

Aus der Klinik für Gynäkologie, Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Biomarker bei Myompatientinnen: prä- und postoperative  
Verlaufsbeobachtung von LDH, CA 125 und IGF-1 und  
Korrelation zum Wiederauftreten von Myomen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michaela Jacob  
aus Bremen

Datum der Promotion: 03.12.2021

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in englischer Sprache am 12.02.2021 online veröffentlicht in:

Jacob M, Richter R, Sehouli J, David M. Evaluation of Biomarkers in Myoma Patients: A Prospective Study Investigating the Role of LDH, CA 125, and IGF-1 after Uterus-Preserving Surgical Therapy. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2021:1–8.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>II</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Kurzzusammenfassung</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Myome .....	1
1.1.1 Allgemeines und Epidemiologie .....	1
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	2
1.1.3 Einteilung .....	3
1.1.4 Klinik .....	5
1.1.5 Diagnostik .....	6
1.1.6 Therapie.....	7
1.1.6.1 Medikamentöse Therapie .....	8
1.1.6.2 Interventionelle Therapie .....	9
1.1.6.3 Operative Therapie.....	10
1.2 Biomarker .....	12
1.2.1 LDH.....	12
1.2.2 CA 125.....	12
1.2.3 IGF-1 .....	13
1.3 Stand der Forschung zu Biomarkern bei Myomen .....	14
1.4 Forschungsfrage/ Studienziel.....	16
<b>2 Methoden</b> .....	<b>18</b>
2.1 Planung der Studie/ Allgemeines .....	18
2.2 Rekrutierung der Patientinnen.....	18
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
2.4 Datenerhebung .....	20
2.5 Setting und Ablauf .....	21
2.6 Analyse der Biomarker/ Labormethoden .....	21
2.7 Statistische Tests .....	22
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
3.1 Studienkollektiv .....	24
3.1.1 Patientinnendaten .....	24

3.1.2	Myomcharakteristika .....	27
3.1.3	Laborwerte .....	28
3.2	Erweiterte LDH-Gruppe .....	30
3.2.1	Patientinnendaten der erweiterten LDH-Gruppe .....	30
3.2.2	Myomcharakteristika der erweiterten LDH-Gruppe .....	31
3.2.3	Laborwerte der erweiterten LDH-Gruppe .....	32
3.3	Ergebnisse Hauptfragestellungen .....	34
3.4	Ergebnisse Sekundärfragen .....	37
3.4.1	Korrelation der Biomarker zu den Myomcharakteristika und Dauer des Vorhandenseins der Myome .....	37
3.4.2	Korrelation Symptomstärke und Höhe Biomarker .....	39
3.4.3	Korrelation LDH und Regressionszeichen .....	40
3.4.4	Grenzwerte der Biomarker und Vorhersagewerte für Myome .....	40
3.5	Ergebnisse der erweiterten LDH-Gruppe .....	41
3.5.1	Korrelation LDH zu Größe, Gewicht, Anzahl und Lage .....	41
3.5.2	Korrelation LDH zu Regressionszeichen .....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	44
4.2	Einordnung der Studienergebnisse und Literaturvergleich .....	45
4.2.1	Zeigen die Ergebnisse zur Höhe und Dynamik der Biomarker-Werte eine Eignung von LDH, CA 125 und/oder IGF-1 als Biomarker für Myome? ....	45
4.2.2	Lassen sich Grenzwerte oder Risikoscores für das Vorliegen oder Wiederauftreten von Myomen entwickeln? .....	50
4.2.3	Geben die Werte der Biomarker Aufschluss über bestimmte Charakteristika der Myome? .....	51
4.2.4	Lässt sich ein Zusammenhang zwischen myombedingter Symptomstärke und Höhe des Wertes eines oder mehrerer Biomarker feststellen? .....	53
4.2.5	Sind die Serumwerte von LDH höher, wenn sonographisch bzw. histopathologisch Degenerations- bzw. Nekrosezeichen bei Myomen vorliegen? .....	54
4.3	Stärken der Studie .....	54
4.4	Limitationen der Studie .....	55
4.5	Schlussfolgerungen/ Ausblick .....	55
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>72</b>
<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>73</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>74</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>76</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>77</b>

## Kurzzusammenfassung

**Einleitung:** Myome gehören zu den häufigsten Unterbauchtumoren der Frau. Diagnostischer Standard ist die Sonographie, ein evaluierter und etablierter Biomarker existiert bisher nicht. Ein solcher Biomarker für Myome könnte eine frühzeitige Diagnose eines (Wieder-) Auftretens von Myomen und damit den Patientinnen eine frühzeitige Therapie ermöglichen. Die Datenlage zu Biomarkern für Myome ist bisher ungenügend und sehr heterogen. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich Hinweise, dass LDH, CA 125 oder IGF-1 als Biomarker geeignet sein könnten.

Die vorliegende Studie untersucht daher, ob es nach uteruserhaltender Myomoperation zu einem Abfall von LDH, CA 125 und/oder IGF-1 kommt und ob diese Parameter darum geeignet sein könnten, das Vorliegen von Myomen anzuzeigen bzw. ob ein potentieller erneuter Anstieg nach sechs Monaten auf ein Wiederauftreten von Myomen hindeutet.

**Methoden:** Es wurden alle Frauen, die im Zeitraum 06/2016 – 08/2018 eine Klinikmyomsprechstunde aufsuchten mit geplanter uteruserhaltender Myomoperation wurde dazu eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Die Blutwerte für LDH, CA 125 und IGF-1 wurden bei jeder Patientin zu drei Zeitpunkten untersucht: präoperativ (T0), direkt postoperativ (T1) und sechs Monate postoperativ (T2). Außerdem wurde bei jeder Patientin präoperativ und sechs Monate postoperativ eine transvaginale Sonographie vom gleichen Untersucher durchgeführt.

In einer zusätzlichen retrospektiven Datenerhebung wurde eine mögliche Korrelation von erhöhten präoperativen LDH-Werten und dem Vorliegen histologischer Regressionszeichen der Myome untersucht.

**Ergebnisse:** Es konnten insgesamt 139 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden, von denen 83 Patientinnen (18-50 Jahre) mit histopathologisch gesicherter Diagnose eines Myoms und uteruserhaltender Myomoperation alle Studienkriterien erfüllten. Es kam direkt postoperativ zu einem signifikanten Abfall der LDH Werte (Median (Q1-Q3) T0: 239 U/l (217-266 U/l); T1: 217 U/l (190-255 U/l),  $p < 0,001$ ), ebenso verhielt sich IGF-1 (Median (Q1-Q3) T0: 140,4 ng/ml (118,6-179,0 ng/ml); T1: 112,4 ng/ml (99,5-143,0 ng/ml),  $p < 0,001$ ). Für die CA 125-Werte konnte ein leichter Anstieg gezeigt werden, der jedoch nicht signifikant war. Die LDH-Werte nach sechs Monaten zeigten zu den direkt postoperativen Werten keinen signifikanten Unterschied. Für IGF-1 konnte hingegen ein erneuter signifikanter Anstieg gezeigt werden (Median (Q1-Q3) T2: 144,9

ng/ml (124,7-191,2 ng/ml),  $p < 0,001$ ). Dies betraf sowohl die Subgruppe mit erneutem Myomnachweis als auch die ohne erneuten Myomnachweis.

In einer erweiterten Datenauswertung ( $n = 261$  Patientinnen) ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen den präoperativen LDH-Werten und dem Vorliegen von histologischen Regressionszeichen nachweisen.

**Schlussfolgerung:** Der postoperative Abfall von LDH und IGF-1 nach uteruserhaltener Myomoperation lässt auf eine Beeinflussung dieser Parameter durch Myome schließen, was eine potentielle Eignung als Biomarker bedeuten könnte.

## **Abstract**

**Introduction:** Myomas are one of the most common lower abdominal tumors in women. Diagnostic standard is ultrasound, whereas an evaluated and established biomarker does not exist yet. Such a biomarker for fibroids could allow an early diagnosis of a (re)occurrence of fibroids and thus enable patients to receive early therapy. Until today, data on biomarkers for fibroids is insufficient and very heterogeneous. LDH, CA 125 and IGF-1 have already been described in literature as possible suitable biomarkers.

Therefore, the present study investigates blood levels of LDH, CA 125 and/or IGF-1 decrease after uterus-preserving myoma surgery and the suitability of these parameters as indicators of the presence or recurrence of myomas.

**Methods:** Any woman eligible for uterus-preserving myoma surgery and attending our clinic's myoma consultation in the period 06/2016 - 08/2018 was invited to participate in the study. Blood levels of LDH, CA 125, and IGF-1 were assessed preoperatively (T0), immediately postoperatively (T1), and six months postoperatively (T2). In addition, transvaginal sonography was performed preoperatively and six months postoperatively by the same investigator.

An additional retrospective data collection was performed to investigate a possible correlation of elevated preoperative LDH levels and the presence of histological signs of fibroid regression.

**Results:** A total of 139 patients was included in the study, of whom 83 patients (18-50 years) with histopathologically confirmed diagnosis of fibroid and uterus-preserving fibroid surgery fulfilled all study criteria. There was a significant decrease in LDH levels immediately postoperatively (median (Q1-Q3) T0: 239 U/l (217-266 U/l); T1: 217 U/l (190-

255 U/l),  $p < 0.001$ ). IGF-1 showed similar changes (median (Q1-Q3) T0: 140.4 ng/ml (118.6-179.0 ng/ml); T1: 112.4 ng/ml (99.5-143.0 ng/ml),  $p < 0.001$ ). A slight but not significant increase was observed in CA 125 levels. LDH levels at six months did not differ significantly from the immediate postoperative values. However, IGF-1 showed another significant increase six months postoperatively compared to T1 (median (Q1-Q3) T2: 144.9 ng/ml (124.7-191.2 ng/ml),  $p < 0.001$ ). This affected both the subgroup with new myoma detection and the one without new myoma detection.

In an extended data analysis ( $n = 261$  patients), a significant correlation between preoperative LDH levels and the presence of histological signs of regression could be demonstrated.

**Conclusion:** The postoperative decrease of LDH and IGF-1 after uterus-preserving myoma surgery suggests that these parameters are influenced by myomas, which might imply a potential suitability as biomarkers.

# 1 Einleitung

## 1.1 Myome

### 1.1.1 Allgemeines und Epidemiologie

Myome sind die häufigsten gutartigen Tumore des Uterus und betreffen 20 - 50% der Frauen im reproduktiven Alter (1). Die Inzidenz steigt mit dem Alter an, sodass sie bei Frauen über 30 Jahre bei 20 - 40% liegt (2) und in den späten 40er Jahren sogar bis auf 70 - 80% steigt (3, 4). Die Autoren Cramer und Patel haben in einer älteren Studie die Hysterektomiepräparate von 100 Frauen untersucht und konnten in 77 Fällen Myome nachweisen, wobei in 84% multiple Myome vorlagen (5). Da jedoch von allen betroffenen Frauen nur ca. 25% klinische Symptome im Laufe ihres Lebens entwickeln, existieren keine exakten Angaben zur Prävalenz (1, 6).

Frauen afrikanischer Herkunft haben dabei ein deutlich erhöhtes Risiko, Myome zu entwickeln; sie sind im Durchschnitt jünger bei der Diagnosestellung und leiden unter stärkerer Symptomatik im Vergleich zu kaukasischen Frauen (2, 3, 7).

Weitere Risikofaktoren für das Entstehen von Myomen sind neben der Herkunft und des Alters auch reproduktive Faktoren: Schwangerschaften haben einen protektiven Effekt auf die Entwicklung von Myomen, für Nullipara besteht daher ein erhöhtes Risiko (8, 9). Des Weiteren scheint eine frühe Menarche und späte Menopause die Entstehung von Myomen zu beeinflussen (10, 11). Nach der Menopause bilden sich die Myome oftmals zurück (12, 13). Auch eine familiäre Häufung ist beschrieben, was eine genetische Komponente vermuten lässt (14). Adipositas gilt als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von Myomen (15, 16).

Insgesamt stellen Myome einen erheblichen Faktor in der Belastung der Gesundheit von Frauen dar: Bei jungen Frauen zwischen 15 und 54 Jahren sind Myome für 29% aller gynäkologischen Klinikaufenthalte verantwortlich (17). Weiterhin erfolgen 40 - 60% aller durchgeführten Hysterektomien aufgrund von Myomen (18). Ein Review von Cardozo et al. kommt auf einen Betrag von jährlich 5,9 - 34,4 Milliarden US-Dollar, der aus den direkten und indirekten Kosten durch Myome in den Vereinigten Staaten entsteht (19).

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Myome, histologisch meist Leiomyome, bestehen aus monoklonalen glatten Muskelzellen des Myometriums mit einem unterschiedlich stark ausgeprägten Bindegewebsanteil (20, 4). Nach der Erstbeschreibung als Geschwülste aus Muskelzellen durch Julius Vogel 1843 legte Rudolf Virchow, unter dem von ihm entwickelten Terminus „Myom“, in der 23. Vorlesung seines Geschwulstwerkes die wesentlichen Erkenntnisse zur Pathologie der Myome dar (21). Charakteristisch ist die Spindelform der Zellen mit reichlich blass eosinophilem Zytoplasma sowie die gute Abgrenzbarkeit der Myome zum umliegenden Gewebe durch eine Pseudokapsel (1, 22, 23). Häufig finden sich multiple Myome (24). Myome weisen im Bereich der Pseudokapsel eine zirkuläre Vaskularisation auf (25). Kommt es zu einer Unterversorgung der Myome können sich degenerative und regressive Veränderungen bilden sowie Nekrosen entstehen (25, 24). Differentialdiagnostisch sind die seltenen malignen Leiomyosarkome abzugrenzen, welche durch eine höhere Proliferationsrate (erhöhter Mitosegehalt), den Grad der Atypie und Tumorzellnekrosen gekennzeichnet sind (22, 1, 23). Sie machen etwa 1% aller glattmuskulären Tumoren des Uterus aus und treten meist um das 50. Lebensjahr auf (24).

Die Ätiologie von Myomen ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird ein Zusammenspiel aus genetischer Disposition sowie verschiedenen Hormonen, Wachstumsfaktoren und Zytokinen vermutet (6). Passend zum Auftreten der Myome in der reproduktiven Phase der Frau gilt der Einfluss von Östrogen auf das Myomwachstum als gesichert (26, 6). Östrogen-Rezeptoren sind in Myomen reichlich exprimiert, um ein gutes Ansprechen auf das zirkulierende Östrogen zu gewährleisten (12, 20). Neben Östrogen spielt auch Progesteron eine wichtige Rolle im Wachstum von Myomen, auch wenn der genaue Mechanismus noch nicht verstanden ist (27). Es konnte gezeigt werden, dass in Myomgewebe die Progesteronrezeptoren A und B häufiger vorkommen als in dem umliegenden Myometrium (20, 28, 29). Weiterhin exprimieren Myome höhere Konzentrationen des Enzyms Aromatase, welches Androgene zu Östrogenen synthetisiert, als das umgebende Myometrium (27, 30).

Östrogen reguliert außerdem eine Reihe von Wachstumsfaktoren, u.a. IGF-1 (insulin-like growth factor 1) und PDGF (platelet-derived growth factor) und aktiviert Signalwege (6). Weitere Wachstumsfaktoren wie TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), bFGF (basic fibroblast growth factor) oder VEGF (vascular endothelial growth factor) sind, vor allem durch ihre Fähigkeit, zelluläres Wachstum, Proliferation und Differenzierung zu

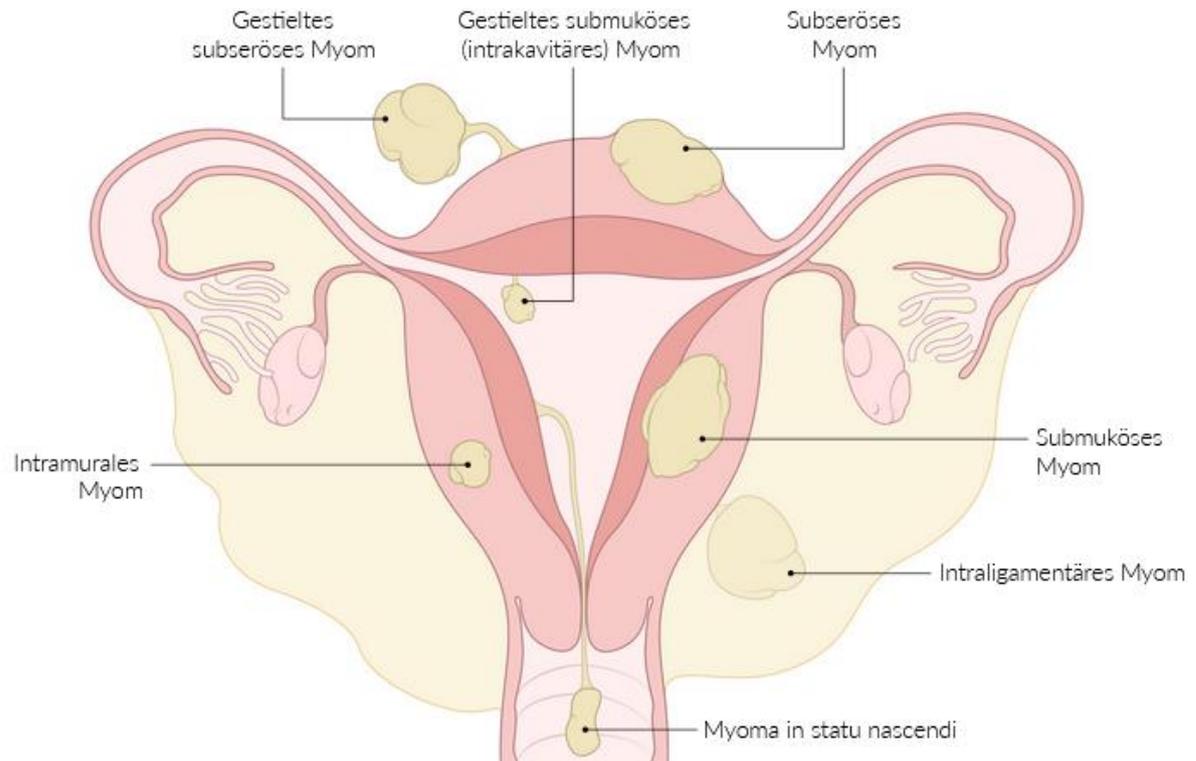
modulieren, an der Entstehung von Myomen beteiligt (27–29, 31). Diese Faktoren sind u.a. für die erhöhte Produktion von extrazellulärer Matrix verantwortlich, die bei der Entstehung von Myomen im Übermaß erfolgt und ein verändertes Proteinprofil mit einer erhöhten Anzahl von Kollagenen, Fibronektin und Proteoglykanen umfasst (27, 29).

### 1.1.3 Einteilung

Myome lassen sich sowohl anhand ihrer Lokalisation einteilen als auch anhand ihrer Lage, also ihrer Beziehung zu den verschiedenen Gewebeschichten des Uterus. Üblich ist dabei die klinische Gliederung in submuköse (5%), intra-/transmurale (54%), subseröse (40%) und intraligamentäre (1%) Myome (23). Submuköse Myome liegen dabei direkt an der Mucosa des Uterus und wachsen nach intracavitär. Intramurale Myome befinden sich in der Muscularis und können sich sowohl Richtung Cavum als auch Richtung Abdominalhöhle ausdehnen. Subseröse Myome liegen unterhalb der Uterusserosa und entwickeln sich in die Abdominalhöhle hinein. Sie können auch als gestielte Variante auftreten oder als seltene Variante innerhalb eines der Uterushaltenden Bänder als intraligamentäres Myom, meist im Ligamentum latum (25). Erhält ein gestieltes subseröses Myom Anschluss an Gefäße des Omentum majus und kommt es daraufhin zu einer sekundären Degeneration des verbindenden Myomstiels zum Uterus, spricht man von einem sehr seltenen „schmarotzenden Myom“ (1, 23). Weitere Sonderformen wären das Cervixmyom und das Myoma in statu nascendi, welches durch den Zervikalkanal hervorragt und gewissenmaßen aus dem Uterus heraus geboren wird (24).

Hinsichtlich der Lokalisation wird zwischen Vorderwand- und Hinterwandmyomen sowie Seitenwand und Fundus differenziert.

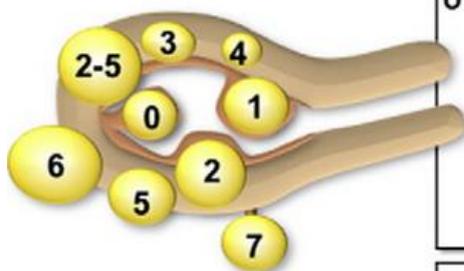
Abbildung 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Lokalisationen der Myome hinsichtlich ihrer Lage innerhalb der Uteruswand.



**Abb. 1:** Schematische Darstellung der Myomlokalisationen (32)

Eine weitere Spezifizierung dieser Kategorien wird in der FIGO-Klassifikation (International Federation of Gynecology and Obstetrics) vorgenommen, die Bestandteil der FIGO-Klassifikation für Blutungsstörungen (PALM-COEIN-Klassifikation) ist. Dargestellt in Abbildung 2.

## Leiomyoma subclassification system



SM - Submucosal	0	Pedunculated intracavitary
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
O - Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥50% intramural
	6	Subserosal <50% intramural
	7	Subserosal pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)
Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below	
	2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

Abb. 2: FIGO Klassifikation (33)

### 1.1.4 Klinik

Während die meisten Patientinnen mit Myomen asymptomatisch sind, leiden ca. 25 - 30% unter verschiedenen Beschwerden (6, 34, 35). Die vielfältige Symptomatik lässt sich in drei große Bereiche gliedern: Blutungsstörungen, Schmerzen und Druckgefühl. Hinzu kommen Einschränkungen der Fertilität und Reproduktion (4).

Blutungsstörungen werden vorrangig durch submuköse Myome hervorgerufen, dabei leiden die Patientinnen meist unter Hyper- und Dysmenorrhoe sowie unter Menorrhagien (4). Die Blutungsstörungen können zu einer Anämie mit einem signifikanten Abfall des Hämoglobin-Wertes führen, mit der Folge von Abgeschlagenheit, verminderter Belastbarkeit oder Luftnot (4, 23).

