius Dr. Bernhard Karrenbrock wäre die Anfertigung dieser Dissertation erheblich schwerer gefallen. Ihm und unserer Sozia Heike Voß möchte ich an dieser Stelle Dank sagen.

Zum Schluss möchte ich mich ausdrücklich bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken, auf deren Hilfe ich mich nicht nur während des Studiums immer habe verlassen können.