Region Stockholm

13

Yttrande över remiss – Gynekologiska sarkom – bilaga till nationellt vårdprogram för buksarkom från RCC i samverkan

VKN 2021-0191

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-11-03

VKN 2021-0191

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Gynekologiska sarkom – bilaga till nationellt vårdprogram för buksarkom från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av gynekologiska sarkom – bilaga till nationellt vårdprogram för buksarkom. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vård-programmet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss - nationellt vårdprogram gynekologiska sarkom – bilaga till nationellt vårdprogram för buksarkom.

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna. Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela

vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter. De standardiserade vårdförloppen syftar till att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogram och vårdförlopp årligen och beslutar huruvida dessa behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram och förlopp har fyra fasta remissutskick årligen.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser.
Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

Gynekologiska sarkom i livmodern är sällsynta och i Sverige insjuknar cirka 55 kvinnor årligen varav ungefär 15 i region Stockholm. Ungefär hälften av de som drabbats får återfall vilket innebär ytterligare 5-10 patienter/år i regionen som behöver omhändertas. Behandlingen är i första hand kirurgisk men cellgiftsbehandling kan vara aktuell för högrisktumörer och vid återfall. Femårsöverlevnaden i genomsnittligt cirka 50 %.

Överväganden

Generellt
Vårdprogrammet syftar till att sprida kunskap om den primära utredningen och handläggningen av kirurgin och den onkologiska behandlingen av alla uterussarkom i linje med vedertagen och internationell praxis.
Vårdprogrammet är tydligt och välskrivet och motsvarar det aktuella

omhändertagandet av kvinnor med gynekologiska sarkom i region Stockholm. Operation vid högvolymcentrum förbättrar överlevnaden och redan idag remitteras patienter i Stockholm med misstänkt eller konstaterat sarkom till gynekologisk enhet på Karolinska Universitetssjukhuset som även är ett nationellt sarkomcentrum.

Läkemedel
Tillståndet är sällsynt, patientgruppen liten och heterogen vilket innebär en brist på större väldokumenterade kliniska studier av läkemedelsbehandling. Kompletterande postoperativ cellgiftsbehandling eller hormonbehandling har därför svag evidens och baseras till stor del på klinisk praxis. Läkemedelsbehandling kan övervägas vid högrisktumörer och vid återfall och då som en individuell bedömning efter MDK av specialister på Karolinska Universitetssjukhuset. Patientantalet är mycket litet.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska effekterna av standardiserat vårdprogram för buksarkom kan inte tydligt bedömas där en mer en optimerad preoperativ utredning sannolikt innebär ökade kostnader för en förvisso liten patientgrupp. Konsekvensanalyserna saknar hälsoekonomiskt underlag.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-11-03

Remissrunda – Gynekologiska sarkom, bilaga till Nationellt vårdprogram för *buksarkom*

Den nationella vårdprogramgruppen för *buksarkom* har låtit tillsätta en arbetsgrupp som har omarbetat bilaga 2 Gynekologiska sarkom. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 2021-11-15**

Skicka svaret till *Sara Sterneberg,* rccsydostnvp@regionostergotland.se.

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i bilagan. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i bilagan och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom den.

Målsättningen med bilagan för Gynekologiska sarkom är att belysa den diagnostik, behandling, och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, för övrig information hänvisas i första hand till huvuddokumentet, Nationellt vårdprogram buksarkom.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Jan Åhlén

Ordförande, vårdprogramgruppen för *buksarkom*

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – bilaga Gynekologiska sarkom, Nationellt vårdprogram buksarkom

Datum: 2021-08-12

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av bilaga Gynekologiska sarkom. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Sarkom i gynsfären är sällsynta och incidensen ligger på strax under 1 per 100 000 invånare och år eller ca 55 gynsarkom per år i Sverige. De utgör därmed c:a 13 % av alla mjukdelssarkom. Vanligaste lokalisation är uterus med ungefär 88 % av fallen vilket motsvarar 4–7 % av alla maligna tumörer i uterus. Näst vanligast är ovarier (4,5 %) följt av övriga lokaler; tuba, vulva och vagina som står för 7,6 % av de gynekologiska sarkomen. Den vanligaste diagnosen är leiomyosarkom (LMS) som utgör drygt 50 % följt av endometriestromasarkom (ESS) och adenosarkom (AS). Vanligaste symtom är vaginala blödningar och femårsöverlevnaden är sämre än för sarkom på andra lokaler, bara genomsnittligt cirka 50 %. Prognosen varierar dock beroende på entitet och stadium, som är den viktigaste prognostiska variabeln, där prognosen för leiomyosarkom i stadium I är 50 %, men i stadium II bara c:a 25 %.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Antalet patienter som skulle vara aktuella för behandling och uppföljning skulle i enlighet med ovanstående, vara strax under 60 nya fall per år i Sverige.