Neben den Blutungsstörungen sind Schmerzen oder ein Leidensdruck durch ein Druckgefühl im Unterleib häufige Beschwerden von Myompatientinnen. Diese entstehen durch eine Größenzunahme des Uterus, der Größen bis zu vergleichbar mit der 20. SSW (Schwangerschaftswoche) annehmen kann (4). Dabei treten neben der Dysmenorrhoe auch zyklusunabhängige Schmerzen auf (36).

Bei größeren subserösen Myomen kann es zu Druckbeschwerden und Fremdkörpergefühl kommen, die je nach Lage des Myoms auch Blase und Darm durch Kompression oder Verdrängung betreffen können. Die Patientinnen klagen über

Blasendruck und Miktionsbeschwerden bis zur Hydronephrose sowie über Obstipation und Rückenschmerzen bei Druck auf das Rektum (1, 37, 26).

In seltenen Fällen führen Myome zu einem akuten Schmerzereignis bis hin zum Vollbild des akuten Abdomens, etwa wenn es bei größeren gestielten Myomen zu einer Torsion mit Einschränkung der Blutversorgung kommt oder bei degenerativem Zerfall der Myome (24, 25).

Myome können weiterhin zu einer eingeschränkten Fertilität führen, beispielweise durch eine erschwerte Einnistung bei submukösen Myomen, die in das Cavum hineinragen, oder eine Behinderung der Spermienaszension bei Verlegung der Tubenostien (4, 38, 23). Nach erfolgreicher Konzeption treten bei Myompatientinnen häufiger Aborte oder Frühgeburten auf (38, 39). Des Weiteren können Myome selten zu Lageanomalien des Feten führen und eventuell zu einem Geburtshindernis werden. Dies betrifft insbesondere Cervixmyome oder solche Myome, die im Ligamentum Latum lokalisiert sind (38). Myome stellen zudem ein Risikofaktor für weitere Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitige Plazentalösung oder postpartale Atonie dar (4, 40). Insgesamt beeinträchtigen myombedingte Beschwerden erheblich die Lebensqualität, inklusive des psychischen Wohlbefindens und der Arbeitsfähigkeit, der betroffenen Patientinnen (4, 36, 41).

#### 1.1.5 Diagnostik

Zu Beginn der Diagnostik steht wie immer die Anamnese der Patientin, bei der auch neben den Leitsymptomen Blutungsstörungen und Schmerzen spezifisch auf Symptome eingegangen werden sollte, die für Patientinnen zunächst nicht offensichtlich mit einem Myom in Verbindung stehen, wie beispielsweise Obstipationsbeschwerden, oder die aus Scham nicht offensiv von der Patientin angesprochen werden wie Dyspareunie.

In der Inspektion und SpekulumEinstellung ergeben sich nur selten Hinweise auf ein Myom, beispielsweise ließe sich eine verstärkte vaginale Blutung erkennen oder ein sehr seltenes Myom in statu nascendi, welches bereits aus dem Muttermund reicht. Einen ersten Eindruck über die Größe und Lage des Uterus kann der Untersucher in der bimanuellen Tastuntersuchung gewinnen, ggf. lassen sich bereits Anzahl und Lage einzelner Myome erkennen (1). Ein Uterus myomatosus tastet sich vergrößert und unregelmäßig geformt und von derber Konsistenz (1, 20).

Goldstandard zur Detektion von Myomen ist die Sonographie. Üblicherweise wird mit der vaginalen Sonographie begonnen, welche bei Bedarf bei besonders großen Befunden durch die abdominale Sonographie ergänzt wird (1). Ein geübter Untersucher ist in der Lage, anhand des sonographischen Bildes recht verlässliche Aussagen über die Anzahl, Größe und Lage der Myome zu treffen sowie zu ihrer Beziehung zum Myo- und Endometrium. Myome präsentieren sich als solide, runde bis ovale, glatt begrenzte echoarme Raumforderungen mit homogenen, konzentrisch angeordneten Binnenechos (23, 25). Gelegentlich lassen sich bereits in der Sonographie regressive Veränderungen des Myoms darstellen: Durch Verkalkungen kommt es zu echoreichen Arealen mit dorsaler Schallauslöschung, während zentrale Kolliquationsnekrosen als diffuse unregelmäßig begrenzte echoarme Areale im Zentrum des Myoms imponieren. Mittels Dopplersonographie lässt sich die typische Gefäßversorgung als zwiebelschalenartig zirkulär angeordnetes Vaskularisationsmuster mit hohen Flusswiderständen darstellen (23, 25).

In seltenen Fällen ist die MRT (Magnetresonanztomographie) notwendig zur weiteren Differenzierung, beispielweise bei der Abgrenzung zum viel selteneren malignen Leiomyosarkom oder zur Adenomyosis uteri (1, 23, 42). Des Weiteren wird sie zur exakten Bestimmung von Anzahl, Lage und Größe sowie zur genauen Beurteilung der Eindringtiefe von submukösen Myomen in das Myometrium verwendet (20).

Als letzte Stufe steht die invasive Diagnostik mittels Hysteroskopie und Laparoskopie, insbesondere bei unklaren Befunden, zur Verfügung. Die Hysteroskopie wird zur Abklärung von Blutungsstörungen eingesetzt, gerade auch bei postmenopausalen Blutungen, und hilft in der Unterscheidung zwischen submukösen Myomen und Polypen. Des Weiteren bietet sie im gleichen Eingriff die Möglichkeit zur therapeutischen Intervention. Eine diagnostische Laparoskopie kommt bei der Abklärung unklarer Unterbauchschmerzen zum Einsatz und kann bei der genauen Beurteilung von subserösen, intramuralen oder intraligamentären Myomen helfen (1, 23, 20).

#### 1.1.6 Therapie

Eine Therapie sollte grundsätzlich nur bei symptomatischen Patientinnen erfolgen. Bei der Wahl der Therapiemethode stehen mehrere medikamentöse und nicht-medikamentöse Verfahren sowie verschiedene Operationstechniken zur Verfügung. Die Wahl der für die jeweilige Patientin passenden Therapie-Option erfolgt mit ihr gemeinsam

und unter Berücksichtigung vielfältiger Faktoren, sowohl der vorhandenen Myome als auch der Lebensumstände der Patientin. So spielen neben Lage, Anzahl und Größe der Myome natürlich die vorhandenen Symptome eine Rolle, als auch das Alter der Patientin und damit ein möglicher Kinderwunsch oder die Zeit bis zum Eintritt in die Menopause (1, 43).

#### 1.1.6.1 Medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Therapie stehen orale Antikontrazeptiva, das Levonorgestrel Intrauterinsystem, GnRH-Analoga und der Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristalacetat (UPA) zur Verfügung. Die Entscheidung richtet sich jeweils nach dem angestrebten Therapieziel. So werden kombinierte orale Antikontrazeptiva vor allem zur symptomatischen Therapie bei Menorrhagien und Dysmenorrhoe eingesetzt (44, 4). Der Wirkmechanismus ist die Induktion eines relativen Östrogenmangels, um das Myomwachstum nicht weiter zu fördern (1).

Das Levonorgestrel Intrauterinsystem, ein Langzeitkontrazeptivum, wird ebenfalls zur Symptomkontrolle bei Blutungsstörungen verwendet. Mehrere Studien konnten zeigen, dass es unter der kontinuierlichen Progesteronfreisetzung zu einer Verbesserung der myombedingten Menorrhagie und einer damit einhergehenden Anämie kommt (45–47).

Einen hohen Stellenwert nehmen die GnRH-Analoga ein. Sie führen über eine unphysiologische Dauerstimulation in der Hypophyse mit nachfolgender Down-Regulation der GnRH-Rezeptoren zur Induktion eines reversiblen hypogonadotropen Hypogonadismus (1, 23). Dadurch kommt es zu einer deutlichen Größenreduktion der Myome um bis zu 50%, die jedoch nach Absetzen der Therapie reversibel ist (23, 4, 48). Die durch den induzierten Östrogenmangel ausgelösten Nebenwirkungen gleichen denen des Klimakteriums: Hitzewallungen, Schlaflosigkeit, Libidoverlust und genitale Atrophie sowie nach längerer Anwendung von mehr als sechs Monaten eine Abnahme der Knochendichte (49, 1, 48). Aus diesen Gründen sind GnRH-Analoga nur zur Überbrückung geeignet, beispielweise bis zum Beginn der Menopause oder vor einer endgültigen operativen Therapie. Besonders Frauen mit sehr großen Myomen oder mit anämisierenden Blutungsstörungen profitieren von einer präoperativen Anwendung (49, 4).

Eine weitere Option bildet die medikamentöse Therapie mit dem Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristalacetat (UPA), welche sowohl zu einer Symptomkontrolle bei

myombedingten Blutungsstörungen als auch zu einer Größenreduktion der Myome führt (50, 51). UPA wirkt über eine Kombination aus Hemmung der Zellproliferation, Stimulation der Apoptose und Fibrose-Resorption (52). Im Gegensatz zu den GnRH-Analoga treten keine klimakterischen Nebenwirkungen auf. Es muss jedoch eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte erfolgen, da es in seltenen Fällen zu schweren Leberschäden kommen kann, bis hin zur Notwendigkeit der Lebertransplantation (53). Aufgrund dessen fand im Jahr 2020 ein Überprüfungsverfahren durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte statt, während die Zulassung ruhte (54). Im Februar 2021 erschien ein neuer Rote-Hand-Brief zu UPA, der eine Verwendung nur noch bei mittleren oder starken Symptomen gestattet, bei Patientinnen, die die Menopause noch nicht erreicht haben und bei denen eine Embolisation oder eine chirurgische Therapie nicht möglich oder fehlgeschlagen ist (55). Auch müssen die Patientinnen streng über das Risiko der Leberschädigung aufgeklärt werden. Eine bisher übliche Verwendung als Überbrückung vor einer operativen Therapie zur Symptomkontrolle und Größenreduktion des Myoms soll nicht mehr erfolgen (56).

#### 1.1.6.2 Interventionelle Therapie

Es existieren zwei radiologische Verfahren zur Myomtherapie: die Uterusarterienembolisation (UAE) und die Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS).

Bei der UAE wird das Embolisat (meist Polyvinylalkoholpartikel) unter Röntgenkontrolle per Katheter über die Arteria femoralis in beide Arteria uterina eingebracht (57). Die Folge ist eine komplette Unterbrechung oder deutliche Verminderung der Blutzufuhr zu den Myomen, was konsekutiv zu einer ischämischen Nekrose der Myome mit Größenreduktion führt, wobei bis zur maximalen Reduktion 6 - 12 Monate vergehen (58, 57, 1). In mehreren Studien konnte durch die UAE eine deutliche Verbesserung der Beschwerden und der Lebensqualität gezeigt werden (59, 60). 9 - 32% der behandelten Frauen benötigen im Verlauf jedoch noch eine chirurgische Therapie (59, 58). Das Verfahren gilt insgesamt als nebenwirkungsarm (58). Häufiger tritt nach einigen Tagen das sogenannte Postembolisationssyndrom auf, was sich mit leichten Schmerzen, Fieber, Unwohlsein und Fatigue äußert (59, 58). Insbesondere bei submukösen Myomen kann es aufgrund der Zersetzungsprozesse des nekrotischen Myoms zu vaginalem Ausfluss und Blutungen kommen, bis hin zur Ausstoßung von nekrotischem

Myomgewebe (58, 1). Als seltene, aber schwerwiegende Komplikation ist die venöse Thromboembolie mit Gefahr der Lungenembolie zu nennen (58).

Die UAE sollte nicht bei Frauen mit Kinderwunsch oder vor abgeschlossener Familienplanung eingesetzt werden, da es Hinweise auf eine Beeinträchtigung der ovariellen Funktion mit verminderten Schwangerschafts- und Entbindungsraten und vermehrten Aborten gibt (58, 57, 61, 62). Als weitere Kontraindikation für eine UAE gelten eine Kollateralversorgung der Myome, unbehandelte Infektion im kleinen Becken, eine bestehende Schwangerschaft, Malignitätsverdacht, Kontrastmittelallergie, Niereninsuffizienz und eine manifeste Hypothyreose (62).

MRgFUS ist ein nicht-invasives thermoablatives Verfahren zur Therapie symptomatischer Myome. Das Prinzip beruht auf der punktuellen Erhitzung der Myome auf 60 - 85°C durch gebündelte Ultraschallwellen unter Schonung des umliegenden Gewebes und Therapieüberwachung per MRT (63). Durch die Hitze einwirkung kommt es zur Nekrose mit anschließender Größenreduktion des Myoms (63). In Studien konnte gezeigt werden, dass die meisten Patientinnen im Anschluss eine deutliche Besserung der myombedingten Beschwerden erreichen und ihre Lebensqualität steigt (64, 65). Im Gegensatz zur UAE ergibt sich nach bisherigen Erkenntnissen keine Kontraindikation für Patientinnen mit Kinderwunsch (66, 67). Es müssen jedoch einige Kriterien bei der Auswahl geeigneter Patientinnen berücksichtigt werden: Bei mehr als 5 Myomen und bei Myomen größer als 10 cm im Durchmesser sind die Aussichten auf eine erfolgreiche Therapie sehr eingeschränkt (68).

#### 1.1.6.3 Operative Therapie

An operativen Verfahren zur Myomtherapie muss grundsätzlich zwischen der Myomenukleation und der Hysterektomie unterschieden werden.

Mit etwa einem Drittel aller Diagnosen stellen Myome die häufigste Indikation zur Hysterektomie (HE) dar (18). Die Operation kann über verschiedene Zugangswege erfolgen: vaginal, laparoskopisch als laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH), laparoskopische suprazervikale Hysterektomie (LASH) oder totale laparoskopische Hysterektomie (TLH) oder offen chirurgisch per Laparotomie (mit oder ohne Erhalt der Zervix). Die Auswahl des entsprechenden Verfahrens muss nach den individuellen Gegebenheiten mit der Patientin entschieden werden. Die vaginale HE und laparoskopische Methoden haben den Vorteil einer schnellen Rekonvaleszenz mit

kürzeren Klinikaufenthalten (69, 23). Die HE stellt eine definitive Therapie dar, da ein erneutes Auftreten von Myomen ausgeschlossen ist (37). Entsprechend zeigen Studien eine sehr große Patientinnenzufriedenheit mit deutlichem Anstieg der Lebensqualität (37, 70). Da sie jedoch mit dem Verlust der Fertilität einhergeht, kommt sie nur für Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung in Betracht.

Die Myomenukleation als uteruserhaltene chirurgische Therapie kann je nach Lokalisation, Anzahl und Größe der Myome hysteroskopisch, laparoskopisch oder per Laparotomie erfolgen. Grundsätzlich stellt die Myomenukleation eine sichere und effektive Alternative zur Hysterektomie dar, birgt jedoch unabhängig vom gewählten Operationszugang immer das Risiko eines Wiederauftretens von neuen Myomen (71). Die hysteroskopische Myomenukleation kommt bei submukösen Myomen zum Einsatz, wobei ein großer intramuraler Myomanteil als wichtigste Limitation gilt. Seltene Komplikationen sind Infektion, Uterusperforation und eine Hypervolämie durch Einschwemmen von Spülflüssigkeit (sog. Überwässerungssyndrom) (71).

Der laparoskopische Zugangsweg hat sich insbesondere bei subserösen Myomen als Alternative zur offenen abdominalen Myomenukleation etabliert, da er die Vorteile minimal-invasiver Chirurgie wie geringere postoperative Schmerzen und eine schnellere Rekonvaleszenz mit sich bringt (72). Eine besondere Schwierigkeit besteht in der laparoskopischen Nahttechnik zum Verschluss der Uteruswunde, da sie im Falle einer Schwangerschaft die Gefahr einer Uterusruptur birgt (73, 74).

Bei der klassischen offenen abdominalen Myomenukleation erfolgt der Zugang meist über einen sog. Pfannenstil-Schnitt. Es bestehen nahezu keine Limitationen bezüglich Anzahl oder Größe der zu entfernenden Myome. Die Herausforderung ergibt sich in der möglichst anatomischen Rekonstruktion des Uterus, insbesondere bei Entfernung mehrerer größer Myome und Eröffnung des Cavum uteri, damit der Uterus einer nachfolgenden Schwangerschaft standhält und es nicht zu einer Ruptur kommt (75, 76). Zu den Komplikationen zählen insbesondere ein verstärkter intraoperativer Blutverlust sowie Adhäsionen mit möglicherweise negativer Auswirkung auf die Fertilität, postoperatives Fieber und Infektionen, Thrombosen und ein paralytischer Ileus (77, 78, 76).

## 1.2 Biomarker

### 1.2.1 LDH

Die Laktatdehydrogenase (LDH) katalysiert als zytoplasmatisches Enzym die reversible Reduktion von Pyruvat zu Laktat. Sie kommt prinzipiell in allen Körperzellen vor, wird jedoch in fünf verschiedenen gewebetypischen Isoenzymen gebildet (79). Die Halbwertszeit der verschiedenen Isoenzyme variiert stark und reicht von 8 - 12 Stunden bis zu mehreren Tagen (80). Aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens ist LDH bei einer Vielzahl von Erkrankungen erhöht, wobei es durch Zellschädigung zu einer erhöhten LDH-Konzentration im Blut kommt (79). Hieraus ergibt sich auch die wichtigste Fehlerquelle erhöhter LDH-Werte, bedingt durch Hämolyse durch erhöhte Scherkräfte bei der Blutentnahme (79, 80). Explizit zur Diagnostik wird die LDH bei hämolytischen und megaloblastären Anämien, Differentialdiagnose des Ikterus und Verdacht auf Leberschädigung verwendet (79, 80).

Eine Erhöhung der LDH wird bei einer Vielzahl an Krebserkrankungen beobachtet und hat oftmals eine prognostische Relevanz (81–84).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Gesamt-LDH bestimmt.

Da die Teilnehmerinnen sich im Laufe der Studie alle einer Operation unterzogen haben, ist es wichtig abschließend anzumerken, dass auch die Gewebeschädigung im Rahmen einer Operation zu einem gewissen postoperativen Anstieg der LDH führen kann (80).

### 1.2.2 CA 125

CA 125 (Cancer Antigen 125, auch Carbohydrate antigen 125) ist ein Glykoprotein und gilt als Tumormarker für das seröse Ovarialkarzinom. Das Molekulargewicht beträgt 200 kDa (85, 86). Die Halbwertszeit von CA 125 beträgt 4 - 6 Tage (85). CA 125 kommt physiologisch im Amnion, in Derivaten des fetalen Zölomepithels (Pleura, Peritoneum, Perikard) sowie in Mesothelzellen vor (85, 86). Bei Erwachsenen wird CA 125 im Tubenepithel, Endometrium, Endocervix sowie in der Pleura und im Peritoneum exprimiert (86).

In der Klinik wird CA 125 hauptsächlich zur Diagnose und Differentialdiagnose, Prognose und zum Therapiemonitoring und Erkennen von Rezidiven von Ovarialkarzinomen verwendet (87–89). Neben Ovarialkarzinomen ist eine Erhöhung von CA 125 in der Gynäkologie auch bei Endometrium- und Mammakarzinomen, Ovarialzysten,

Endometriose und Myomen sowie in der Frühschwangerschaft zu beobachten (86, 90–93). Darüber hinaus ist CA 125 jedoch auch bei vielen benignen und malignen Erkrankungen anderer Organe erhöht, die mit einer Reizung des Peritoneums oder der Pleura, z.B. bei Aszites und Pleuraergüssen, einhergehen. Als Beispiele wären hier das Lungenkarzinom, chronische Lebererkrankungen, Herz- und Niereninsuffizienz, chronische Pankreatitiden und Adenokarzinome des Gastrointestinaltraktes zu nennen (94–96).

### 1.2.3 IGF-1

IGF-1 (Insulin-like growth factor 1; Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; veraltet auch: Somatomedin C) ist ein Peptidhormon mit 70 Aminosäureresten und einer Molmasse von 7647 Dalton, das abhängig vom Wachstumshormon synthetisiert wird (97). In seiner Strukturformel ähnelt es sehr stark dem Proinsulin und besitzt neben seinen regulatorischen Wirkungen auf das Wachstum und insulinähnlichen Effekten auch mitogene Effekte (97–99). 70% des zirkulierenden IGF-1 werden in der Leber gebildet, zusätzlich wird es jedoch auch in vielen weiteren Geweben synthetisiert und wirkt als auto- bzw. parakriner Faktor (97, 100). Der Großteil des IGF-1 zirkuliert nicht frei, sondern ist an verschiedene spezifische Bindungsproteine gebunden, wodurch die Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit reguliert werden: Freies IGF-1 hat nur eine Halbwertszeit von maximal 30 Minuten, während es in der gebundenen Form 20 - 30 Stunden sind (97, 100).

Klinisch wird IGF-1 zur Diagnostik von hypophysär bedingten Wachstumsstörungen eingesetzt, wobei es in Abhängigkeit des Wachstumshormons bei einer Hormonüberproduktion (Hypophysenadenom) ebenfalls erhöht ist und bei einem Hormonmangel erniedrigt (97, 100). Gründe für einen erniedrigten Spiegel sind außerdem: Malnutrition, Malabsorption, Niereninsuffizienz und schlecht eingestellter Diabetes (97). Die Grenzwerte richten sich dabei nach Geschlecht und Alter, wobei die höchsten Spiegel in der Pubertät/Übergang zur Adoleszenz erreicht werden, weswegen neben dem chronologischen Alter auch die Pubertätsentwicklung (Tanner Stadien) in die Bewertung miteinbezogen werden muss (97, 101, 100).

Aufgrund seiner mitogenen Wirkung wird eine Rolle von IGF-1 in der Tumorentstehung vermutet, was durch das Vorhandensein von IGF-1 in verschiedenen malignen Zellen untermauert wird (97, 100).

### 1.3 Stand der Forschung zu Biomarkern bei Myomen

Biomarker sind definiert als ein „[o]bjektiv erkenn- und bestimmbares biologisches Merkmal (Protein, Enzym, Hormon), dessen Vorhandensein oder vermehrtes Vorkommen in Geweben und Körperflüssigkeiten ein unverwechselbares, physiologisches (z. B. Blutgruppe) oder auf einen Krankheitszustand hindeutendes (z. B. Tumormarker) Kennzeichen ist“ (Pschyrembel online. Biomarker. Zugriffsdatum: 14.01.2021. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Biomarker/H0H6S/doc/>). Sie können in vielfältigen klinischen Situationen von großem Nutzen sein, sei es in der (Früh-) Erkennung subklinischer Erkrankungen, Risikostratifizierung, Abgrenzung zu Differentialdiagnosen oder zum Therapie-Monitoring (102). Bisher existiert kein evaluierter und etablierter Biomarker für Myome, gleichwohl wurden verschiedenste Enzyme, Hormone und Wachstumsfaktoren in Studien auf ihre Tauglichkeit als Biomarker hin untersucht. Im Folgenden wird der Fokus auf die drei in dieser Arbeit untersuchten potentiellen Biomarker LDH, CA 125 und IGF-1 gelegt, zu denen in der Literatur bisher widersprüchliche Ergebnisse zu finden sind.

Koukourakis et al. haben in ihrer Studie bei 24 Patientinnen mit Myomen signifikant erhöhte Werte des Isoenzym 5 der LDH im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt (81). Die Myompatientinnen erreichten dabei ähnlich hohe Werte wie Patientinnen mit malignen gynäkologischen Erkrankungen wie Endometrium- oder Ovarialkarzinom (81). In ihrer Arbeit zur diagnostischen Unterscheidung von Leiomyosarkomen und degenerierten Leiomyomen haben Goto et al. nicht nur bei den Patientinnen mit malignen Leiomyosarkomen erhöhte LDH-Level gemessen, sondern auch bei den Patientinnen mit degenerierten Myomen (42). In der Studie von Song et al. hingegen waren bei Patientinnen mit uterinen Sarkomen die LDH-Werte signifikant höher im Vergleich zu Patientinnen mit Myomen (103). Zusammengefasst ist die Datenlage zu einer Eignung von LDH als Biomarker für Myome derzeit eingeschränkt und heterogen. Obwohl CA 125 von den drei in dieser Studie untersuchten Biomarkern bisher am besten untersucht wurde, zeigt sich in den Ergebnissen auch hier kein eindeutiges Bild. Tsao et al. haben in einer großen Studie 12.100 asymptotische Studienteilnehmerinnen auf mehrere Tumormarker hin untersucht. In den Ergebnissen fielen erhöhte CA 125-Werte in den Subgruppen mit Endometriose und Myomen auf (90). In einer retrospektiven Studie haben Babacan et al. bei 137 Patientinnen, die aufgrund von Myomen operiert wurden, ebenfalls die präoperativen Werte verschiedener Tumormarker untersucht. Dabei fanden sie bei Patientinnen mit mindestens einem Myomen größer 5 cm im

Durchschnitt signifikant erhöhte CA 125-Werte und konnten eine moderate Korrelation zwischen der Myomgröße und dem CA 125-Wert aufzeigen (104). Weiterhin wiesen diejenigen Patientinnen mit einer zusätzlichen Adenomyosis signifikant höhere CA 125 Werte auf als die anderen Patientinnen (104). Zudem wurde in mehreren Kohorten von Myompatientinnen bei 10 - 26% erhöhte CA 125-Werte festgestellt, wobei der gewählte cut-off mit 50 U/ml bzw. 60 U/ml deutlich über dem üblichen Grenzwert von 35 U/ml lag (104). Auch in zwei älteren Studien konnten erhöhte CA 125-Werte bei Myompatientinnen festgestellt werden (105, 106).

Zudem gibt es mehrere Fallberichte, in denen von einem erhöhten CA 125 in verschiedenen klinischen Situationen berichtet wird: Bei Hilger et al. stellte sich eine Patientin 5 Jahre nach erfolgter Hysterektomie mit Unterleibsschmerzen und erhöhtem CA 125 vor. In der chirurgischen Exploration stellten sich multiple Myome dar (107). Miyoshi et al. berichten von einem stark erhöhten CA 125 bei einer jungen Patientin mit einem großen Uterus Myom mit einem raschen postoperativen Abfalls des CA 125 bis auf den Normwert innerhalb eines Monats (108). Zwei solche Fälle schildern auch Ghaemmaghami et al. mit extrem hohen CA 125-Werten von >1,000 IU/ml bei Patientinnen mit Myomen und ebenfalls Normalisierung des CA 125-Wertes einen Monat nach Myomektomie (109).

Auf der anderen Seite konnten sowohl Dawood et al. als auch Dingiloglu et al. bei 51 bzw. 30 Myompatientinnen verglichen mit gesunden Kontrollgruppen keinen Unterschied in der Höhe des CA 125-Wertes finden (110, 111). In einer großen Studie mit 2149 Patientinnen, die eine Hysterektomie erhielten, haben Kil et al. die präoperativen CA 125 Werte gemessen (112). Dabei zeigten sich bei Adenomyosis-Patientinnen deutlich höhere CA 125-Spiegel im Vergleich zu Patientinnen mit Myomen ( $65,21 \pm 96,60$  U/ml vs.  $12,86 \pm 14,23$  U/ml, jeweils  $p < 0,001$ ), sodass die Autoren einen cut-off-Wert von 19 U/ml berechneten zur präoperativen Unterscheidung von Myomen und Adenomyosis.

Zu IGF-1 zeigt sich ebenfalls eine heterogene Datenlage. Mu et al. haben in einer prospektiven Studie bei 70 Myompatientinnen eine UAE durchgeführt. Bei allen Patientinnen wurde sowohl vor der Intervention als auch zu drei Zeitpunkten danach der IGF-1-Wert bestimmt. Die Autoren konnten in den prä-interventionellen Proben der Myompatientinnen signifikant erhöhte IGF-1-Werte nachweisen im Vergleich zu einer myomfreien Kontrollgruppe (113). Außerdem zeigten die Ergebnisse einen signifikanten Abfall der IGF-1-Werte nach der Myomtherapie mittels UAE (113).

Baird et al. untersuchten in den Jahren 1996 - 1999 bei zufällig ausgewählten Patientinnen die Assoziation von Myomen und IGF-1 in Nüchternblutproben mittels logistischer Regression. Dabei fanden sie nur für „weiße“ Patientinnen (sog. Caucasian) eine Assoziation von IGF-1 und Myomen, nicht jedoch für Frauen afroamerikanischer Herkunft (114). Auch auf zellulärer Ebene finden sich Anhalte für die Eignung von IGF-1 als Biomarker für Myome: In einem Tierversuch mit Ratten konnten Burroughs et al. eine 7,5-fach höhere Expression von IGF-1 in Myomgewebe im Vergleich mit normalem Myometrium nachweisen (115). Peng et al. untersuchten 320 Gewebepreparate von Hysterektomien aufgrund symptomatischer Myome und konnten eine positive Korrelation zwischen Überexpression von IGF-1 und Myomgröße aufzeigen (116). Weitere Studien bestätigen ebenfalls eine erhöhte Expression von IGF-1 und IGF-1-Rezeptor in Myomen, verglichen mit unauffälligem Myometrium (117, 118).

Auf der anderen Seite konnten Dawood et al. in ihrer Studie bei 51 Myompatientinnen keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des IGF-1-Wertes verglichen mit der myomfreien Kontrollgruppe feststellen (110).

#### **1.4 Forschungsfrage/ Studienziel**

Myome sind die häufigsten gutartigen Uterustumore der Frau und können vielfältige Beschwerden verursachen. Ein evaluierter und etablierter Biomarker für das benigne Leiomyom – analog zu Tumormarkern bei malignen Tumoren – existiert bisher nicht.

Ein Biomarker könnte in der Zukunft die Diagnose und Differentialdiagnose von Myomen verbessern sowie nach einer erfolgten Myom-Operation frühzeitig auf ein Wiederauftreten eines Myoms hinweisen.

Dies würde wiederum den Patientinnen die Chance einer frühzeitigen medikamentösen Therapie bieten und ihre Beschwerden damit minimieren. Zudem würde es im postoperativen mittelfristigen Verlauf die Detektion eines Wiederauftretens eines Myoms ohne den Einsatz bildgebender Diagnostik wie Ultraschall oder MRT ermöglichen. Ein Blick in die Literatur zeigt, dass bereits verschiedene Proteine, Enzyme und Hormone hinsichtlich ihrer Veränderungen bei Myomen untersucht wurden. Die Datenlage hierzu ist jedoch insgesamt sehr dünn und heterogen, sodass sich bisher kein klarer Favorit in seiner Eignung als Biomarker für Myome abzeichnet. Zudem liegen oftmals nur vergleichsweise geringe Fallzahlen vor und es besteht eine mangelnde Vergleichbarkeit

der einzelnen Biomarker untereinander, durch sehr unterschiedliche Studienbedingungen – und Methoden. Außerdem lag der Fokus in den durchgeführten Studien häufig in der Früherkennung von malignen Leiomyosarkomen in Abgrenzung zu den benignen Myomen oder in der Differentialdiagnose von Myomen zur Adenomyosis. Es fehlen bisher größere systematische Untersuchungen mit der Konzentration auf die Myome selbst, die auch eine Vergleichbarkeit verschiedener potentieller Biomarker ermöglichen würden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit der Untersuchung mehrerer potentieller Biomarker zu verschiedenen Zeitpunkten in dem gleichen Patientinnenkollektiv mit operativer Myomenukleation sowie der Auswertung der sonographischen und histologischen Merkmale der Myome, Veränderungen dieser Marker festzustellen und ihre Eignung als Biomarker damit zu überprüfen.

Für die vorliegende Studie wurden LDH, CA 125 und IGF-1 als potentielle Biomarker für Myome ausgewählt, da sich in der Literatur bereits Hinweise für ihre Tauglichkeit finden.

Folgende Forschungsfragen sollen im Einzelnen durch die Studie beantwortet werden:

#### **Hauptfragestellungen:**

- Kommt es nach operativer Entfernung von Myomen zu einem relevanten Abfall (potentieller) Myom-Biomarker (LDH, CA 125, IGF-1)?
- Korreliert das mittels Ultraschalluntersuchung festgestellte Wiederauftreten von Myomen sechs Monate postoperativ mit einem Wiederanstieg der o.g. Biomarker?

#### **Sekundärfragen:**

- Korrelieren die Werte der Biomarker primär mit Größe, Lage, Anzahl und Dauer des Vorhandenseins von Myomen?
- Lässt sich ein Zusammenhang zwischen myombedingter Symptomstärke und Höhe des Wertes eines oder mehrerer Biomarker feststellen?
- Sind die Serumwerte von LDH höher, wenn sonographisch bzw. histopathologisch Degenerations- bzw. Nekrosezeichen bei Myomen vorliegen?
- Ist ein Grenzwert definierbar, ab dem einer oder mehrere Biomarker als Vorhersagewert für das Auftreten von Myomen anzusehen sind?

## **2 Methoden**

### **2.1 Planung der Studie/ Allgemeines**

Dieser Arbeit liegt die prospektive klinische Studie „Biomarker bei Myompatientinnen: prä-/postoperative Verlaufsbeobachtung und Korrelation zum Wiederauftreten (Pilotstudie)“ der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Charité -Universitätsmedizin Berlin/Campus Virchow Klinikum zugrunde. Sie wurde unter der Antragsnummer: EA/2/047/16 bei der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Prüfung eingereicht und am 23.05.2016 wurde vom Ethikausschuss 2 am Campus Virchow Klinikum das positive Votum erteilt.

Die Biometrische Planung der Fallzahl wurde von Prof. Dr. K.D. Wernecke/SOSTANA durchgeführt. Es wurde auf Grundlage der Publikation von Yongxu Mu et al. (113) mit dem gepaarten t-Test für abhängige Gruppen eine Fallzahl von  $n = 83$  bei einer Power von 80% bestimmt. Zielkriterium war die Änderung von IGF-1 vor Therapie und nach einem Monat operativer Therapie.

Die Bestimmungen des Datenschutzes (Berliner Datenschutzgesetz) und die Vorgaben zur „Guten wissenschaftlichen Praxis“ der Charité wurden eingehalten.

### **2.2 Rekrutierung der Patientinnen**

Die Rekrutierung der Patientinnen für die Studie erfolgte ausschließlich im Rahmen der Myomsprechstunde von Prof. M. David in der Klinik für Gynäkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin/Campus Virchow-Klinikum im Zeitraum von Juni 2016 bis August 2018. Eingeschlossen wurden alle Patientinnen mit mindestens einem Uterusmyom, die ein operatives uteruserhaltendes Vorgehen durch Myomenukleation wünschten. Stellte sich im Verlauf der Konsultation heraus, dass die Patientin die Einschlusskriterien für die Studie erfüllt, wurde sie im Anschluss über die Studie aufgeklärt und bei schriftlicher Einwilligung in diese eingeschlossen. Jede Patientin erhielt eine Teilnehmerinformation. Es wurden insgesamt 139 Patientinnen für die Studie rekrutiert.

Zusätzlich zum Patientinnenkollektiv der Studie wurden in dieser Arbeit auch die Daten von 151 weiteren Myompatientinnen mit histopathologisch gesicherter Diagnose eines Myoms ausgewertet. Bei diesen Patientinnen war im Zeitraum von Oktober 2015 bis August 2017 im Rahmen einer erweiterten Routine der LDH-Wert bei der präoperativen

Blutentnahme mitbestimmt worden. Daher wurden in diese Gruppe auch Patientinnen mit einer Hysterektomie berücksichtigt, da es keinen Vergleichswert zu einem späteren Zeitpunkt gab und somit auch kein uteruserhaltenes Vorgehen zwecks Vergleichbarkeit von Nöten war. Die Auswahl für diese retrospektive Datenerhebung der Patientinnen erfolgte anhand der Operationspläne. Somit ergab sich für die Untersuchung von LDH ein größeres Patientinnenkollektiv von insgesamt 261 Patientinnen, das im Folgenden „erweiterte LDH-Gruppe“ genannt wird. Die Zusammensetzung dieser Gruppe wird in Kapitel 3.2.1 im Detail erläutert.

### **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie: „Biomarker bei Myompatientinnen“ waren wie folgt:

Einschlusskriterien:

- Patientinnen der Myomsprechstunde des Campus Virchow mit mindestens einem sonographisch nachweisbaren Myom, die eine uteruserhaltene Myomoperation erhalten (Laparoskopie, Laparotomie, Hysteroskopie) oder eine Kombination dieser Operationsmethoden.
- Patientinnen zwischen 18 und 50 Jahren bzw. bei Alter über 50 Jahren Patientinnen, die nachweislich noch nicht in der Menopause sind.

Ausschlusskriterien:

- Patientinnen unter 18 und über 50 Jahre bzw. Patientinnen in der Menopause.
- Patientinnen, die nicht selbst einwilligungsfähig sind.
- Patientinnen, die nicht oder nicht uteruserhaltend operiert werden.
- Patientinnen, die in Kombination mit einer uteruserhaltenen Operation eine Uterusarterien-Embolisation (UAE) vor der Operation erhalten UND bei denen die UAE zum Zeitpunkt der präoperativen Blutentnahme schon erfolgt war. (Eine UAE an sich war kein Ausschlusskriterium).
- Patientinnen, bei denen kein histopathologische Bestätigung des Myoms vorliegt.

## 2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Krankenakten der Patientinnen. Aus dem Operationsbericht wurden die Art der Operation (Laparotomie, Laparoskopie, Hysteroskopie oder eine Kombination dieser Eingriffe) und die Daten zu Lage und Anzahl der entfernten Myome entnommen. Die Angaben zu Größe, Gewicht und regressiven Veränderungen (Degenerations- bzw. Nekrosezeichen) entstammen den Berichten der Pathologen der postoperativen histo-pathologischen Untersuchung. Die Größe der Myome wurde als größter Durchmesser angegeben. Wurden mehrere Myome in der Operation entfernt, wurden sie zu einem Gesamtgewicht addiert. Bei den Patientinnen mit Hysterektomie der erweiterten LDH-Gruppe wurden die Größe und das Gewicht des gesamten Uterus verwendet. Relevante Nebendiagnosen wie Endometriose oder Adenomyosis uteri interna wurden ebenfalls den pathologischen Berichten entnommen. Die myombedingten Beschwerden ergaben sich aus dem Fragebogen der Myomsprechstunde des Campus Virchow-Klinikums, den jede dort vorstellige Patientin als Routine ausgefüllt hatte. Folgende Symptome werden auf einer Likert-Skala von 0 - 10 (0 = keine Beschwerden bis 10 = maximale Beschwerden) erfasst:

- Blutungsstärke
- Schmerzen vor der Regelblutung
- Schmerzen während der Regelblutung
- Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
- Rückenschmerzen/ Schmerzen, die in die Beine ziehen
- Druck auf die Blase
- Druckgefühl/ Fremdkörpergefühl im Unterleib
- Blähungen/ Verstopfung

In diesem Fragebogen wurde von den Patientinnen außerdem die Dauer der Beschwerden angegeben.

Zur Frage des Wiederauftretens der Myome sechs Monate nach der Operation wurden die Angaben der Sonographie-Befunde der Ambulanz-Briefe dieser Termine ausgewertet.

## **2.5 Setting und Ablauf**

Bei allen eingeschlossenen Patientinnen sollte zu drei Zeitpunkten die Abnahme der Blutwerte für LDH, CA 125 und IGF-1 erfolgen: präoperativ (T0), direkt postoperativ (T1) und sechs Monate postoperativ (T2). Außerdem erhielt jede Patientin präoperativ und sechs Monate postoperativ eine Ultraschalluntersuchung durch denselben erfahrenen Untersucher mittels desselben Ultraschallgerätes (Combinson 420 Ultrasond, Kretztechnik, Österreich). Die Untersuchung erfolgte zumeist als Vaginalsonographie (7,5Mhz-Schallkopf); bei sehr großen Uteri wurde ausschließlich oder in Ergänzung eine abdominale Ultraschalluntersuchung (5Mhz-Schallkopf) durchgeführt.

Der Ablauf im Detail war wie folgt: Wurde eine Patientin im Rahmen ihres Termins in der Myomsprechstunde in die Studie eingeschlossen, erhielt sie eine erweiterte präoperative Blutentnahme (T0), bei der neben den Routineparametern auch die potentiellen Biomarker LDH, CA 125 und IGF-1 bestimmt wurden. Nach der Operation erfolgte am ersten oder zweiten postoperativen Tag die Routine Hb-Kontrolle, bei der ebenfalls die Werte von LDH, CA 125 und IGF-1 mit untersucht wurden (T1). Etwa vier bis fünf Monate nach Operation erhielten die Patientinnen einen Einladungsbrief zu dem fakultativen Kontrolltermin in der Myomsprechstunde nach sechs Monaten. Bei diesem Termin wurde eine Anamnese erhoben, eine Sonographie durchgeführt und ein drittes Mal die Werte von LDH, CA 125 und IGF-1 bestimmt (T2).

## **2.6 Analyse der Biomarker/ Labormethoden**

Die Blutproben wurden alle als Routineparameter im Labor Berlin am Campus Virchow-Klinikum der Charité untersucht. Dazu wurden folgende Messverfahren genutzt:

LDH wurde durch photometrische Bestimmung nach ICFF-Prozedur gemessen. Bei diesem Verfahren katalysiert LDH die Umwandlung von L-Lactat zu Pyruvat. Bei dieser Reaktion wird NAD zu NADH reduziert, welche direkt proportional zur katalytischen Aktivität von LDH ist. Die Extinktionszunahme von NADH wird dann photometrisch bestimmt (80). Der Referenzbereich für weibliche Erwachsene liegt bei 135 - 250 U/l. In dieser Arbeit wird mit dem aktuellen Grenzwert von 250 U/l gearbeitet, auch wenn zu Beginn der Erhebung der noch der alte Referenzwert von 214U/l galt.

CA 125 wird per Elektrochemilumineszenz-Immunoassay gemessen. Der Referenzbereich geht bis 35 kU/l (86).

Die Messung von IGF-1 erfolgt per Chemilumineszenz-Technologie (IDS-iSYS-Assay für den insulinähnlichen Wachstumsfaktor-I (IGF-I)). Die Referenzwerte für Frauen sind altersadaptiert festgelegt, wobei sie mit zunehmendem Alter sinken. Sie liegen zwischen 119,5 - 496,9 ng/ml für 18-jährige bis 59,7-202,3 ng/ml für 50-jährige Patientinnen (101). Die genaue Staffelung der Grenzwerte zeigt Tabelle 1:

Alter in Jahren	Referenzwert in ng/ml
bis 19	119,5 – 496,9
bis 20	117,4 – 471,1
bis 21	113,7 – 441,8
bis 22	109,1 – 411,5
bis 23	104,1 – 382,6
bis 24	99,3 – 356,8
bis 25	95,2 – 335,1
bis 26	91,6 – 317,1
bis 27	88,6 – 302,0
bis 28	85,9 – 289,4
bis 29	83,5 – 278,9
bis 30	81,6 – 270,2
bis 31	79,9 – 263,1
bis 32	78,4 – 257,0
bis 42	72,3 – 236,5
bis 52	59,7 – 202,3
bis 62	49,0 – 183,5

**Tab.1:** IGF-1 Referenzwerte in ng/ml altersadaptiert für Frauen

## 2.7 Statistische Tests

Zur Auswertung der Daten wurde die Statistiksoftware IBM© SPSS© Statistics, Version 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.), verwendet. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die Ergebnisse der Biomarker und andere kontinuierlichen Variablen wurden jeweils in Median und Quartilsabstand (Q1-Q3) zusammengefasst angegeben. Die Überprüfung der Normalverteilung der Daten erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test.

Da keine Normalverteilung vorlag, wurde die weitere Auswertung mit nicht-parametrischen Testverfahren durchgeführt.

Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dr. R. Richter von der Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Gynäkologie, Campus Virchow Klinikum. Die Berechnung der Modelle der logistischen Regression wurde von ihm persönlich durchgeführt.

Die Werte der potentiellen Biomarker LDH, CA 125 und IGF-1 zu verschiedenen Zeitpunkten wurden mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben (auch Vorzeichenrangtest für Wertepaare genannt) untersucht. Dabei wurden jeweils die Werte zum Zeitpunkt T0 (präoperativ) mit T1 (postoperativ) verglichen und die Werte zum Zeitpunkt T1 mit denen von T2 (sechs Monate postoperativ).