Till det kommer behandling av recidiv där man för sarkom ofta har god effekt med förlängd överlevnad och god livskvalitet. Andelen recidiv ligger för dessa patienter på cirka 50 % vilket skulle motsvara 25 patienter där kirurgi eller annan antitumoral behandling kommer att övervägas. Den viktigaste behandlingen vid sarkom är kirurgi, som vid recidiv kan vara upprepad om patienten får upprepade återfall. Medicinsk antitumoral behandlingen ges i princip till alla de fall där kirurgi inte ensamt kan ge tillräckligt resultat. Medicinsk behandling innefattande strålbehandling ges sällan och till ett fåtal, men den är ofta omfattande och övergår i den palliativa vården, antalet är svårbedömt.

Huvudsakliga förändringar

Sarkom i uterus och gynsfären är sällsynta och en enskild gynekologisk kirurg kommer endast i kontakt med någon eller några enstaka tumörer under sin verksamma tid och får därmed svårt att upprätthålla kunskap om handläggning och behandling. Det föreliggande vårdprogrammet syftar till att ge en ökad kunskap om och riktlinjer för den primära utredningen och handläggningen av kirurgin och den onkologiska behandlingen av alla uterussarkom i linje med vedertagen och internationell praxis. Samt att verka för att vid misstanke om, eller konstaterat gynekologiskt sarkom, patienterna remitteras till i första hand gynekologiskt tumörkirurgiskt centra vid universitetssjukhus med vana och kunskap kring utredning, kirurgi och behandling av sarkom i gynsfären. Vid avancerade sarkom med överväxt på omgivande organ och strukturer kan diskussion och eventuellt samarbete ske med sarkomcenter för att kunna ge patienter möjlighet till optimal behandling.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Förändringar av verksamhet och organisation

Vårdprogrammet syftar till att sprida kunskap om utredning och handläggning av patienter med gynekologiska sarkom. Vi anser att patienter med misstänkt eller konstaterat gynekologiskt sarkom bör remitteras till gynekologiskt tumörkirurgiskt centra vid universitetssjukhus som har kunskap och vana av sarkom vilket kommer att medföra en marginell ökad belastning för dessa kliniker. Med tanke på att det kan vara svårt att skilja de avsevärt vanligare benigna leiomyomen i uterus från sarkom bör dock den initiala, primära utredningen ligga hos den som primärt tagit emot patienten.

Någon ändring i organisation kommer inte att ske med utgångspunkt från innehållet i vårdprogrammet i sig, även om viss centrering kan bli resultatet av rekommendationerna, framför allt vad gäller preoperativ utredning.

Centralisering och decentralisering

Vårprogrammet kommer med nuvarande innehåll inte påverka en eventuell centralisering eller decentralisering men vi skriver att vid misstanke om eller konstaterat sarkom bör patienten remitteras till högspecialiserad vård. Det är rimligt att en tumörsjukdom som i stor utsträckning kräver specialistkunskap och endast utgörs av c:a 55 nya fall per år bör handläggas på några få enheter.

Det bör dock framhållas att viss primär utredning av uterussarkom måste ligga kvar vid de enheter som primärt tagit hand om patienten.

Ökade kostnader

Det pågår studier för att optimera och framför allt preoperativt diagnostisera sarkom och andra maligna sjukdomar i uterus, till stor del handlar det om klinisk undersökning och i ökad utsträckning ultraljud, nya MR tekniker och biopsi, vilket sannolikt kommer medföra vissa ökade kostnader, å andra sidan innebär kostnaderna för missade patienter en avsevärd kostnadsökning, utöver det etiska dilemmat.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Sannolikt kommer kostnaderna för preoperativ utredning att öka om vårdprogrammet följs men om detta sen medför minskade kostnader beroende på ett mer korrekt omhändertagande och förhoppningsvis en bättre prognos går inte att förutspå.

Etiska aspekter

Behandlingen av sarkom i gynsfären kommer i stort inte att ändras med nuvarande vårdprogram. Om vårdprogrammet följs och patienterna i högre utsträckning tas om hand på specialistcentra kommer det förhoppningsvis att leda till bättre prognos och därmed till att patienterna får en optimal och lika vård oberoende av var man bor eller primärt söker.