Um Zusammenhänge zwischen der Höhe der Blutwerte von LDH, CA 125 und IGF-1 zum Zeitpunkt T0 und verschiedenen Parametern der Myome wie Größe, Gewicht, Anzahl, Lage und Dauer des Vorhandenseins, sowie der Symptomstärke der verschiedenen abgefragten Symptome zu untersuchen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman eingesetzt. Für eine Korrelation der Biomarker-Werte zur Lage wurde anschließend für jede Kombinationsmöglichkeit der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Überprüfung eines potentiellen Zusammenhangs der genannten Myom-Variablen mit dem LDH-Wert erfolgte sowohl für die Studienpatientinnen als auch, bis auf die Symptome, für die erweiterte LDH-Gruppe.

Mittels schrittweiser logistischer Regression wurden verschiedene Modelle zum Einfluss der Biomarker zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf das Vorhandensein oder Wiederauftreten von Myomen getestet. Aufgrund der geringen Fallzahlen zum Zeitpunkt T2 wurden für das Modell zum Wiederauftreten von Myomen auch Variablen aufgenommen mit  $p < 0,15$ .

### 3 Ergebnisse

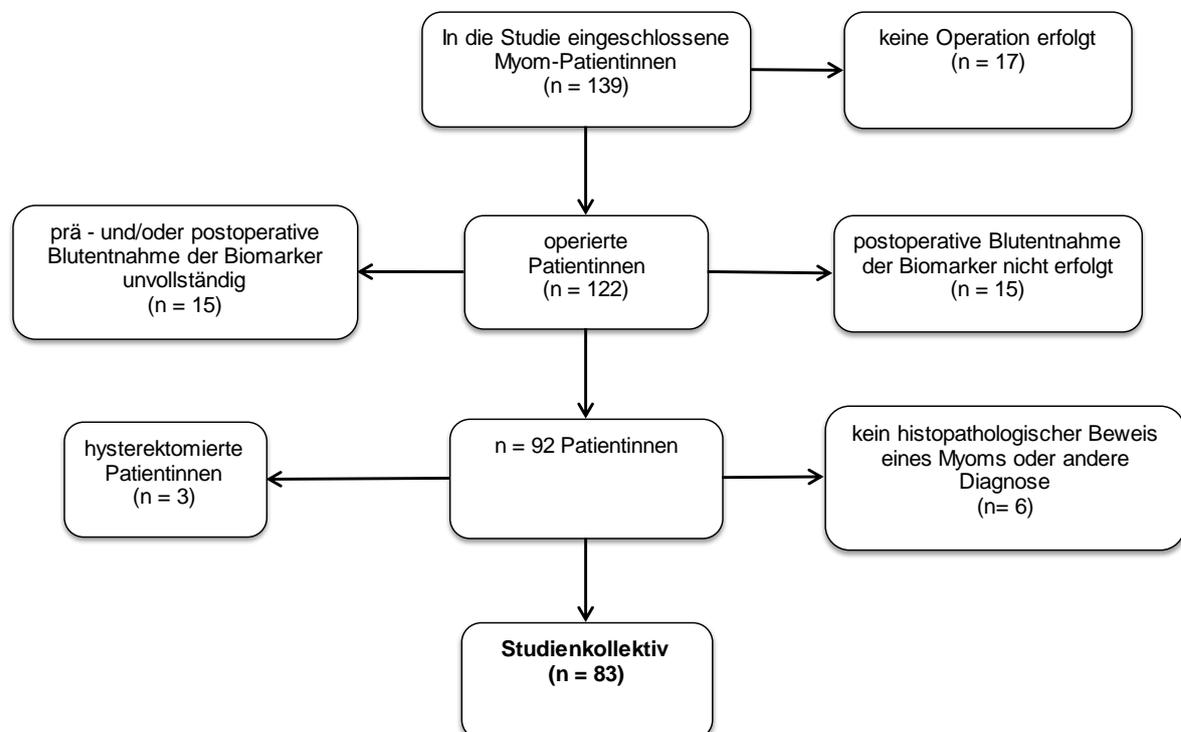
#### 3.1 Studienkollektiv

##### 3.1.1 Patientinnendaten

Es wurden insgesamt 139 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Folgende verschiedene Gründe führten jedoch im Verlauf der Studie zu einem späteren Ausschluss von Patientinnen:

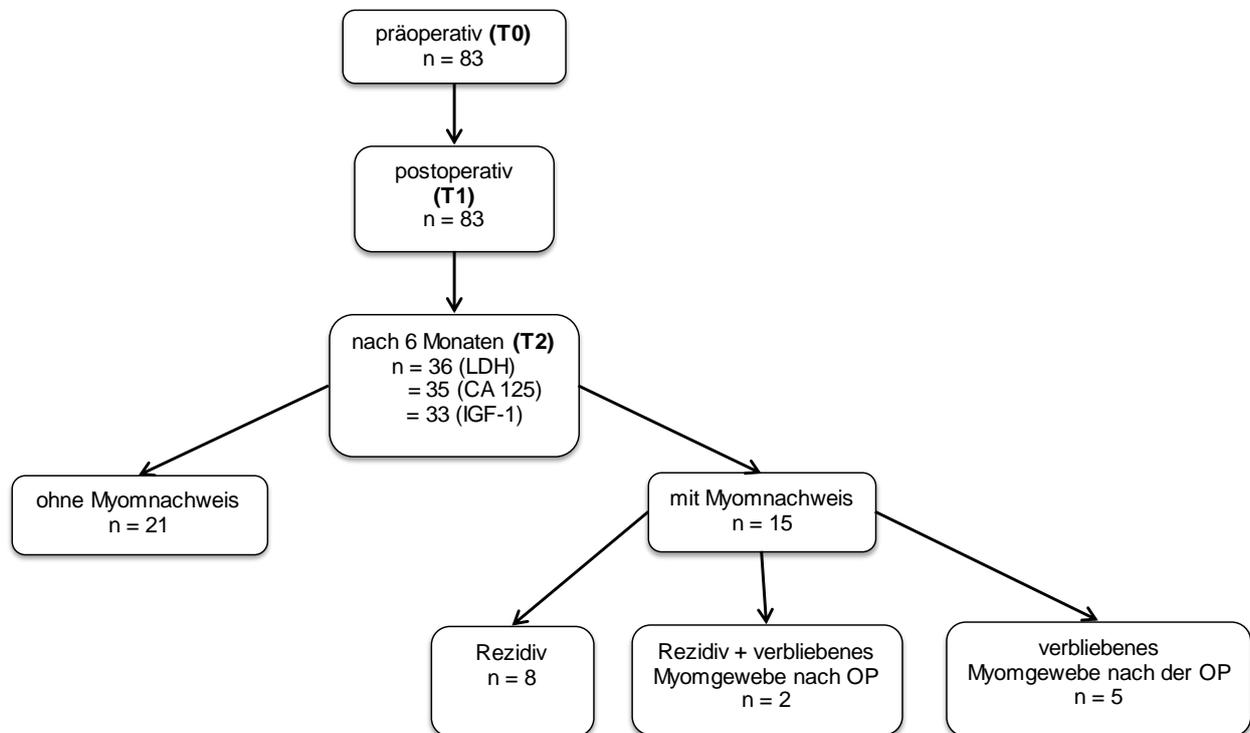
- Patientin hat doch keine Operation vornehmen lassen
- Es erfolgte doch eine Hysterektomie
- Die Blutwerte waren zum Zeitpunkt T0 oder T1 nicht oder nicht vollständig vorhanden
- Es gab keinen histopathologischen Nachweis eines Myoms bzw. zeigte sich eine andere Diagnose als ein Myom

Der genaue Drop-out Prozess ist in Abbildung 3 dargestellt.



**Abb. 3:** Drop-out Prozess nach Studieneinschluss

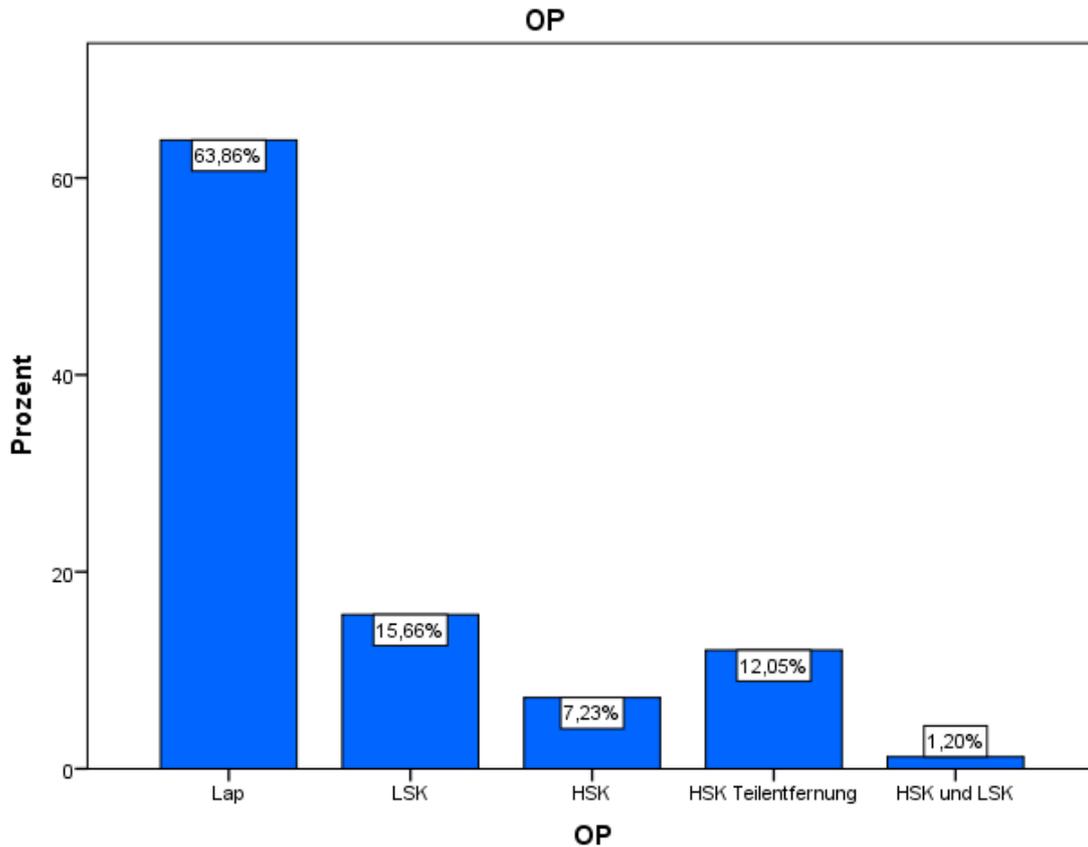
Nach Berücksichtigung dieser Drop-outs ergab sich ein Patientinnenkollektiv aus n = 83 Patientinnen, was der vorher berechneten Fallzahl entspricht. Die Studienpopulation zu den drei Messzeitpunkten der Biomarker ist in Abbildung 4 gezeigt.



**Abb. 4:** Studienpopulation zu den drei Messzeitpunkten

Das Alter der Patientinnen bei Einschluss in die Studie betrug im Median 38 Jahre (Q1-Q3: 35 – 42,5 Jahre) die jüngste Patientin war 23, die älteste 53 Jahre alt.

Als Operationsmodus wurde bei 53 Patientinnen (Mini-) Laparotomie (Lap) durchgeführt, 13 erhielten eine Laparoskopie (LSK) und 16 eine Hysteroskopie (HSK), wobei es davon bei zehn Patientinnen nur zu einer Teilentfernung des Myoms kam. Grund hierfür war jeweils die tief intramurale Lage eines Myomanteils bei einem sogenannten Typ II-Myom, sodass das Myom aus technischen Gründen nur bis etwas unter Wandniveau abgetragen werden konnte. Eine Patientin erhielt eine kombinierte Operation aus Laparoskopie und Hysteroskopie im gleichen Eingriff. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Patientinnen auf die verschiedenen Operationsverfahren (OP).



**Abb. 5:** Anteil der Patientinnen in Prozent der verschiedenen Operationsverfahren

Bei vier der Patientinnen war präoperativ in Vorbereitung auf die Operation (Laparotomie) eine Uterus-Arterien-Embolisation (UAE) durchgeführt worden, das entspricht einem Anteil von 4,8% der Patientinnen.

Als Nebendiagnose zu den Myomen wiesen drei der Patientinnen (3,6%) eine histopathologisch gesicherte Adenomyosis uteri interna auf.

In dem Routine-Fragebogen der Myomsprechstunde haben 54 Patientinnen (65,1%) Angaben zu ihren Beschwerden gemacht. Für 29 Patientinnen (34,9%) liegen diese Daten nicht vor. Tabelle zwei zeigt die Symptomstärke der verschiedenen myomassoziierten Beschwerden, unterteilt in die drei Schweregrade leicht, mittel und starke Beschwerden und keine Beschwerden.

Symptome	Symptomstärke				Gesamt n (%)
	0 keine n (%)	1 – 3 leicht n (%)	4 – 6 mittel n (%)	7 – 10 stark n (%)	
Blutungsstärke	1 (1,8%)	4 (7,5%)	22 (40,7%)	27 (50%)	54 (65,1%)
Schmerzen vor der Regelblutung	13 (24,1%)	15 (27,8%)	16 (29,6%)	10 (18,5%)	
Schmerzen während der Regelblutung	11 (20,4%)	12 (22,2%)	12 (22,2%)	19 (35,2%)	
Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	27 (50%)	15 (27,8%)	8 (14,8%)	4 (7,4%)	
Rückenschmerzen/ Schmerzen, die in die Beine ziehen	13 (24,1%)	18 (33,3%)	11 (20,4%)	12 (22,2%)	
Druck auf die Blase	13 (24,1%)	12 (22,2%)	15 (27,8%)	14 (25,9%)	
Druckgefühl/ Fremdkörpergefühl im Unterleib	13 (24,1%)	17 (31,5%)	14 (25,9%)	10 (18,5%)	
Blähungen/ Verstopfung	18 (33,3%)	16 (29,6%)	11 (20,4%)	9 (16,7%)	

**Tab. 2:** Angegebene Symptomstärke der myomassoziierten Beschwerden

### 3.1.2 Myomcharakteristika

Die Mehrheit der Patientinnen (57%) hatte nur ein einzelnes Myom, das Maximum waren 15 Myome bei einer Patientin. Das durchschnittliche Gewicht der entfernten Myome lag bei 206,3g, maximal bei 920g. Im Durchschnitt waren die entfernten Myome 7,5 cm groß im Durchmesser, mit einer maximalen Größe von 19,6 cm. Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der entfernten Myome.

Charakteristika der Myome		Anzahl der Patientinnen
Anzahl	(Mittelwert $\pm$ SD, Spannweite)	
n = 83 (gesamt)	2,2 $\pm$ 2,3 (1-15)	
n = 1	48 (57%)	
n = 2 – 4	23 (33,7%)	
n = 5 – 7	4 (4,8%)	
n $\geq$ 8	3 (3,6%)	
Größe (größter Durchmesser) (in cm Mittelwert $\pm$ SD, Spannweite)	7,5 $\pm$ 4,3 (1,4 – 19,6)	n = 79
Gewicht (Gesamtgewicht aller entfernten Myome) (in g Mittelwert $\pm$ SD, Spannweite)	206,3 $\pm$ 213,5 (7 – 920)	n = 47
Lage der Myome, n (%)		n = 83
subserös	9 (10,8%)	
intramural	33 (39,8%)	
submukös	16 (19,3%)	
subserös und intramural	19 (22,9%)	
intramural und submukös	5 (6%)	
subserös, intramural, submukös	1 (1,2%)	
regressive Veränderungen vorhanden n, (%)	38 (45,8%)	n = 83

**Tab. 3:** Charakteristika der Myome

### 3.1.3 Laborwerte

Präoperativ (T0) betrug der Median von LDH 239,0 U/l (Q1-Q3: 217,0 – 266,0 U/l) und liegt damit nur knapp unterhalb des oberen Grenzwertes von 250,0 U/l. Von den 83 präoperativen LDH-Werten lagen insgesamt 31 Patientinnen (37,3%) über dem Grenzwert.

Ein bis zwei Tage postoperativ (T1) reduzierte sich die Anzahl erhöhter LDH-Werte auf 23 Fälle (27,7%). Der Median betrug 217,0 U/l (Q1-Q3: 190,0 – 255,0 U/l). Nach sechs Monaten (T2) lag der Median bei 229,5 U/l (Q1-Q3: 190,3 – 262,8 U/l). Die vollständigen Angaben zur deskriptiven Statistik der LDH-Werte zu allen drei Messzeitpunkten zeigt Tabelle 4.

<b>LDH – Werte (U/l)</b>	<b>präoperativ (T0)</b>	<b>frühpostoperativ (T1)</b>	<b>spätpostoperativ nach 6 Monaten (T2)</b>
n =	83	83	36
Mittelwert	248,699	229,373	231,25
Median	239,0	217,0	229,5
Standardabweichung	58,9979	67,1525	44,9967
Minimum	165,0	133,0	148,0
Maximum	587,0	662,0	330,0
25. Perzentile	217,0	190,0	192,25
75. Perzentile	266,0	255,0	262,75

**Tab. 4:** Deskriptive Statistik LDH-Werte zu den drei Messzeitpunkten: T0, T1, T2

Bei den präoperativen CA 125-Werten waren mit 11 Fällen über dem Referenzwert (35 kU/l) 13,3% der Werte erhöht. Der Median lag bei 17,0 kU/l (Q1-Q3: 11,7 – 24,0 kU/l). Bei den postoperativen CA 125-Werten (T1) steigen die erhöhten Werte auf 14 Fälle (16,9%), mit einem Median bei 19,1 kU/l (Q1-Q3: 12,0 – 25,8 kU/l). Nach sechs Monaten (T2) waren die CA 125-Werte abgesunken auf einen Median von 14,3 kU/l (Q1-Q3: 9,8 – 18,6 kU/l). Tabelle 5 zeigt die vollständigen Angaben zur deskriptiven Statistik von CA 125 zu allen drei Messzeitpunkten.

<b>CA-125 Werte (kU/l)</b>	<b>präoperativ (T0)</b>	<b>frühpostoperativ (T1)</b>	<b>spätpostoperativ nach 6 Monaten (T2)</b>
n =	83	83	35
Mittelwert	24,489	24,949	16,526
Median	17,0	19,1	14,3
Standardabweichung	33,4354	27,3984	11,3312
Minimum	5,0	4,1	4,1
Maximum	272,9	196,5	63,9
25. Perzentile	11,700	12,0	9,8
75. Perzentile	24,000	25,8	18,6

**Tab. 5:** Deskriptive Statistik CA 125-Werte zu den drei Messzeitpunkten: T0, T1, T2

Der präoperative (T1) Median für IGF-1 betrug 140,4 ng/ml (Q1-Q3: 118,6 – 179,0 ng/ml). Die Grenzwerte für IGF-1 sind nach Alter gestaffelt, wobei mit zunehmendem Alter der Referenzwert sinkt. Wendet man die entsprechenden Grenzwerte (s.o. Tab. 1) auf die Studienpatientinnen, ergibt sich, dass nur bei 5 Fällen (6%) ein erhöhter präoperativer Wert vorliegt, davon dreimal in der Referenzwert-Kategorie „bis 42 Jahre“ und zweimal in der Kategorie „bis 52 Jahre“. Postoperativ (T1) ist nur ein einziger IGF-1-Wert erhöht in der Kategorie „bis 52 Jahre“, der Median lag hier bei 112,4 ng/ml (Q1-Q3: 99,5 – 143,0 ng/ml). In Tabelle 6 sind die vollständigen Angaben zur deskriptiven Statistik zu IGF-1 zu allen drei Messzeitpunkten abgebildet.

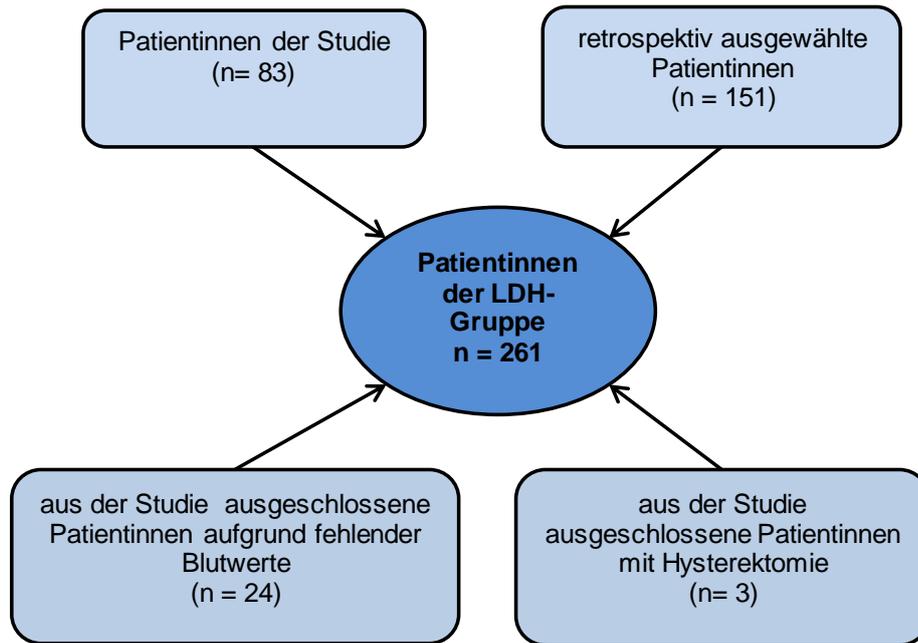
<b>IGF-1-Werte (ng/ml)</b>	<b>präoperativ (T0)</b>	<b>frühpostoperativ (T1)</b>	<b>spätpostoperativ nach 6 Monaten (T2)</b>
n =	83	83	33
Mittelwert	148,899	117,759	155,845
Median	140,4	112,4	144,9
Standardabweichung	41,3643	38,1032	45,3071
Minimum	10,3	10,0	78,0
Maximum	248,8	216,9	262,0
25. Perzentile	118,6	99,5	124,65
75. Perzentile	179,0	143,0	191,15

**Tab. 6:** Deskriptive Statistik IGF-1-Wert zu den drei Messzeitpunkten: T0, T1, T2

## **3.2 Erweiterte LDH-Gruppe**

### **3.2.1 Patientinnendaten der erweiterten LDH-Gruppe**

In diese Gruppe wurden alle Patientinnen der Studie eingeschlossen, die eine histopathologisch gesicherte Myomdiagnose hatten und bei denen der präoperative LDH-Wert vorlag. Hieraus ergibt sich, dass auch einige der im Nachhinein ausgeschlossenen Patientinnen der Studie – etwa aufgrund einer Hysterektomie oder wegen fehlender anderer Blutwerte – in diese Gruppe wieder mit aufgenommen wurden. Hinzu kamen die 151 retrospektiv erfasste Patientinnen. Die folgende Abbildung drei verdeutlicht die Zusammensetzung der „erweiterten LDH-Gruppe“.



**Abb. 6:** Zusammensetzung der erweiterten LDH-Gruppe

Das Alter der Patientinnen bei Operation lag im Durchschnitt bei 50 Jahren (SD  $\pm$  7,5 Jahre). Die jüngste Patientin war 23, die älteste Patientin 64 Jahre alt.

### 3.2.2 Myomcharakteristika der erweiterten LDH-Gruppe

In der erweiterten LDH-Gruppe hatte die Hälfte der Patientinnen (50%) nur ein isoliertes Myom. Das Myomgewicht betrug im Durchschnitt 246 g, maximal 1,3 kg. Bei den Hysterektomiepräparaten lag das Durchschnittsgewicht bei ca. 1 kg bis maximal 12,5 kg. Die Größe der Hysterektomiepräparate betrug durchschnittlich 15 cm bis hin zu maximal 32 cm, die enukleierten Myome durchschnittlich 8,2 cm bis maximal 30 cm. Bei knapp der Hälfte der Patientinnen (48,3%) konnten in den Myomen regressive Veränderungen nachgewiesen werden. Die folgende Tabelle 7 stellt die verschiedenen Myomcharakteristika der entfernten Myome bzw. entfernten Uteri bei den Hysterektomien dar.

<b>Charakteristika der Myome</b>		<b>Gesamt</b>
Anzahl (Mittelwert $\pm$ SD, Spannweite)	2,4 $\pm$ 3,9 (1 – 55)	n = 256
1 n, (%)	128 (50%)	
2 – 4 n, (%)	107 (41,8%)	
5 – 7 n, (%)	10 (3,9%)	
$\geq$ 8 n, (%)	11 (4,3%)	
Größe (größter Durchmesser) (in cm Mittelwert $\pm$ SD, Spannweite)	8,2 $\pm$ 4,5 (1 – 30)	n = 238
Gesamtgröße des Uterus bei HE (in cm Mittelwert $\pm$ SD, Spannweite)	15 $\pm$ 5,2 (4,1 – 32)	n = 48
Gewicht (Gesamtgewicht aller entfernten Myome) (in g Mittelwert $\pm$ SD, Spannweite)	246 $\pm$ 252 (6 – 1370)	n = 123
Gesamtgewicht des Uterus bei HE (in g Mittelwert $\pm$ SD, Spannweite)	1057,8 $\pm$ 1847 (45 – 12500)	n = 48
Lage der Myome, n (%)		n = 256
subserös	37 (14,4%)	
intramural	100 (39,1%)	
submukös	42 (16,4%)	
subserös und intramural	52 (20,3%)	
intramural und submukös	15 (5,9%)	
subserös und submukös	1 (0,4%)	
alle drei	9 (3,5%)	
Regressive Veränderungen vorhanden n, (%)	126 (48,3%)	n = 261

**Tab. 7:** Charakteristika der Myome der erweiterten LDH-Gruppe

### 3.2.3 Laborwerte der erweiterten LDH-Gruppe

Der präoperative LDH-Wert lag bei 95 Patientinnen (36,4%) über dem oberen Referenzwert von 250 U/l. Der Mittelwert aller Patientinnen liegt mit 245,5 U/l nur knapp unterhalb des oberen Referenzwertes. Die vollständigen Angaben der deskriptiven Statistik des präoperativen LDH-Wertes in der erweiterten LDH-Gruppe zeigt die folgende Tabelle 8:

	<b>LDH prä OP in U/l</b>
n =	261
Mittelwert	245,483
Median	233,0
Standardabweichung	68,7963
Minimum	139,0
Maximum	664,0
25. Perzentile	203,5
75. Perzentile	266,5

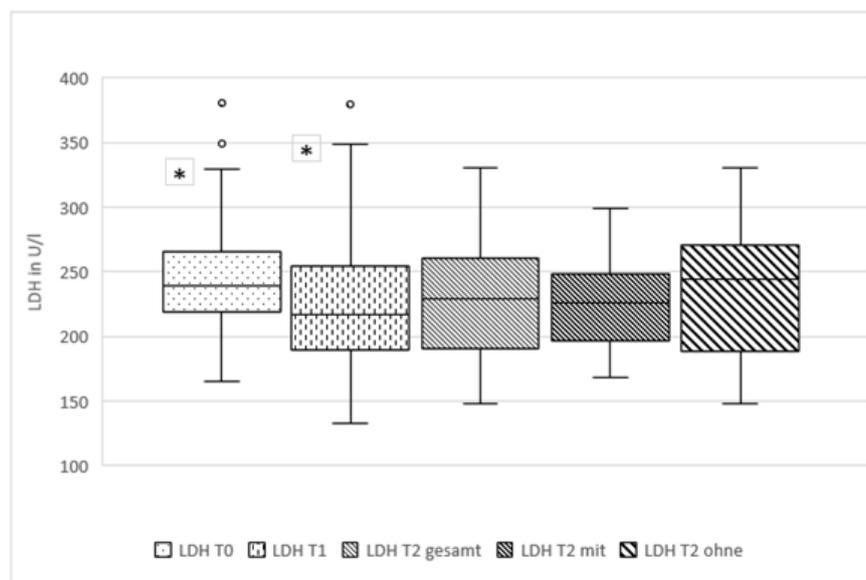
**Tab. 8:** Deskriptive Statistik präoperativer LDH-Werte der erweiterten LDH-Gruppe

### 3.3 Ergebnisse Hauptfragestellungen

Zur Überprüfung eines relevanten Abfalls der Biomarker LDH, CA 125 und IGF-1 nach operativer Entfernung von Myomen wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben herangezogen. Mit diesem Test wurde ebenfalls ein möglicher Wiederanstieg sechs Monate nach der Operation im Vergleich zum direkten postoperativen Wert untersucht.

Die Prüfung ergab, dass sowohl die Werte von LDH als auch die von IGF-1 signifikant direkt nach der Operation sinken. Der Median für LDH lag präoperativ (T0) bei 239 U/l (Q1-Q3: 217,0 – 266,0 U/l) und sank direkt postoperativ (T1) auf 217,0 U/l (Q1-Q3: 190,0 – 255,0 U/l). Dieser Abfall war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Bei IGF-1 kam es ebenfalls zu einem Abfallen der Werte von präoperativ (T0) im Median 140,4 ng/ml (Q1-Q3: 118,6 – 179,0 ng/dl) auf direkt postoperativ (T1) im Median 112,4 ng/ml (Q1-Q3: 99,5 – 143,0 ng/ml). Auch diese Differenz war statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ . Die Werte von CA 125 stiegen direkt postoperativ leicht an, von Median (T0) 17,0 kU/l (Q1-Q3: 11,7 – 24,0 kU/l) auf Median (T1) 19,1 kU/l (Q1-Q3: 12,0 – 25,8 kU/l). Diese Änderung war jedoch statistisch nicht signifikant.

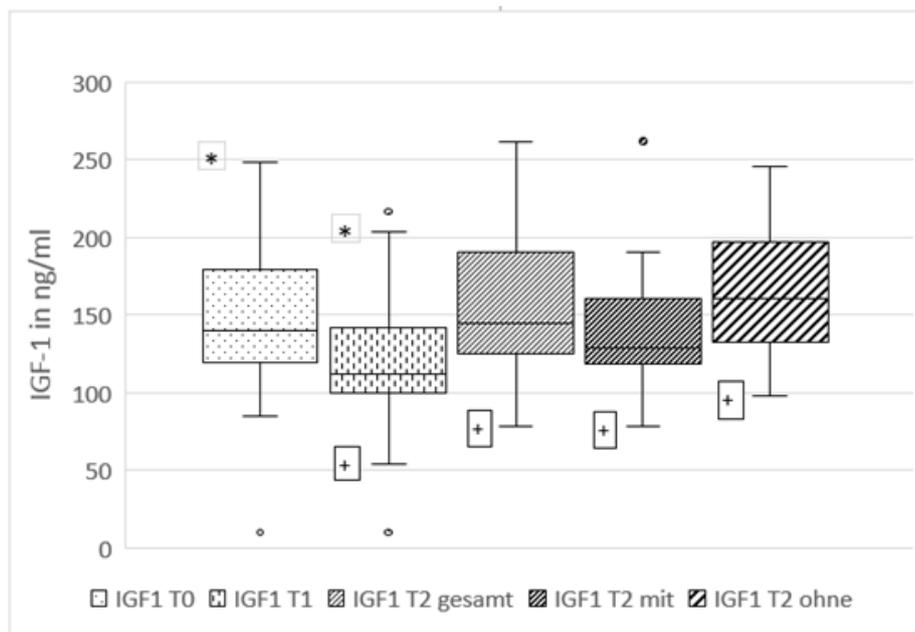
Im Vergleich der direkt postoperativen Werte (T1) mit den spät postoperativen Werten nach sechs Monaten (T2) zeigte sich für LDH kein signifikanter Unterschied. Dies betraf sowohl die Patientinnen mit als auch diejenigen ohne Wiederauftreten eines Myoms. Die Änderungen von LDH zu den drei Messzeitpunkten zeigt Abbildung 7.



**Abb. 7:** Höhe der LDH-Blutwerte zu den drei Messzeitpunkten (LDH T0: n = 83 | LDH T1: n = 83 | LDH T2 gesamt: n = 36 | LDH T2 mit Myom: n = 15 | LDH T2 ohne Myom: n = 21)

\* signifikanter Unterschied zwischen T0 und T1

Für IGF-1 zeigte sich hingegen ein signifikanter Anstieg der Werte von früh postoperativ (T1) im Median 112,4 ng/ml (Q1-Q3: 99,5 – 143,0 ng/ml) zu spät postoperativ nach sechs Monaten (T2) im Median 144,9 ng/ml (Q1-Q3: 124,7 – 191,2 ng/ml) mit  $p < 0,001$ . Dieser signifikante Anstieg bestätigte sich in der Betrachtung der Subgruppen und war sowohl bei den Patientinnen mit als auch bei denen ohne Wiederauftreten eines Myoms nachzuweisen: „T2mit“ im Median 129,0 ng/ml (Q1-Q3: 116,0 – 163,1 ng/ml) mit  $p = 0,023$  und „T2ohne“ im Median 161,0 ng/ml (Q1-Q3: 130,2 – 198,5 ng/ml) mit  $p < 0,001$ . Die Änderungen von IGF-1 zu den drei Messzeitpunkten zeigt Abbildung 8.



**Abb. 8:** Höhe der IGF-1-Blutwerte zu den drei Messzeitpunkten (IGF-1 T0:  $n = 83$  | IGF-1 T1:  $n = 83$  | IGF-1 T2 gesamt:  $n = 33$  | IGF-1 T2 mit Myom:  $n = 12$  | IGF-1 T2 ohne Myom:  $n = 21$ )

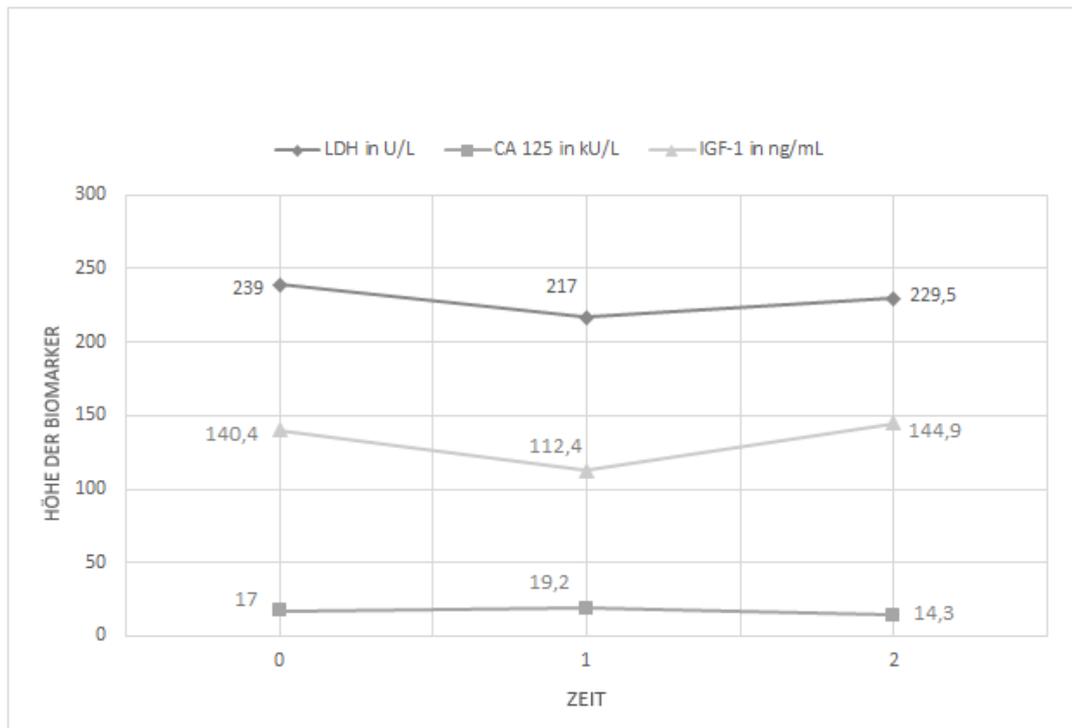
\* signifikanter Unterschied zwischen T0 und T1

+ signifikanter Unterschied zwischen T1 und T2, ebenfalls zu den beiden Subgruppen von T2

Für CA 125 ließ sich ein signifikanter Abfall der Werte von früh postoperativ (T1) im Median 19,1 kU/l (Q1-Q3: 12,0 – 25,8 kU/l) zu spät postoperativ nach sechs Monaten (T2) im Median 14,3 kU/l (Q1-Q3: 9,8 – 18,6 kU/l) ( $p = 0,006$ ) darstellen. In der Betrachtung der Subgruppen bestätigte sich der signifikante Abfall nur in der Subgruppe mit Wiederauftreten eines Myoms: T2mit im Median 15,6 kU/l (Q1-Q3: 10,0 – 24,2 kU/l) ( $p = 0,041$ ). In Tabelle 9 sind die vollständigen Ergebnisse zur Höhe der drei Biomarker zu den drei Zeitpunkten und in den Subgruppen an T2 dargestellt. In Abbildung 9 sind die Änderungen der Werte aller drei Biomarker im Zeitverlauf nachzuvollziehen.

	n	LDH U/l	p- Wert	CA 125 kU/l	p- Wert	IGF-1 ng/ml	p- Wert
Präoperativ (T0)	83	239,0 (217,0-266,0)		17,0 (11,7-24,0)		140,4 (118,6-179,0)	
Direkt postoperativ (T1)	83	217,0 (190,0-255,0)	<b>&lt;0,001</b>	19,1 (12,0-25,8)	0,691	112,4 (99,5-143,0)	<b>&lt;0,001</b>
Nach 6 Monaten (T2) gesamt	36/35/33	229,5 (190,3-262,8)	0,606	14,3 (9,8-18,6)	<b>0,006</b>	144,9 (124,7-191,2)	<b>&lt;0,001</b>
T2 mit Rezidiv/ Restmyom	15/14/12	226,0 (191,0-256,0)	1,0	15,6 (10,0-24,2)	<b>0,041</b>	129,0 (116,0-163,1)	<b>0,023</b>
T2 ohne Rezidiv/ Restmyom	21	244,0 (188,5-274,5)	0,434	13,1 (9,1-17,7)	0,062	161,0 (130,2-198,5)	<b>&lt;0,001</b>

**Tab. 9:** Blutwerte der drei Biomarker zu den drei Messzeitpunkten als Median (Q1-Q3) angegeben; die p-Werte zeigen jeweils den Vergleich des T0 mit T1 und T1 mit T2 des gleichen Biomarkers



**Abb. 9:** Änderungen der drei Biomarker LDH, CA 125 und IGF-1 im Zeitverlauf der drei Messzeitpunkte

### 3.4 Ergebnisse Sekundärfragen

#### 3.4.1 Korrelation der Biomarker zu den Myomcharakteristika und Dauer des Vorhandenseins der Myome

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Werten der drei Biomarker zum Zeitpunkt T0 und den Variablen bzw. Myomcharakteristika Größe, Gewicht, Lage, Anzahl und Dauer des Vorhandenseins zu testen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Es konnte lediglich für den Zusammenhang von CA 125 zum Zeitpunkt T0 und der Lage des Myoms/der Myome ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Für alle anderen Kombinationen lag kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Myomcharakteristika	LDH (T0) in U/l (Korr., p-Wert)	CA 125 (T0) in kU/l (Korr., p-Wert)	IGF-1 (T0) in ng/ml (Korr., p-Wert)	n
Größe (größter Durchmesser in cm)	0,172 p = 0,13	0,214 p = 0,06	0,217 p = 0,06	79
Gewicht (Gesamtgewicht aller Myome in g)	0,109 p = 0,47	0,019 p = 0,9	0,25 p = 0,09	47
Lage	0,07 p = 0,53	0,257 <b>p = 0,019</b>	0,023 p = 0,83	83
Anzahl	0,17 p = 0,13	0,126 p = 0,26	0,119 p = 0,28	83
Dauer des Vorhandenseins (in Monaten)	0,03 p = 0,95	0,025 p = 0,087	0,131 p = 0,4	43

**Tab.10:** Zusammenhänge zwischen den Werten der drei Biomarker zum Zeitpunkt T0 und den Myomcharakteristika Größe, Gewicht, Lage, Anzahl und Dauer des Vorhandenseins

*Korr.=Korrelationskoeffizient nach Spearman*

Für die signifikante Korrelation des CA 125-Wertes mit der Lage der Myome wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test alle Ausprägungen der Variablen Lage, also für alle Untergruppen, untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der CA 125-Höhe bei den Kategorien „subserös“ (Median 16,2 kU/l; Q1-Q3: 10,4 – 20,5 kU/l) zu „intramural und submukös“ (Median 28,5 kU/l; Q1- Q3: 24,5 – 30,7kU/l) mit  $p = 0,014$ , bei „intramural“ (Median 15,1 kU/l; Q1-Q3: 11,3 – 17,8 kU/l) zu „intramural und submukös“ (Median 28,5 kU/l; Q1-Q3: 24,5 – 30,7 kU/l) mit  $p = 0,008$  und zwischen „subserös und intramural“

(Median 17,7 kU/l; Q1-Q3: 12,8 – 20,6kU/l ) zu „intramural und submukös“ (Median 28,5 kU/l; Q1-Q3: 24,5 – 30,7ku/l) mit  $p = 0,012$ . Dabei war der CA 125-Wert in der Gruppe „intramural und submukös“ im jeweiligen Vergleich immer erhöht. Die vollständige Darstellung der CA 125-Werte je nach Lage der Myome zeigt Tabelle 11. Alle Signifikanzen der Gruppenvergleiche der Myomlagen in Bezug auf die CA 125-Höhe sind in Tabelle 12 dargestellt.

		Lage					
		Subserös	Intramural	Submukös	Subserös + intramural	Intramural + submukös	Subs.+ intram.+ subm.
	n =	9	33	16	19	5	1
CA 125 (T0) in kU/l	Mittelwert	16,2	24,2	28,3	19,2	47,3	33,2
	Median	16,2	15,1	16,3	17,7	28,5	
	Minimum	8,2	5,0	5,7	5,3	23,1	
	Maximum	25,7	272,9	101,2	53,4	129,8	
	25. Perzentile	10,4	11,3	12,4	12,8	24,5	
	75. Perzentile	20,5	17,8	43,3	20,6	30,7	

Tab. 11: CA 125-Werte nach Lage der Myome

p-Wert	Korrelation von CA 125 (T0) und Lage der Myome	subserös	intramural	submukös	subserös + intramural	intramural + submukös
		subserös (n = 9)				
	intramural (n = 33)	0,915				
	submukös (n = 16)	0,396	0,245			
	subserös + intramural (n = 19)	0,658	0,279	0,753		
	intramural + submukös (n = 5)	<b>0,014</b>	<b>0,008</b>	0,117	<b>0,012</b>	
	alle drei (n = 1)	0,117	0,203	0,54	0,193	0,38

Tab. 12: Signifikanzen der Gruppenvergleiche der Myomlage in Bezug auf den CA 125-Wert

### 3.4.2 Korrelation Symptomstärke und Höhe Biomarker

Zur Überprüfung einer Korrelation der Symptomstärke der Myompatientinnen und der Höhe der Biomarker wurde ebenfalls der Korrelationskoeffizient nach Spearman eingesetzt. Dabei konnte nur eine signifikante Korrelation zwischen der Symptomstärke von „Schmerzen beim Geschlechtsverkehr“ und der Höhe des CA 125-Wertes festgestellt werden ( $p = 0,03$ ). Tabelle 12 zeigt die vollständigen Ergebnisse.