BILAGA 2

Gynekologiska sarkom

Sammanfattning

Uterussarkom står för cirka 4–7 % av maligna sjukdomar i uterus [1, 2] och det rör sig om ca 55 fall per år i Sverige. Den totala incidensen av gynekologiska sarkom är ca 0,4–2 per 100 000 invånare och år, varav ungefär 88 % utgår från uterus [3].

Sarkom som utgår från ovarier, vulva och vagina är extremt ovanligt och tas inte upp specifikt i den här bilagan. Se Nationellt vårdprogram äggstockscancer, icke epitelial, Nationellt vårdprogram vulvacancer och Nationellt vårdprogram livmoderhals- och vaginalcancer. I stort följer de dock behandlingen av sarkom i uterus och andra lokaler.

Medianåldern vid diagnos av sarkom i uterus är 56 år (26–96 år), jämfört med 69 år (30–97 år) för endometriecancer [4]. Vid leiomyosarkom (LMS), som utgör drygt 50 % av alla sarkom i livmodern, är den totala femårsöverlevnaden under 40 % vilket är betydligt sämre än för endometriecancer och också sämre än för LMS på andra lokalisationer [5-8].

LMS är det vanligaste sarkomet i uterus. Det förekommer oftast som en solitär, dåligt avgränsad, intramuskulär tumör och kan misstas för ett myom.

Endometriestromasarkom (ESS) som är näst vanligast utgör ungefär en femtedel av alla uterussarkom. Inom gruppen finns många olika varianter med olika mutationer, som skulle kunna ge potentiella behandlingsalternativ. En del av ESS har östrogenreceptorer. Symtomen skiljer sig inte speciellt mycket från endometriecancer.

Adenosarkom (AS) växer oftast exofytiskt som en stor polyp i kaviteten och består av en benign epitelial och en låggradig malign mesenkymal komponent. Förekomst av höggradig sarkomatös komponent, djup invasion i myometriet samt extrauterina manifestationer påverkar prognosen [9].

Trycksymtom och blödningsrubbningar är de vanligaste symtomen vid uterussarkom, men även låga krampartade buksmärtor, förstorad uterus och tillväxande uterus förekommer, framför allt hos postmenopausala kvinnor. Symtomen är också är vanliga vid benigna myom och kan därför vara svåra att skilja.

Vid klinisk misstanke om uterussarkom bör primärt MRT eller kvalificerat ultraljud utföras. Om misstanken kvarstår eller sarkom konstaterats, bör patienten utredas enligt rekommenderad basutredning (se nedan) och bedömas vid en multidisciplinär konferens (MDK) på en kvinnoklinik eller ett sarkomcentrum med vana och kunskap om utredning, kirurgi, onkologisk handläggning och uppföljning av patienter med sarkom i gynsfären. Vid oklarheter i PAD-svaret bör preparatet skickas till en subspecialiserad patolog vid ett sarkomcentrum för eftergranskning.

Ett flertal prognostiska faktorer har beskrivits: ålder, tumörstorlek, mitosfrekvens, involverad cervix, grad och tumörstadium, där tumörstadium är den viktigaste [8, 10].

Behandling av uterussarkom är i första hand kirurgisk med komplett hysterektomi med mikroskopiskt fria marginaler [11, 12], intakt serosa och ”en bloc” resektion av vävnader, strukturer och organ som sitter fast- eller är inväxta i tumörområdet [13-16]. Operation vid

Remissversion

högvolymcentrum förbättrar överlevnaden, varför patienterna bör handläggas på enheter med vana och kunskap om sarkom i gynsfären [17].

Äggstockarna kan lämnas vid LMS, eftersom risken för metastasering till äggstockarna är mycket låg [18, 19]. Vid låggradigt ESS, som är en hormonkänslig tumör, rekommenderas dock bilateral salpingooforektomi [18, 20]. Lymfkörtelutrymning är inte indicerat vid sarkom, men misstänkt patologiska körtlar ska alltid avlägsnas i diagnostiskt och tumörreducerande syfte [21].

Postoperativ strålbehandling har visat sig kunna minska antalet lokala återfall, men utan någon betydande effekt på överlevnaden [21-23]. Evidensen för adjuvant cytostatikabehandling är låg, men på grund av sjukdomens ofta aggressiva förlopp, hematogena spridning och risk för fjärrmetastasering behandlas höggradiga sarkom ofta förebyggande (adjuvant) med cytostatika.