Symptome	LDH (T0) in U/l (Korr., p-Wert)	CA 125 (T0) in kU/l (Korr., p-Wert)	IGF-1 (T0) in ng/ml (Korr., p-Wert)	Gesamt
Blutungsstärke	0,017 $p = 0,902$	0,049 $p = 0,725$	0,139 $p = 0,317$	n = 54
Schmerzen vor der Regelblutung	0,035 $p = 0,803$	0,008 $p = 0,956$	0,058 $p = 0,675$	
Schmerzen während der Regelblutung	0,109 $p = 0,433$	0,055 $p = 0,960$	0,072 $p = 0,603$	
Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	0,168 $p = 0,224$	0,298 <b><math>p = 0,029</math></b>	0,091 $p = 0,514$	
Rückenschmerzen/ Schmerzen, die in die Beine ziehen	0,135 $p = 0,331$	0,019 $p = 0,890$	0,011 $p = 0,936$	
Druck auf die Blase	0,212 $p = 0,124$	0,101 $p = 0,467$	0,075 $p = 0,591$	
Druckgefühl/ Fremdkörpergefühl im Unterleib	0,164 $p = 0,237$	0,097 $p = 0,485$	0,231 $p = 0,093$	
Blähungen/ Verstopfung	0,176 $p = 0,204$	0,098 $p = 0,482$	0,036 $p = 0,798$	

**Tab. 13:** Zusammenhang zwischen Symptomstärke und Höhe der Biomarker: LDH, CA 125 und IGF-1

### 3.4.3 Korrelation LDH und Regressionszeichen

Auch für die Überprüfung einer Korrelation des präoperativen LDH-Wertes mit dem Vorliegen von Regressionszeichen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Es konnte keine signifikante Korrelation dargestellt werden ( $p = 0,888$ ; Korrelationskoeffizient nach Spearman (0,16)).

### 3.4.4 Grenzwerte der Biomarker und Vorhersagewerte für Myome

Um Grenzwerte der Biomarker zu definieren, die eine Vorhersagekraft für Myome haben, wurde die ROC-Kurve (receiver operating characteristics; deutsch: Operationscharakteristik eines Beobachters, auch Grenzwertoptimierungskurve genannt) und schrittweise logistische Regression eingesetzt.

Ein Risikoscore für das präoperative Vorhandensein von mehr als einem Myom wurde unter Verwendung der Ergebnisse der schrittweisen logistischen Regression ( $p_{in}=0,05$ ,  $p_{out}=0,10$ ) in zwei Blöcken berechnet, zuerst Alter und dann LDH, CA125 und IGF-1 gruppiert nach den Ergebnissen der ROC-Analyse. Dies ergab die folgende Risikogleichung für mehr als ein Myom:  $-4,518 + (0,07 * \text{Alter}) + 1,362$  (wenn LDH an T0  $>223$  U/l)  $+ 1,010$  (wenn CA 125 an T0  $>17$  kU/l).

In einem weiteren schrittweisen logistischen Regressionsmodell konnten relevante Risikofaktoren für das Wiederauftreten eines Myoms identifiziert werden. Dies waren die drei Variablen Patientenalter  $>36$  Jahre, Myomgröße  $>65$  mm und der IGF-1-Wert  $>110$  ng/ml an T1. Diese Risikofaktoren zählten jedoch nicht für die Anzahl der Myome. Für die Werte der Biomarker zum Zeitpunkt T2 konnte kein signifikanter Einfluss auf das Wiederauftreten eines Myoms nach sechs Monaten nachgewiesen werden. Da die Fallzahlen zum Zeitpunkt T2 sehr niedrig sind, mit nur 10 Patientinnen in der Subgruppe mit Myomrezidiv zum Zeitpunkt T2, wurden in die Berechnung des Modells Risikofaktoren eingeschlossen mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,15$ . In Tabelle 14 ist die genaue Berechnung des Risikos für das Wiederauftreten eines Myoms je nach Anzahl der genannten drei Risikofaktoren (Patientenalter  $>36$  Jahre, Myomgröße  $>65$  mm und der IGF-1-Wert  $>110$  ng/ml an T1) dargestellt. Dabei wurden alle drei Risikofaktoren gleich gewertet. Lag keiner oder höchstens einer der drei Risikofaktoren vor, hatte keine der 14 Patientinnen ein Rezidiv. Hingegen trat bei sechs von acht Patientinnen (75%), die alle drei Risikofaktoren aufwiesen, ein Rezidiv auf.

			Anzahl der Risiken			Gesamt
			0/1	2	3	
Myom-Rezidiv	Kein Rezidiv	Anzahl %	14 100,0%	12 75,0%	2 25,0%	28 73,7%
	Rezidiv	Anzahl %	0 0,0%	4 25,0%	6 75%	10 26,3%
Gesamt		Anzahl %	14 100,0%	16 100,0%	8 100,0%	38 100,0%

**Tab. 14:** Auftreten eines Rezidivs nach Anzahl der Risikofaktoren: Alter >36 Jahre, Myomgröße >65mm und IGF-1 (T1) >110ng/ml

### 3.5 Ergebnisse der erweiterten LDH-Gruppe

#### 3.5.1 Korrelation LDH zu Größe, Gewicht, Anzahl und Lage

Die nachfolgenden Ergebnisse und Analysen beziehen sich auf die Werte von 261 Patientinnen mit Myomen: Für die Korrelation zwischen dem LDH-Wert und den Myomcharakteristika der Patientinnen der erweiterten LDH-Gruppe wurde wiederum der Korrelationskoeffizient nach Spearman eingesetzt. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe des LDH-Wertes und der Größe, sowohl mit der Größe der einzelnen Myome ( $p = 0,017$ ) als auch bei den hysterektomierten Patientinnen mit der Gesamtgröße des Uterus ( $p < 0,005$ ). Bei der Variablen Gewicht lag nur eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Gesamtgewicht des Uterus bei hysterektomierten Patientinnen vor ( $p = 0,028$ ), nicht aber mit dem Gesamtgewicht der entfernten Myome bei den Patientinnen mit uteruserhaltener Myomentfernung.

Der LDH-Wert korrelierte statistisch signifikant sowohl mit der genauen Anzahl der Myome ( $p = 0,034$ ) als auch mit der Differenzierung in „multiple vs. single“ ( $p = 0,012$ ). Der Median von LDH bei einem einzelnen Myom lag bei 228,0 U/l (Q1-Q3: 200,0 – 261,0 U/l) und bei Vorliegen von mehreren Myomen bei 240 U/l (Q1-Q3: 207,0 – 273,0 U/l). Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation zur Lage der Myome gezeigt werden. Die

genauen Ergebnisse aller Testungen zur Korrelation von LDH mit den verschiedenen Myom-Charakteristika zeigt Tabelle 15.

(Myom) - Charakteristika	LDH in U/l (Korr., p-Wert)	Gesamt
Größe (größter Durchmesser in cm)	0,155 <b>p = 0,017</b>	n = 238
Gesamtgröße des Uterus (in cm)	0,399 <b>p = 0,005</b>	n = 48
Gewicht (Gesamtgewicht aller Myome in g)	0,149 p = 0,1	n = 123
Gesamtgewicht des Uterus (in g)	0,318 <b>p = 0,028</b>	n = 48
Lage	0,024 p = 0,699	n = 256
Anzahl	0,133 <b>p = 0,034</b>	n = 256
Vielzahl (multiple vs single)	0,156 <b>p = 0,012</b>	n = 257

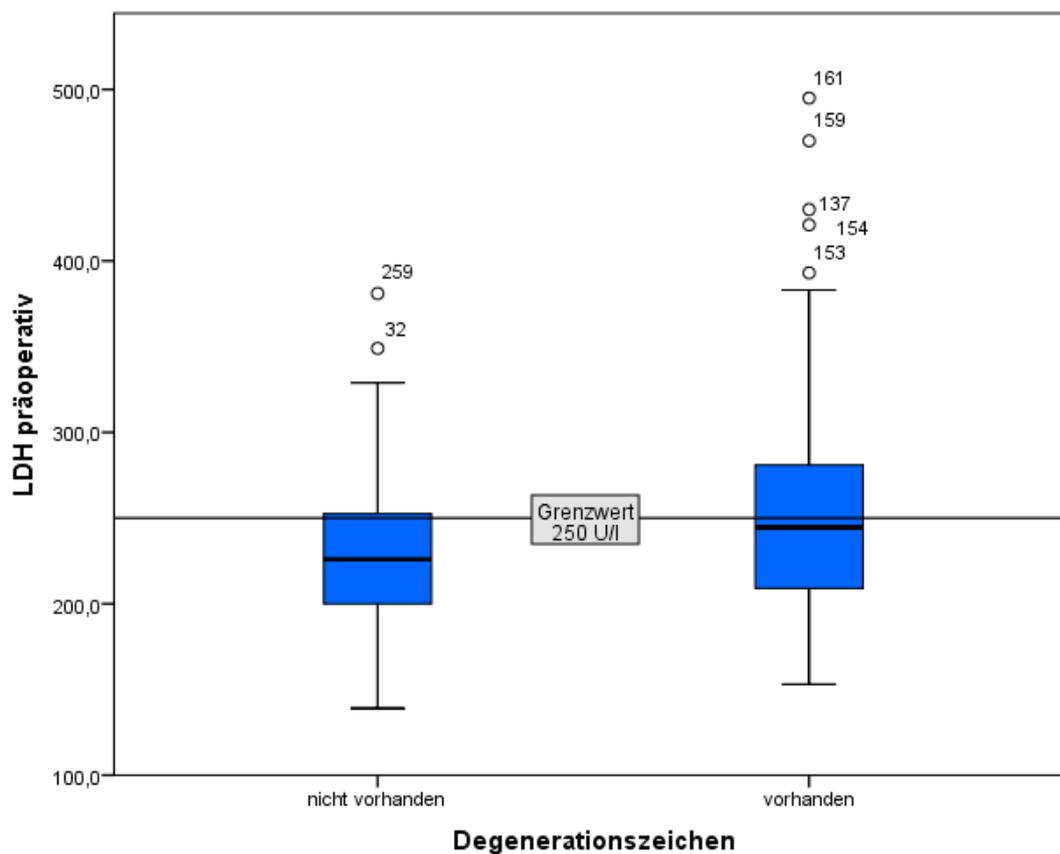
**Tab. 15:** Zusammenhänge zwischen den LDH-Werten und den Myom- bzw. Uterus-Charakteristika  
*Korr.=Korrelationskoeffizient nach Spearman*

### 3.5.2 Korrelation LDH zu Regressionszeichen

Die Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Höhe des präoperativen LDH-Wertes (n = 261) und dem Vorliegen von Regressionszeichen (Degenerations- bzw. Nekrosezeichen) mittels Spearmans Korrelationskoeffizient ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,192 bei einem Signifikanzniveau von p = 0,002. Bei Vorliegen von Regressionszeichen lag der LDH-Wert im Median bei 244,5 U/l (Q1-Q3: 209,0 – 281,0 U/l), ohne Regressionszeichen bei einem Median von 226,0 U/l (Q1-Q3: 200,0 – 254,0 U/l). Abbildung 10 zeigt die den LDH-Wert in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Regressionszeichen und Tabelle 16 die vollständige deskriptive Statistik.

	LDH präoperativ <u>mit</u> Regressionszeichen	LDH präoperativ <u>ohne</u> Regressionszeichen
n =	126	135
Mittelwert	262,2	229,8
Median	244,5	226,0
Minimum	153,0	139,0
Maximum	664,0	381,0
25. Perzentile	209,0	200,0
75. Perzentile	281,0	254,0

**Tab.16:** Deskriptive Statistik LDH in Abhängigkeit von Regressionszeichen (n = 261)



**Abb. 10:** LDH-Wert in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Regressionszeichen (n = 261)  
Mit eingefügt die Obergrenze des Referenzwertes von LDH, die bei 250 U/l liegt

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden nach unserer Kenntnis erstmals prospektiv in dieser Form drei verschiedene Biomarker in einem Patientinnenkollektiv mit Myomen zu drei definierten Zeitpunkten untersucht. Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Abfall der Blutwerte von LDH und IGF-1 von den präoperativen Werten (T0) zu den direkt postoperativen Werten (T1). Für LDH konnte keine signifikante Änderung des Wertes im Vergleich des direkt postoperativen Zeitpunktes (T1) mit der Kontrolluntersuchung sechs Monate nach der Operation nachgewiesen werden. Der Vergleich dieser beiden Zeitpunkte (T1 und T2) erbrachte jedoch für IGF-1 einen signifikanten Anstieg der IGF-1-Werte, auch in der getrennten Betrachtung der beiden Subgruppen mit und ohne erneutem sonographischen Myomnachweis. Für CA 125 konnte nur zwischen T1 und T2 ein signifikanter Abfall dargestellt werden.

In der Untersuchung einer Korrelation zwischen den Myomcharakteristika zu der Höhe der drei untersuchten Biomarker zum präoperativen Zeitpunkt (T0) zeigte sich kein wegweisendes Ergebnis.

In der erweiterten Patientinnenkohorte mit den eingeschlossenen retrospektiven Erhebungen der präoperativen LDH-Werte zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen vorhandenen Regressionszeichen und der Höhe des präoperativen LDH-Wertes. Konnten in der histologischen Untersuchung Regressionszeichen nachgewiesen werden, lag der LDH-Wert im Median signifikant höher.

Mittels schrittweiser logistischer Regression wurde ein Risikoscore für das Vorliegen von mindestens einem Myom aus den drei Variablen Alter der Patientin und den beiden präoperativen (T0) Biomarker-Werten von LDH und CA 125 berechnet. Für die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens eines Myoms konnten in einem weiteren Modell der logistischen Regression die folgenden drei Variablen als maßgebliche Risikofaktoren identifiziert werden: Alter der Patientin >36 Jahre, Myomgröße >65mm und ein IGF-1-Wert zum Zeitpunkt T1 von >110ng/ml.

## 4.2 Einordnung der Studienergebnisse und Literaturvergleich

### 4.2.1 Zeigen die Ergebnisse zur Höhe und Dynamik der Biomarker-Werte eine Eignung von LDH, CA 125 und/oder IGF-1 als Biomarker für Myome?

Die Literatur zeigt eine sehr heterogene Datenlage zu potentiellen Biomarkern bei Myomen mit teils widersprüchlichen Ergebnissen. Auch zu den drei in dieser Studie untersuchten Biomarkern LDH, CA 125 und IGF-1 wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Biomarker für Myome konträre Studienergebnisse publiziert. Generell lässt sich feststellen, dass bisher in der Literatur bis auf wenige Ausnahmen nur nach dem Ausgangswert der potentiellen Biomarker bei Myomen geschaut wurde und bei diesem dann eine mögliche Erhöhung im Vergleich zu anderen Erkrankungen oder einer gesunden Kontrollgruppe untersucht wurde. Ein Studiensetting mit mehreren Messzeitpunkten innerhalb des gleichen Studienkollektivs mit Myomoperation, das nicht nur die absoluten Werte der Biomarker, sondern ihre Dynamik über die Zeit und nach Entfernen der Myome beobachtet, wurde bisher nicht publiziert. Damit lassen sich die Studienergebnisse unserer Arbeit nur im erweiterten Sinn vergleichen, indem man die Ergebnisse immer auf ihre Aussagekraft zur Eignung der untersuchten Biomarker vergleicht und nicht die gemessenen absoluten Werte der Biomarker.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass es nach einer uteruserhaltenden Myomoperation zu einem Abfall des LDH-Blutwertes direkt postoperativ (T1) im Vergleich zum präoperativen Wert (T0) kommt: Median 239,0 U/l an T0 versus 217,0 U/l an T1;  $p < 0,001$ . Dieses Ergebnis lässt den Rückschluss zu, dass das Vorhandensein eines Myoms zu einer Erhöhung von LDH führt und LDH darum geeignet sein könnte, als Biomarker das Vorhandensein von Myomen anzuzeigen. Dieser Effekt wird verstärkt durch die Annahme, dass im Rahmen der Gewebeschädigung durch einen operativen Eingriff eigentlich eine postoperative Erhöhung des LDH-Wertes zu erwarten wäre, da es bei Zellschädigung zu einer vermehrten Freisetzung von LDH ins Blut kommt (79, 80). Somit erhält der hier gezeigte postoperative Abfall noch mehr Gewicht. In der Literatur finden sich bestätigend die Ergebnisse von Koukourakis et al., die in einer Kohorte von 24 Patientinnen mit nachgewiesenem Myom signifikant erhöhte LDH-Werte im Vergleich zu einer myomfreien Kontrollgruppe festgestellt haben (Mittelwert und Standardabweichung  $310 \pm 81$  U/l versus  $256 \pm 68$  U/l;  $p = 0,05$ ) (81). In einer Studie von Goto et al. zur diagnostischen Unterscheidung von Leiomyomen und Leiomyosarkomen mittels MRT sowie Serum-LDH und seinen Isoenzymen wurde nicht nur bei den

Patientinnen mit malignem Leiomyosarkom, sondern auch bei Patientinnen mit benignen degenerierten Leiomyomen oftmals eine erhöhte Serum-Konzentration der Gesamt-LDH gemessen (42). Die erhöhten LDH-Werte bei Patientinnen mit degenerierten Myomen passen wiederum zum o.g. Pathomechanismus der erhöhten LDH-Konzentrationen im Blut bei Zellschädigung. Zugleich weisen die Arbeiten von Goto et al. und Koukourakis et al. auch auf die größte Einschränkung zur Aussagekraft von LDH hin: LDH-Erhöhungen finden sich unspezifisch bei vielen Erkrankungen, sowohl malignen als auch benignen Ursprungs. In der Studie von Koukourakis et al. fanden sich signifikante erhöhte Serum-LDH-Spiegel auch bei Patientinnen mit Mammakarzinom, Ovarialkarzinom oder Endometriumkarzinom, bei Goto et al. waren es Patientinnen mit Leiomyosarkomen (42, 81). Passend hierzu haben Song et al. in ihrer Studie mit 26 Myompatientinnen und 50 Sarkompatientinnen in den histopathologischen Untersuchungen der Gewebe eine signifikant erhöhte Expression von LDH bei Sarkomen im Vergleich zu Myomen festgestellt (103). Damit wird gerade eine Abgrenzung von Myomen zu den malignen Leiomyosarkomen anhand des LDH-Wertes unbrauchbar, obwohl dies in der vorhandenen Literatur meist die untersuchte Fragestellung war. Es wurden bisher kaum Studien durchgeführt, bei denen der Fokus auf dem Vorkommen oder Wiederauftreten von Myomen liegt und nicht auf der Abgrenzung zu malignen Prozessen.

In dieser Studie kam es nach sechs Monaten (T2) nicht erneut zu einem signifikanten Anstieg von LDH im Vergleich zum direkt postoperativen Wert (T1). Dies Ergebnis fand sich auch in der getrennten Auswertung der Subgruppen an T2, die Patientinnen mit (erneutem) Myom den myomfreien Patientinnen gegenüberstellte. Zur Untermauerung der These, dass das Vorliegen eines Myoms den LDH-Wert erhöht, hätten in dieser Gegenüberstellung an T2 die Patientinnen mit nachweisbarem Myom einen erneut erhöhten LDH-Wert aufweisen sollen. Es gilt zu bemerken, dass zum Zeitpunkt T2 und insbesondere in den Subgruppen in dieser Studie nur sehr geringe Fallzahlen vorlagen (an T2 insgesamt nur 36 Patientinnen, davon 21 Patientinnen ohne Myomnachweis und 15 Patientinnen mit sonographischem Myomnachweis, siehe auch Abbildung 4), sodass es möglicherweise aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht zu einem statistisch signifikanten Ergebnis kam.

Nach den bisherigen Erkenntnissen stellt sich LDH nicht geeignet dar als alleiniger Biomarker für Myome.

In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Abfall des CA 125-Wertes nach erfolgter uteruserhaltender Myomoperation festgestellt werden, um damit einen möglichen Einfluss von CA 125 auf das Vorhandensein von Myomen aufzuzeigen, was wiederum eine Eignung als Biomarker bedeuten würde. Im Gegenteil: Es kam in unserer Studie sogar zu einem leichten Anstieg der direkt postoperativen (T1) Werte im Vergleich zu den präoperativen Werten (T0), der jedoch statistisch nicht signifikant war: Median 17,0 kU/l an T0 versus 19,2 kU/l an T1;  $p = 0,69$ . Ein Blick in die Literatur zeigt eine Kontroverse zur Eignung von CA 125 als Biomarker für Myome. Die Autoren Dingiloglu et al. sowie Dawood et al. stützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie. In jeweils kleinen prospektiven Studien mit 30 Patientinnen bei Dingiloglu et al. und 51 Patientinnen bei Dawood et al. wurde bei Myompatientinnen präoperativ der CA 125-Wert bestimmt (110, 111). In beiden Arbeiten wurde kein signifikanter Unterschied der CA 125-Werte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gefunden (110, 111). Zwar konnte in mehreren Kohorten ein CA 125-Wert oberhalb des Referenzbereiches beim Vorliegen von Myomen berichtet werden, jedoch lag dieser Prozentsatz über mehrere Arbeiten hinweg bei 10% bis maximal 26%, womit es immer noch eine Minderheit der Myompatientinnen ist (105, 106, 119–121). Allerdings wenden zwei der Autoren höhere Grenzwerte von 50 U/l (119) bzw. 65 U/l (120) an, statt der üblichen (und auch in der vorliegenden Arbeit verwendeten) 35 U/l, sodass sich dort gegebenenfalls höhere Prozentsätze ergeben hätten.

Auf der anderen Seite stehen Studien, die in teils großen Stichproben durchaus Hinweise auf eine signifikante Veränderung von CA 125 bei Myomen liefern. In einer retrospektiven Studie haben Babacan et al. bei 137 Patientinnen vor ihrer Myomoperation den CA 125-Wert bestimmt und bei Vorliegen mindestens eines Myoms größer 5 cm im Durchschnitt eine signifikante Erhöhung des CA 125 festgestellt (104). Die Autoren Tsao et al. haben in einer großen Kohorte von 12.000 asymptomatischen Frauen verschiedene Tumormarker untersucht und bei auffälligen Werten eine genauere Diagnostik der Patientinnen angeschlossen (90). So fanden sich unter den Patientinnen mit erhöhten Tumormarkern 13 Patientinnen mit Myomen, von denen 12 (92%) einen erhöhten CA 125-Wert aufwiesen (90). Diese Ergebnisse lassen sich jedoch nicht verallgemeinern, da die Autoren diejenigen Patientinnen ohne erhöhte Tumormarker nicht eingehender untersuchten, sodass der Anteil der Frauen mit Myomen, aber mit unauffälligen CA 125-Werten, in dieser Studie nicht bestimmt wurde.

In der vorliegenden Arbeit kam es im Vergleich der früh postoperativen Werte (T1) mit den spät postoperativen Werten nach sechs Monaten (T2) zu einem signifikanten Abfall

des CA 125-Wertes: Median 19,2kU/l an T1 versus Median 14,3 kU/l an T2;  $p = 0,006$ . In der Betrachtung der Subgruppen an T2 war der Abfall nur in der Subgruppe mit Nachweis eines Myoms zu bestätigen. Dies steht der Annahme einer CA 125-Erhöhung durch Myome entgegen, wäre doch in der Subgruppe mit Myomnachweis ein Wiederanstieg von CA 125 und nicht ein signifikanter Abfall zu erwarten gewesen.

In der abschließenden Beurteilung lässt sich kein eindeutiges Urteil zur Eignung von CA 125 fällen, bei teils widersprüchlichen Ergebnissen. Zwar zeigen sich in einigen Arbeiten Hinweise auf eine Erhöhung bei Vorliegen von insbesondere großen Myomen, jedoch ist dies nicht bei einer Mehrheit der Patientinnen der Fall. In der vorliegenden Studie sollte eine mögliche Eignung über einen potentiellen Abfall des Serumwertes nach erfolgter uteruserhaltender Myomoperation eruiert werden. Dieser konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass auch diese Studie zu dem Urteil beiträgt, dass CA 125 als alleiniger Biomarker für Myome nicht geeignet ist. Zusätzlich gibt es analog zur Aussagekraft von LDH auch bei CA 125 viele Überschneidungen mit anderen Erkrankungen, sowohl bei Malignität, angeführt vom Ovarialkarzinom, als aber auch bei anderen gynäkologischen benignen Erkrankungen wie der Endometriose, Adenomyosis und Ovarialzysten sowie generell bei „Reizzuständen“ des Peritoneums (90, 93, 94).

In dieser Studie lassen die Ergebnisse zu IGF-1 im Vergleich der drei Biomarker den größten Grund zur Hoffnung auf eine Eignung als Biomarker für Myome. Nach uteruserhaltender Myomoperation kam es in dem Studienkollektiv direkt postoperativ zu einem signifikanten Abfall des IGF-1-Wertes: Median 140,4 ng/ml an T0 versus 112,4 ng/ml an T1;  $p < 0,001$ . Analog zu den o.g. Ergebnissen zu LDH an diesen Zeitpunkten kann dies als Indikator einer Beeinflussung von IGF-1 durch Myome und damit zu einer möglichen Eignung als Biomarker gedeutet werden. Verstärkend kommt hinzu, dass in der vorliegenden Studie ein signifikanter Anstieg von IGF-1 im Vergleich der direkt postoperativen Werte (T1) zu den spät postoperativen Werten nach sechs Monaten (T2) gezeigt werden konnte: Median 112,4 ng/ml an T1 versus Median 161,0 ng/ml an T2;  $p < 0,001$ . Dieser Anstieg konnte sowohl in der Subgruppe mit sonographischem Myomnachweis nach sechs Monaten als auch in der myomfreien Subgruppe mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden. Damit bestätigt die Dynamik von IGF-1 nach Myomentfernung die Haupthypothese dieser Studie: Liegt ein Myom vor, ist der IGF-1-Wert erhöht, dieser fällt nach der operativen Entfernung des Myoms ab und steigt erneut an bei (erneutem) Vorliegen eines Myoms. Da in dieser Studie nicht die absolute

Höhe des IGF-1-Wertes anhand der gültigen Referenzwerte entscheidend war, sondern die Änderung des Wertes je Patientin, könnte IGF-1 in der Zukunft eine Rolle als individueller Marker für die einzelne Patientin spielen, um ihr ein Wiederauftreten eines Myoms anzuzeigen. Dies würde ihr die Chance einer frühzeitigen therapeutischen Intervention bieten.

Der signifikante Anstieg zu T2 in der Subgruppe ohne Myomnachweis an T2 passt hingegen nicht in dieses Konzept. Dies kann möglicherweise auch auf die sehr kleinen Fallzahlen in den Subgruppen an T2 zurückzuführen sein und müsste in der Zukunft in größeren Kollektiv genauer untersucht werden.

In einer ähnlich aufgebauten prospektiven Studie von 2016 mit ebenfalls mehreren Messzeitpunkten von IGF-1 bei Myompatientinnen bestätigen Mu et al. die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Mu et al. haben bei 70 Patientinnen vor geplanter UAE und zu drei Zeitpunkten nach der Intervention den IGF-1-Wert der Patientinnen bestimmt (113). Die Autoren konnten dabei vor der UAE signifikante erhöhte IGF-1-Werte im Vergleich mit einer myomfreien Kontrollgruppe nachweisen sowie einen signifikanten Abfall der IGF-1-Werte eine Woche nach Myomtherapie mittels UAE (113) und einen signifikanten Wiederanstieg im Verlauf (nach einem und nach drei Monaten). Im Unterschied zu unserer Studie differenzierten sie dabei nicht, ob es bei den Patientinnen in der Zwischenzeit zu einem erneuten Myomwachstum gekommen ist, und untersuchten diese Subgruppen getrennt. Insofern kann die in unserer Studie entstandene Frage, wie der Wiederanstieg von IGF-1 zum Zeitpunkt T2 in der myomfreien Subgruppe zu erklären ist, auch durch die Ergebnisse der Kollegen Mu et al. nicht beantwortet werden. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen auf eine unterdrückte Expression von IGF-1 nach Myomtherapie per UAE, die erst im Verlauf wieder ansteigt. Ungeachtet der verschiedenen Begründungen stimmen die Messergebnisse zu den verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf überein und auch die Hauptaussage einer wichtigen Rolle von IGF-1 im Wachstumsprozess von Myomen deckt sich mit unseren Erkenntnissen.

In einer weiteren Studie von Baird et al. wurde in einer Kohorte zufällig ausgewählter Patientinnen ebenfalls für bestimmte Ethnien eine Assoziation zwischen Myomen und IGF-1 beschrieben (114). Unterstützend sind auch die Ergebnisse von Burroughs et al. zu werten, die im Tierversuch eine 7,5-fach höhere Expression von IGF-1 in Myomgewebe verglichen mit normalen Myometrium nachgewiesen haben (115). So gibt es auch auf histopathologischer Ebene einen bestätigenden Hinweis auf die Eignung von IGF-1 als Biomarker für Myome.

Auf der Gegenseite steht in der Literatur die ältere Studie von Dawood et al. aus dem Jahr 1994, die bei 51 Myompatientinnen keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des IGF-1-Wertes zwischen den Myompatientinnen und einer Kontrollgruppe feststellen konnten (110). Möglicherweise war die gewählte Stichprobe zu klein, da die Werte der Myompatientinnen zwar über denen der Kontrollgruppe lagen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Weiterhin geben die Autoren an, dass die Auswahl der Patientinnen anhand von Anamnese und bimanueller Palpation des Uterus ausgewählt wurden und dass keine Sonographie erfolgte. Sie können also nicht ausschließen, dass auch bei den Patientinnen der Kontrollgruppe eventuell sehr kleine und/oder in der bimanuellen Palpation nicht tastbare und klinisch beschwerdefreie Myome vorlagen (110). Dies könnte zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen.

Abschließend sprechen die Ergebnisse mehrerer Studien, inklusive der Ergebnisse unserer Studie, für eine wichtige Rolle von IGF-1 im Wachstumsprozess von Myomen sowie für eine Veränderung des IGF-1-Wertes bei Vorliegen von Myomen, was IGF-1 damit zusammenfassend zu einem aussichtsreichen Kandidaten als Biomarker für Myome macht.

#### 4.2.2 Lassen sich Grenzwerte oder Risikoscores für das Vorliegen oder Wiederauftreten von Myomen entwickeln?

Mittels schrittweiser logistischer Regression konnten in der vorliegenden Studie ein Modell für das Vorliegen von mindestens einem Myom und eines für das Wiederauftreten von Myomen berechnet werden. Für das Vorliegen von mindestens einem Myom konnten in einer Risikogleichung die Faktoren Alter, LDH > 223 U/l an T0 und CA 125 >17,0 kU/l an T0 bestimmt werden. Die drei Variablen Alter >36 Jahre, Myomgröße >65mm und IGF-1 > 110ng/ml an T1 wurden wiederum als Risikofaktoren für das Wiederauftreten eines Myoms identifiziert.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass aufgrund der begrenzten Fallzahl dieser Studie die Subgruppen in der Berechnung der linearen Regression teilweise sehr klein waren, sodass auch Variablen mit einem p-Wert von  $p < 0,15$  eingeschlossen wurden. Insgesamt deuten die Ergebnisse aber darauf hin, dass die Entwicklung eines Risikoscores aus Myomparametern und Biomarkern in einer viel größeren Patientinnenstichprobe möglich wäre, um das Vorhandensein oder Wiederauftreten von Myomen vorherzusagen.

Solche Ansätze von Risikoscores oder Modellen aus mehreren Faktoren finden sich in der Literatur bisher nur mit dem Ziel der besseren präoperativen Diagnostik zur Unterscheidung von Myomen und Leiomyosarkomen. In einer Kombination aus Bildgebung mittels MRT und Höhe der LDH im Serum versuchten Goto et al. auf die Dignität in der Unterscheidung von degenerierten Myomen und Sarkomen zu schließen, mit guten Ergebnissen (42). Nishigaya et al. beschreiben eine Kombination aus den Blutwerten von LDH, CRP und D-Dimeren als hilfreich in der Unterscheidung zwischen Myom und Sarkom (122). Die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ist schwierig, da der Fokus in der vorliegenden Studie erstmalig auf dem Vorliegen und Wiederauftreten von Myomen lag und nicht in der Abgrenzung von Myomen zu malignen Prozessen.

Bemerkenswert ist, dass auch Mu et al. in ihrer Arbeit die Höhe von IGF-1 direkt nach der Intervention als signifikanten Faktor für das Wiederauftreten von Myomen ausgemacht haben (113). Im Detail unterscheidet sich die Studie in der Höhe des gewählten Grenzwertes, in der Intervention (uteruserhaltene Operation versus UAE) und im Zeitpunkt der IGF-1 Messung nach Intervention (einen Tag in unserer Studie versus eine Woche bei den Kollegen). Der Kern der Aussage, dass ein hoher IGF-1-Wert nach Intervention ein Risikofaktor für ein Wiederauftreten von Myomen ist, wird jedoch bestätigt.

In der Zukunft sind Studien in deutlich größeren Kollektiven notwendig, um robuste Modelle verschiedener Einflussfaktoren unter Einbeziehung der hier gezeigten Ergebnisse, insbesondere zu IGF-1, weiterzuentwickeln.

#### 4.2.3 Geben die Werte der Biomarker Aufschluss über bestimmte Charakteristika der Myome?

In der vorliegenden Studie wurden die präoperativen Werte (T0) der Biomarker mit verschiedenen Charakteristika der Myome korreliert, um herauszufinden ob die Biomarker Aufschluss über diese geben können. In der Studienpopulation der prospektiven Studie bestand lediglich zwischen dem präoperativen CA 125-Wert und der Lage der Myome eine signifikante Korrelation. In der weiteren Testung stellte sich heraus, dass sich die Subgruppe „intramural und submukös“ gegen die Subgruppen „subserös“, „intramural“ und „subserös und intramural“ abhob. Ein Blick in die deskriptive Statistik zeigt, dass die CA 125-Werte dieser Subgruppe deutlich über allen anderen lagen mit einem Median von 28,5 kU/l. Aufgrund einer nur sehr geringen Fallzahl von n = 5

Patientinnen in dieser Subgruppe ist das Ergebnis jedoch trotz statistischer Signifikanz in seiner Bedeutung für den klinischen Alltag zu vernachlässigen. In der Literatur findet sich bisher keine Studie, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe von CA 125 und der Myomlage gezeigt hat.

Bezüglich einer Korrelation von CA 125 und der Größe der Myome konnten Babacan et al. bei Patientinnen mit singulären Myomen eine moderate, aber signifikante Korrelation zwischen dem Durchmesser der Myome und der Höhe von CA 125 demonstrieren (104). Weiterhin lag der CA 125-Wert signifikant höher, wenn mindestens ein Myom mit einem Durchmesser größer 5 cm vorlag (104). Dawood et al. haben hingegen keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe von CA 125 und der Größe des Uterus myomatosus gefunden.

Die Testung bezüglich Größe und Gewicht der Myome in Korrelation mit den Biomarkern ergab in der vorliegenden Studie nur in der erweiterten LDH-Gruppe signifikante Ergebnisse. Sowohl die Größe der entfernten Myome als auch die Gesamtgröße des Uterus wiesen eine signifikante Korrelation mit dem präoperativen LDH-Wert auf. Für das Gewicht galt dies nur für das Gesamtgewicht des Uterus, nicht für das Gewicht der entfernten Myome. Auch die Anzahl bzw. die Unterscheidung in singuläre versus multiple Myome zeigte eine signifikante Korrelation mit dem präoperativen LDH-Wert.

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass offensichtlich eine Steigerung der Myommasse im weitesten Sinne – sei es Größe/Gewicht oder die Anzahl – zu einer Steigerung des LDH-Wertes im Blut führt. Unter Berücksichtigung des Pathomechanismus einer erhöhten LDH-Freisetzung bei Zellschädigung sind diese Ergebnisse schlüssig.

Song et al. haben die Charakteristika in ihrer Studie nur für die Sarkompatientinnen dargestellt, zu den Myompatientinnen wurden keine entsprechenden Daten veröffentlicht. Auch Goto et al. haben in ihrer Studie keine Daten zu den Charakteristika der degenerierten Myome veröffentlicht. Insofern lassen sich die Ergebnisse unserer Studie nicht mit anderen vergleichen und auf ihre Reproduzierbarkeit hin überprüfen. Dies wäre dann Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit haben die Autoren Mu et al. signifikante Assoziationen zwischen den IGF-1-Werten und den Myomcharakteristika Größe, Anzahl und Lage gefunden (113). Der große Unterschied liegt jedoch im Zeitpunkt der IGF-1-

Messung, da die Autoren den IGF-1-Wert eine Woche nach Intervention, also nach erfolgter UAE, verwenden. In unserer Studie erfolgte die Korrelation mit dem präoperativen IGF-1-Wert, da die Intervention in einer uteruserhaltenden Myomoperation bestand, die Myome also nach Intervention nicht mehr vorhanden waren. Dies ist ein wichtiger Unterschied zu den Kollegen Mu et al., da bei einer UAE das Myom weiterhin existiert und sich bei der Messung von IGF-1 eine Woche nach der Intervention aufgrund der erzeugten Ischämie vermutlich in einer beginnenden nekrotischen Umwandlung befindet. Damit sind die Studien in diesem Punkt schwer zu vergleichen. Es ist nicht klar, ob die Autoren auch Assoziationen der Myomcharakteristika zu den prä-interventionellen IGF-1-Werten untersucht haben und ob dabei signifikante Ergebnisse gefunden wurden. Die Frage kann an dieser Stelle also nicht abschließend beurteilt werden.

Dawood et al. kommen in ihrer Studie zu dem gleichen (Teil)-Ergebnis wie die vorliegende Arbeit und konnten ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Uterusgröße und IGF-1 feststellen. Die Parameter Anzahl und Lage der Myome haben sie nicht untersucht.

Insgesamt muss die Aussagekraft der potentiellen Biomarker über Myom-Charakteristika mit Skepsis betrachtet werden.

#### 4.2.4 Lässt sich ein Zusammenhang zwischen myombedingter Symptomstärke und Höhe des Wertes eines oder mehrerer Biomarker feststellen?

Ein Zusammenhang zwischen der myombedingten Symptomstärke und der Höhe des Wertes eines oder mehrerer Biomarker konnte in der vorliegenden Studie nur isoliert für das Symptom „Schmerzen beim Geschlechtsverkehr“ und dem präoperativen CA 125-Wert nachgewiesen werden. Ein Kausalzusammenhang lässt sich für dieses isolierte Ergebnis nicht rekonstruieren und in der bisherigen Literatur gibt es keinerlei Daten zu dieser Fragestellung. Es kann also insgesamt davon ausgegangen werden, dass keinerlei Zusammenhänge zwischen myombedingter Symptomstärke und den Biomarkern bestehen.

#### 4.2.5 Sind die Serumwerte von LDH höher, wenn sonographisch bzw. histopathologisch Degenerations- bzw. Nekrosezeichen bei Myomen vorliegen?

Im Sinne des Pathomechanismus einer erhöhten LDH-Freisetzung bei Zellschäden wären bei Myomen mit Regressionszeichen höhere LDH-Werte zu erwarten. In der vorliegenden Studie konnte dies in der erweiterten LDH-Gruppe, mit n = 261 Patientinnen bestätigt werden. Insgesamt wiesen 48,3% der Patientinnen Myome mit Regressionszeichen auf. Ihre präoperativen LDH-Werte lagen signifikant höher als bei den Patientinnen mit Myomen ohne Regressionszeichen.

In der Kohorte der prospektiven Studie mit n = 83 Patientinnen konnte die These nicht bestätigt werden, obwohl ein ähnlicher Prozentsatz von 45,8% Patientinnen Myome mit Regressionszeichen aufwies. Eine mögliche Erklärung wäre, dass in der erweiterten LDH-Gruppe durch den Einschluss von Patientinnen mit Hysterektomien mehr Frauen mit ausgeprägten Befunden waren. Dazu passend waren wie bereits erwähnt auch die Korrelation zur Myomgröße und Gewicht bzw. Uterusgröße und Gewicht nur in der erweiterten LDH-Gruppe signifikant. In der Arbeit von Goto et al. liegen keine exakten Zahlen zu LDH bei unauffälligen Myomen im Verhältnis zu degenerierten Myomen vor (42). Die Autoren stellen jedoch fest, dass es bei den degenerierten Myomen gehäuft zu erhöhten LDH-Werten kommt, was eine Abgrenzung zu uterinen Sarkomen erschwert.

### 4.3 Stärken der Studie

In der vorliegenden Studie wurden erstmals drei verschiedene Biomarker in einem Studienkollektiv von 83 Patientinnen bestimmt. Dies führt zu einer guten Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Biomarker untereinander. Zur Qualität der Ergebnisse trägt ebenso bei, dass die Blutentnahmen bei allen Patientinnen zu standardisierten Zeitpunkten stattfanden. Weiterhin wurden die vaginalsonographischen Untersuchungen sowohl prä- als auch postoperativ am Kontrolltermin nach sechs Monaten vom gleichen Untersucher und mit demselben Ultraschallgerät durchgeführt, was ebenfalls zu einer guten Vergleichbarkeit der Ergebnisse führt. Bei allen eingeschlossenen Patientinnen erfolgte die histologische Sicherung der Myomdiagnose.

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Bei der vorliegenden Studie müssen einige Limitationen berücksichtigt werden.

1. Obwohl das Studienkollektiv mit 83 Patientinnen eine vergleichbare Größe mit anderen Studien zu diesem Thema hat, schränkt insbesondere die Dropoutrate nach 6 Monaten (T2) die Aussagekraft dieser Ergebnisse ein. Offen bleibt, ob insbesondere Patientinnen mit erneuten oder persistierenden Beschwerden und damit möglicherweise eher solche mit neuen Myomen den Kontrolltermin wahrgenommen haben und es dadurch zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen ist.
2. Die Einschränkung der relativ geringen Patientinnenzahlen betrifft ebenfalls die Modelle der linearen Regression mit zum Teil nur sehr kleinen Subgruppen von wenigen Patientinnen.
3. Die Daten zu den Myomcharakteristika waren nicht vollständig, was die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Sekundärfragen einschränkt.
4. Es bleibt offen, inwiefern die verschiedenen Biomarker durch weitere Faktoren und Nebenerkrankungen beeinflusst wurden und damit möglicherweise einen Einfluss auf die Studienergebnisse hatten.
5. Ein Einfluss der UAE auf die Biomarker ist denkbar.

#### **4.5 Schlussfolgerungen/ Ausblick**

Ein spezifischer Biomarker für Myome könnte in der Zukunft die Diagnose und Differentialdiagnose von Myomen verbessern sowie nach bereits erfolgter Therapie frühzeitig ein Wiederauftreten anzeigen und den Patientinnen damit weitere invasive Diagnostik ersparen sowie wie die Möglichkeit einer frühzeitigen Therapie bieten.

In dieser Studie konnte ein signifikanter Abfall der Werte von LDH und IGF-1 unmittelbar nach uteruserhaltender Myomoperation gezeigt werden. Dies lässt auf eine Beeinflussung von LDH und IGF-1 durch Myome schließen, sodass sie geeignet sein könnten, das Vorhandensein von Myomen anzuzeigen.

Bezüglich der Vorhersage eines Wiederauftretens von Myomen lassen in dieser Studie insbesondere die Ergebnisse der IGF-1 Messungen auf eine potentielle Eignung als Biomarker für Myome schließen. Diese Ergebnisse sollten in größeren prospektiven Studien weitergeführt werden.

CA 125 zeigte sich in den Ergebnissen sowie aufgrund der Überschneidungen bei vielfältigen anderen benignen und malignen Erkrankungen nicht geeignet als alleiniger

Biomarker für Myome. Dies Problem gilt auch für den diagnostischen Einsatz von LDH. Alle drei Parameter konnten jedoch im Rahmen multifaktorieller Modelle einen Beitrag zum Erkennen des Vorhandenseins oder Wiederauftretens von Myomen leisten. Die Ergebnisse der Modelle der logistischen Regression dieser Studie legen nahe, dass die Entwicklung eines Risikoscores aus Myomparametern und Biomarkern in einer größeren Patientinnenstichprobe möglich wäre, um das Vorhandensein oder Wiederauftreten von Myomen vorherzusagen. In der Zukunft sind weitere größere prospektive Studien nötig, um einen solchen Score zu entwickeln und zu etablieren.

## Literaturverzeichnis

1. Kaufmann M, Costa S, Scharl A. Die Gynäkologie: Uterus myomatosus [p. 468-82]. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2013.
2. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(1):100–7.
3. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; 90(6):967–73.
4. Stewart EA. Uterine fibroids. *The Lancet* 2001; 357(9252):293–8.
5. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94(4):435–8.
6. Islam MS, Protic O, Stortoni P, Grechi G, Lamanna P, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil Steril* 2013; 100(1):178–93.
7. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(4):571–88.
8. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 2001; 153(1):20–6.
9. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003; 111(8):1037–54.
10. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, Stampfer MJ, Hunter DJ. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70(3):432–9.
11. Sato F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Kudo R. Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9(3):299–302.

12. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 34:13–24.
13. Cook JD, Walker CL. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation. *Semin Reprod Med* 2004; 22(2):105–11.
14. Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51(2):127–31.
15. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 46:3–11.
16. Gross KL, Morton CC. Genetics and the development of fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44(2):335–49.
17. Whiteman MK, Kuklina E, Jamieson DJ, Hillis SD, Marchbanks PA. Inpatient hospitalization for gynecologic disorders in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(6):541.e1-6.
18. Merrill RM. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med Sci Monit* 2008; 14(1):CR24-31.
19. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(3):211.e1-9.
20. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87(4):725–36.
21. Löning T, Riethdorf L. Pathologie der weiblichen Genitalorgane III: Pathologie des Uterus, der Vagina und Vulva [p. 8]. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2001.
22. Malik M, Norian J, McCarthy-Keith D, Britten J, Catherino WH. Why leiomyomas are called fibroids: the central role of extracellular matrix in symptomatic women. *Semin Reprod Med* 2010; 28(3):169–79.
23. Middendorf K, Burges A, Strauss A, Hepp H. Uterine fibroids--therapy from the point of view of the gynaecologist. *Radiologe* 2003; 43(8):615–23.
24. Klöppel G, Kreipe H H, Remmele W. Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen [p. 407-419]. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.

25. Strauss A. Ultraschallpraxis in Geburtshilfe und Gynäkologie: Myom [p.526-531]. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2017.
26. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104(2):393–406.
27. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Semin Reprod Med* 2017; 35(2):181–9.
28. Laganà AS, Vergara D, Favilli A, La Rosa VL, Tinelli A, Gerli S, Noventa M, Vitagliano A, Triolo O, Rapisarda AMC, Vitale SG. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296(5):855–67.
29. Fujisawa C, Castellet JJ, JR. Matrix production and remodeling as therapeutic targets for uterine leiomyoma. *J Cell Commun Signal* 2014; 8(3):179–94.
30. Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, Inoue M. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 2000; 141(10):3852–61.
31. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, Islam MS, Tranquilli AL, Reis FM, Ciarmela P. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013:173–84.
32. Miamed Amboss. Lernkarte Uterusmyom: Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/zk0rqT?q=myome#Zedb437886c1cd5bc5b8688c2ce4f3d6> [Zugriffsdatum: 21.02.2021].
33. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113(1):3–13.
34. Buttram VC, JR, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36(4):433–45.
35. Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016; 22(6):665–86.

36. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012; 12:6.
37. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16043.
38. Levy G, Hill MJ, Beall S, Zarek SM, Segars JH, Catherino WH. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(8):703–12.
39. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91(4):1215–23.
40. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 34:74–84.
41. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(4):319.e1-319.e20.
42. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12(4):354–61.
43. Boosz AS, Reimer P, Matzko M, Römer T, Müller A. The conservative and interventional treatment of fibroids. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(51-52):877–83.
44. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010; 115(1):206–18.
45. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1-year follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15(6):735–8.
46. Murat Naki M, Tekcan C, Ozcan N, Cebi M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes. *Fertil Steril* 2010; 94(1):371–4.

47. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112(2):126–30.
48. Bartels CB, Cayton KC, Chuong FS, Holthouser K, Arian SE, Abraham T, Segars JH. An Evidence-based Approach to the Medical Management of Fibroids: A Systematic Review. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(1):30–52.
49. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2):CD000547.
50. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366(5):409–20.
51. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366(5):421–32.
52. Donnez J, Courtoy GE, Dolmans M-M. Fibroid management in premenopausal women. *Climacteric* 2019; 22(1):27–33.
53. Gatti M, Poluzzi E, Ponti F de, Raschi E. Liver Injury with Ulipristal Acetate: Exploring the Underlying Pharmacological Basis. *Drug Saf* 2020.
54. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Risikobewertungsverfahren Ulipristalacetat: Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/s-z/ulipristalacetat.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/ulipristalacetat.html) [Zugriffsdatum: 23.02.2021].
55. Rote-Hand-Brief Ulipristalacetat: Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2021/20210201.pdf> [Zugriffsdatum: 23.02.2021].
56. Risikobewertungsverfahren Ulipristalacetat 5 mg (Arzneimittel zur Behandlung von Gebärmuttermyomen): Risiko für Leberschädigungen: Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/s-z/ulipristalacetat.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/ulipristalacetat.html) [Zugriffsdatum: 16.11.2020].

57. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12):CD005073.
58. Spies JB. Current Role of Uterine Artery Embolization in the Management of Uterine Fibroids. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(1):93–102.
59. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S, Murray GD. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007; 356(4):360–70.
60. Manyonda IT, Bratby M, Horst JS, Banu N, Gorti M, Belli A-M. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(3):530–6.
61. Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, Mogensen O, Humaidan P, Ravn P. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297(1):13–25.
62. Kröncke T, David M. Uterine Artery Embolization (UAE) for Fibroid Treatment - Results of the 7th Radiological Gynecological Expert Meeting. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79(7):688–92.
63. Abdullah B, Subramaniam R, Omar S, Wragg P, Ramli N, Wui A, Lee C, Yusof Y. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) treatment for uterine fibroids. *Biomed Imaging Interv J* 2010; 6(2):e15.
64. Kamp JE-K, David M, Scheurig-Muenkler C, Hengst S, Beck A. Clinical outcome of magnetic-resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) in the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Rofo* 2013; 185(2):136–43.
65. Mohr-Sasson A, Machtinger R, Mashiach R, Nir O, Inbar Y, Maliyanker N, Goldenberg M, Rabinovici J. Long-term outcome of MR-guided focused ultrasound treatment and laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine fibroid tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(4):375.e1-375.e7.
66. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2010; 93(1):199–209.

67. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(3):151–61.
68. Kröncke T, David M. MR-Guided Focused Ultrasound in Fibroid Treatment - Results of the 4th Radiological-Gynecological Expert Meeting. *Rofo* 2019; 191(7):626–9.
69. Aarts JWM, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BWJ, Kluivers KB. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(8):CD003677.
70. Farquhar CM, Harvey SA, Yu Y, Sadler L, Stewart AW. A prospective study of 3 years of outcomes after hysterectomy with and without oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3):711–7.
71. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2 Pt 1):387–400.
72. Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13(2):92–7.
73. Parker WH. Laparoscopic myomectomy and abdominal myomectomy. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(4):789–97.
74. Parker WH, Einarsson J, Istre O, Dubuisson J-B. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17(5):551–4.
75. Mukhopadhaya N, Silva C de, Manyonda IT. Conventional myomectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(4):677–705.
76. Cezar C, Becker S, Di Spiezio Sardo A, Herrmann A, Larbig A, Tanos V, de la Roche, Luz Angela Torres, Verhoeven HC, Wallwiener M, Wilde RL de. Laparoscopy or laparotomy as the way of entrance in myoma enucleation. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296(4):709–20.
77. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993; 82(2):213–5.
78. Falcone T, Parker WH. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation. *Obstet Gynecol* 2013; 121(4):856–68.

79. Gressner AM AT. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Laktatdehydrogenase p. 1426-1428. 3rd ed. Springer; 2019.
80. Labor Berlin. Lactatdehydrogenase: Verfügbar unter: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=234> [Zugriffsdatum: 18.12.2020].
81. Koukourakis MI, Kontomanolis E, Giatromanolaki A, Sivridis E, Liberis V. Serum and tissue LDH levels in patients with breast/gynaecological cancer and benign diseases. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67(3):162–8.
82. Argiris A, Murren JR. Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer. *Cancer J* 2001; 7(5):437–47.
83. Brizel DM, Schroeder T, Scher RL, Walenta S, Clough RW, Dewhirst MW, Mueller-Klieser W. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2):349–53.
84. Kemeny N, Niedzwiecki D, Shurgot B, Oderman P. Prognostic variables in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Importance of medical assessment of liver involvement. *Cancer* 1989; 63(4):742–7.
85. Gressner AM AT. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Carbohydrate antigen 125 p. 522-523. 3rd ed. Springer; 2019.
86. Labor Berlin. CA 125: Verfügbar unter: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=72> [Zugriffsdatum: 09.01.2021].
87. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review. *Ireland*; 2009 Feb.
88. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867:229–44.
89. Matsushashi T, Takeshita T, Yamamoto A, Kawase R, Yamada T, Kurose K, Doi D, Konnai K, Onose R, Kato H. Serum CA 125 Level after Neoadjuvant Chemotherapy is Predictive of Prognosis and Debulking Surgery Outcomes in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *J Nippon Med Sch* 2017; 84(4):170–6.

90. Tsao K-C, Hong J-H, Wu T-L, Chang P-Y, Sun C-F, Wu JT. Elevation of CA 19-9 and chromogranin A, in addition to CA 125, are detectable in benign tumors in leiomyomas and endometriosis. *J Clin Lab Anal* 2007; 21(3):193–6.
91. Amampai R, Suprasert P. Cancer Antigen 125 during Pregnancy in Women without Ovarian Tumor Is Not Often Rising. *Obstet Gynecol Int* 2018; 2018:8141583.
92. Reijnen C, Visser NC, Kasius JC, Boll D, Geomini PM, Ngo H, van Hamont D, Pijlman BM, Vos MC, Bulten J, Snijders MP, Massuger LF, Pijnenborg JM. Improved preoperative risk stratification with CA-125 in low-grade endometrial cancer: a multicenter prospective cohort study. *J Gynecol Oncol* 2019; 30(5):e70.
93. Wang W, Xu X, Tian B, Wang Y, Du L, Sun T, Shi Y, Zhao X, Jing J. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. *Clin Chim Acta* 2017; 470:51–5.
94. Devarbhavi H, Kaese D, Williams AW, Rakela J, Klee GG, Kamath PS. Cancer antigen 125 in patients with chronic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(6):538–41.
95. Pina TC, Zapata IT, Hernández FC, López JB, Paricio PP, Hernández PM. Tumour markers in serum, bronchoalveolar lavage and biopsy cytosol in lung carcinoma: what environment lends the optimum diagnostic yield? *Clin Chim Acta* 2001; 305(1-2):27–34.
96. Streppel MM, Vincent A, Mukherjee R, Campbell NR, Chen S-H, Konstantopoulos K, Goggins MG, van Seuning I, Maitra A, Montgomery EA. Mucin 16 (cancer antigen 125) expression in human tissues and cell lines and correlation with clinical outcome in adenocarcinomas of the pancreas, esophagus, stomach, and colon. *Hum Pathol* 2012; 43(10):1755–63.
97. Gressner AM AT, editor. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik: Insulin-like growth factor I* p.1255-1257. 3rd ed. Springer; 2019.
98. Rosenfeld RG, Lamson G, Pham H, Oh Y, Conover C, Leon DD de, Donovan SM, Ocrant I, Giudice L. Insulinlike growth factor-binding proteins. *Recent Prog Horm Res* 1990; 46:99-159; discussion 159-63.
99. Herington AC. Insulin-like growth factors: biochemistry and physiology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991; 5(4):531–51.
100. Rutanen EM, Pekonen F. Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123(1):7–13.

101. Labor Berlin. IGF-1: Verfügbar unter: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=1475> [Zugriffsdatum 10.01.2021].
102. Christenson RH, Duh S-H. Methodological and analytic considerations for blood biomarkers. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55(1):25–33.
103. Song K-J, Yu X-N, Lv T, Chen Y-L, Diao Y-C, Liu S-L, Wang Y-K, Yao Q. Expression and prognostic value of lactate dehydrogenase-A and -D subunits in human uterine myoma and uterine sarcoma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(14):e0268.
104. Babacan A, Kizilaslan C, Gun I, Muhcu M, Mungen E, Atay V. CA 125 and other tumor markers in uterine leiomyomas and their association with lesion characteristics. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(4):1078–83.
105. van der Spuy, Z M, Wood M, Fieggen G, Hendricks MS. Serum CA 125 concentrations in women with endometriosis or uterine fibroids treated with gonadotrophin-releasing hormone agonist analogues. *S Afr Med J* 1993; 83(7):510–3.
106. Bischof P, Galfetti MA, Seydoux J, Hospenthal JU von, Campana A. Peripheral CA 125 levels in patients with uterine fibroids. *Hum Reprod* 1992; 7(1):35–8.
107. Hilger WS, Magrina JF. Removal of pelvic leiomyomata and endometriosis five years after supracervical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3 Pt 2):772–4.
108. Miyoshi A, Miyatake T, Komiya S, Mimura M, Nagamatsu M, Yokoi T. Highly Elevated Level of Serum CA125 Produced by a Large Uterine Leiomyoma in a 20-Year-Old Woman. *J Clin Gynecol Obstet* 2015; 4(3):275–8.
109. Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M, Hamedi B. High levels of CA125 (over 1,000 IU/ml) in patients with gynecologic disease and no malignant conditions: three cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276(5):559–61.
110. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Plasma insulin-like growth factor-I, CA-125, estrogen, and progesterone in women with leiomyomas. *Fertil Steril* 1994; 61(4):617–21.
111. Dingiloglu BS, Gungor T, Ozdal B, Cavkaytar S, Bilge U, Mollamahmutoglu L. Serum leptin levels in women with uterine leiomyomas. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46(1):33–7.

112. Kil K, Chung J-E, Pak HJ, Jeung I-C, Kim JH, Jo HH, Kim M-R. Usefulness of CA125 in the differential diagnosis of uterine adenomyosis and myoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 185:131–5.
113. MU Y, HE J, YAN R, HU X, LIU H, HAO Z. IGF-1 and VEGF can be used as prognostic indicators for patients with uterine fibroids treated with uterine artery embolization. *Exp Ther Med* 2016; 11(2):645–9.
114. Baird DD, Travlos G, Wilson R, Dunson DB, Hill MC, D'Aloisio AA, London SJ, Schectman JM. Uterine leiomyomata in relation to insulin-like growth factor-I, insulin, and diabetes. *Epidemiology* 2009; 20(4):604–10.
115. Burroughs KD, Howe SR, Okubo Y, Fuchs-Young R, LeRoith D, Walker CL. Dysregulation of IGF-I signaling in uterine leiomyoma. *J Endocrinol* 2002; 172(1):83–93.
116. Peng L, Wen Y, Han Y, Wei A, Shi G, Mizuguchi M, Lee P, Hernando E, Mittal K, Wei J-J. Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2009; 91(6):2664–75.
117. Dixon D, He H, Haseman JK. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 5:795–802.
118. Wolanska M, Bankowski E. An accumulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) in human myometrium and uterine leiomyomas in various stages of tumour growth. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15(4):359–63.
119. Zhou Y, Wu B, Li H. The value of serum CA125 assays in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1996; 31(10):590–3.
120. Kimura E, Murae M, Koga R, Odawara Y, Nakabayashi Y, Yokoyama K, Nakata H, Totake T, Ochiai K, Yasuda M. Clinical significance of new tumor marker CA 125 in gynecological cancer--particularly usefulness in diagnosis of ovarian cancer. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1984; 36(11):2121–8.
121. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, Bast RC, JR. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4):351.e1-8.
122. Nishigaya Y, Kobayashi Y, Matsuzawa Y, Hasegawa K, Fukasawa I, Watanabe Y, Tokunaga H, Yaegashi N, Iwashita M. Diagnostic value of combination serum assay of

lactate dehydrogenase, D-dimer, and C-reactive protein for uterine leiomyosarcoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45(1):189–94.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bFGF	basic fibroblast growth factor
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA 125	Cancer Antigen 125, auch Carbohydrate antigen 125
CRP	C-reaktives Protein
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonodotropin-Releasing-Hormon
Hb	Hämoglobin
HE	Hysterektomie
IGF-1	insulin-like growth factor 1
LDH	Lactatdehydrogenase
MRgFUS	Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAD/NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
o.g.	oben genannt
PDGF	platelet-derived growth factor
SD	Standardabweichung
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannt
SSW	Schwangerschaftswoche
u.a.	unter anderem
UAE	Uterusarterienembolisation
UPA	Ulipristalacetat
Tab.	Tabelle
TGF- $\beta$	transforming growth factor- $\beta$
VEGF	vascular endothelial growth factor

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der Myomlokalisierungen.....	4
Abbildung 2:	FIGO Klassifikation.....	5
Abbildung 3:	Drop-out Prozess nach Studieneinschluss.....	24
Abbildung 4:	Studienpopulation zu den drei Messzeitpunkten.....	25
Abbildung 5:	Anteil der Patientinnen in Prozent der verschiedenen Operationsverfahren .....	26
Abbildung 6:	Zusammensetzung der erweiterten LDH-Gruppe.....	31
Abbildung 7:	Höhe der LDH-Blutwerte zu den drei Messzeitpunkten.....	34
Abbildung 8:	Höhe der IGF-1-Blutwerte zu den drei Messzeitpunkten.....	35
Abbildung 9:	Änderungen der drei Biomarker LDH, CA 125 und IGF-1 im Zeitverlauf der drei Messzeitpunkte.....	36
Abbildung 10:	LDH-Wert in Abhängigkeit vom Vorhandenseins von Regressionszeichen .....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	IGF-1 Referenzwerte in ng/ml altersadaptiert für Frauen.....	22
Tabelle 2:	Angegebene Symptomstärke der myomassozierten Beschwerden.....	27
Tabelle 3:	Charakteristika der Myome.....	28
Tabelle 4:	Deskriptive Statistik LDH-Werte zu den drei Messzeitpunkten.....	29
Tabelle 5:	Deskriptive Statistik CA 125-Werte zu den drei Messzeitpunkten.....	29
Tabelle 6:	Deskriptive Statistik IGF-1-Werte zu den drei Messzeitpunkten.....	30
Tabelle 7:	Charakteristika der Myome der erweiterten LDH-Gruppe.....	32
Tabelle 8:	Deskriptive Statistik präoperativer LDH-Werte der erweiterten LDH-Gruppe.....	33
Tabelle 9:	Blutwerte der drei Biomarker zu den drei Messzeitpunkten.....	36
Tabelle 10:	Zusammenhänge zwischen den Werten der drei Biomarker zum Zeitpunkt T0 und den Myomcharakteristika.....	37
Tabelle 11:	CA 125-Werte nach Lage der Myome.....	38
Tabelle 12:	Signifikanzen der Gruppenvergleiche der Myomlage in Bezug auf den CA 125-Wert.....	38
Tabelle 13:	Zusammenhang zwischen Symptomstärke und Höhe der Biomarker: LDH, CA 125 und IGF-1.....	39
Tabelle 14:	Auftreten eines Rezidivs nach Anzahl der Risikofaktoren.....	41
Tabelle 15:	Zusammenhänge zwischen den LDH-Werten und der Myom- bzw. Uterus-Charakteristika.....	42
Tabelle 16:	Deskriptive Statistik LDH in Abhängigkeit von Regressionszeichen.....	43

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Michaela Jacob, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Biomarker bei Myompatientinnen: prä- und postoperative Verlaufsbeobachtung von LDH, CA 125 und IGF-1 und Korrelation zum Wiederauftreten von Myomen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Michaela Jacob hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Jacob M, Richter R, Sehouli J, David M. Evaluation of Biomarkers in Myoma Patients: A Prospective Study Investigating the Role of LDH, CA 125, and IGF-1 after Uterus-Preserving Surgical Therapy. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2021:1–8.

Beitrag im Einzelnen:

Mitarbeit am Ethikantrag, Literaturrecherche, Rekrutierung von Patientinnen, Datenerhebung und -auswertung, bis auf die Berechnung der Modelle der logistischen Regression. Erstellen sämtlicher Abbildungen sowie aller Tabellen bis auf Tabelle 14, Hauptarbeit am Verfassen des Manuskripts und finale Überarbeitung

Publikation 2:

Jacob M, Sehouli J, David M. Evaluation von Biomarkern bei Myompatientinnen – Ergebnisse einer prospektiven Studie. Posterpräsentation auf dem 62. DGGG-Kongress in Berlin, 2018

Beitrag im Einzelnen:

Mitarbeit am Ethikantrag, Literaturrecherche, Rekrutierung von Patientinnen, Datenerhebung und -auswertung, Erstellen sämtlicher Abbildungen und Tabellen, Mitarbeit an der finalen Postergestaltung

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Publikationsliste**

### Publikationen:

Jacob M, Richter R, Sehouli J, David M. Evaluation of Biomarkers in Myoma Patients: A Prospective Study Investigating the Role of LDH, CA 125, and IGF-1 after Uterus-Preserving Surgical Therapy. Gynecologic and Obstetric Investigation 2021:1–8.

### Kongressbeiträge:

Jacob M, Sehouli J, David M. Evaluation von Biomarkern bei Myompatientinnen – Ergebnisse einer prospektiven Studie. Posterpräsentation auf dem 62. DGGG-Kongress in Berlin, 2018

## **Danksagung**

An erster Stelle danke ich herzlich meinem Doktorvater Prof. Dr. M. David für die Überlassung des Themas und seine ausgezeichnete Betreuung. Seine fachliche Expertise und stets zuverlässige Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein großer Dank geht auch an Herrn Dr. R. Richter für seine geduldige und kompetente Unterstützung in der statistischen Auswertung. Weiterhin danke ich Prof. Dr. J. Sehouli für seine konstruktive Kritik während der Arbeit an der Publikation der Ergebnisse sowie allen MitarbeiterInnen seiner Klinik, der Klinik für Gynäkologie, Campus Virchow-Klinikum Universitätsmedizin Berlin, für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung.

Meinem Patenonkel Prof. Dr. J. Jacob gilt mein großer Dank für die Übernahme der formalen Korrektur meiner Arbeit.

Meinem Freund Etienne Lacroze danke ich von Herzen für seine liebevolle Begleitung und große Geduld während dieser Zeit. Meiner Familie und meiner Freundin Sophie Roth danke ich für die unermüdliche Motivation und dass sie immer ein offenes Ohr und ein liebes aufmunterndes Wort zur rechten Zeit für mich hatten.