Patienter med spridd sjukdom behandlas med cytostatika i olika kombinationer. Även hormonell behandling kan övervägas.

Återfall av sarkom är vanligt och sker både som lokala återfall inom bukhålan och som hematogent spridda fjärrmetastaser, vanligast till lungorna. Båda förekommer hos ungefär 30 % av patienterna respektive. LMS kan metastasera till många olika lokaler men lungmetastaser dominerar. Lymfkörtelmetastaser förekommer däremot mycket sällan, varför lymfkörtelutrymning inte är nödvändig vid kirurgi [18, 19, 24, 25].

Vid enstaka återfall kan kirurgi vara en botande behandling om man uppnår god radikalitet [20, 23, 26]. Grunden i kirurgin bör vara som vid primärkirurgi, i synnerhet om det är långt intervall mellan primärtumören och återfallet. I utvalda fall kan även palliativ kirurgi av enskilda symtomgivande tumörer vara aktuell.

Efter operation rekommenderas uppföljning i tio år med DT torax-buk i enlighet med uppföljningen av andra sarkom i buk och retroperitoneum, se kapitel 17 [27].

Remissversion

Bakgrund och orsaker

Sammanfattning

I uterus förekommer huvudsakligen fyra typer av sarkom [28]:

- Leiomyosarkom (LMS)
- Endometriestromasarkom (ESS, låg- resp. höggradiga)
- Adenosarkom (AS)
- Övriga: Odifferentierat uterint sarkom (OUS), utan påvisbar specifik differentiering, ”Uterine tumor, Resembling Sex Cord Tumor” (UTROSCT), Perivascular Epithelioid Cell tumor” (PEComa) m.fl. mindre vanliga, icke-epiteliala, maligna tumörer

Epidemiologi

Gynekologiska sarkom förekommer i en frekvens av cirka 0,4–2 per 100 000 invånare per år [5, 29], varav cirka 88 % uppkommer i uterus där de står för cirka 4–7 % av maligna uterustumörer. Ovarier är näst vanligaste lokalisationen och utgör 4,5 % medan resterande lokaler – tuba, vulva och vagina – tillsammans står för 7,6 % av de gynekologiska sarkomen [3].

Karcinosarkom (tidigare benämnt Malignant Mullerian Tumors, MMMT) är en blandtumör som inte länge räknas till uterussarkomen och de ska behandlas som karcinom [9], se även Nationellt vårdprogram livmoderkroppscancer.

Incidensen av sarkom i uterus är 0,4–1,53 per 100 000 invånare per år i svenska, amerikanska och tyska material [5, 29]. Medianåldern vid diagnos av sarkom i uterus är 56 år (26–96 år), jämfört med 69 år (30–97 år) för endometriecancer [4]. Leiomyosarkom är vanligast och utgör 50–60 % av alla sarkom i uterus, medan ESS står för cirka 20 %. Resterande entiteter fördelar sig på den sista femtedelen [5].

Vid LMS är den totala femårsöverlevnaden mindre än 40 %, vilket är betydligt sämre än för endometriecancer och också sämre än för LMS på andra lokalisationer [6-8]. LMS förekommer oftast som en solitär, dåligt avgränsad, intramuskulär tumör och kan misstas för ett myom.

ESS är näst vanligast och inom gruppen finns många olika varianter med olika mutationer. En del ESS har östrogenreceptorer. Symtomen skiljer sig inte speciellt mycket från endometriecancer.

AS växer oftast exofytiskt som en stor polyp i kaviteten och består av en benign epitelial och en låggradig malign mesenkymal komponent. Förekomst av höggradig sarkomatös komponent, överväxt, djup invasion i myometriet samt extrauterina manifestationer påverkar prognosen [9].

Godartade myom förekommer hos ungefär 30–70 % av alla kvinnor i 40–50 års ålder. I Sverige utförs mer 7 000 hysterektomier per år, varav mer än 70 % på indikationen godartade myom som gett blödningsbesvär, trycksymtom eller smärta. Det innebär att fler än 5 000 hysterektomier utförs på indikationen benignt myom, där den definitiva histopatologiska diagnosen ställs först efter kirurgin, enligt Socialstyrelsens patientregister. De LMS som identifieras i denna grupp riskerar att inte ha blivit optimalt opererade och prognosen för dessa patienter är generellt sämre [16, 30].

Tabell 1. Sarkom i uterus i Sverige 2010–2019

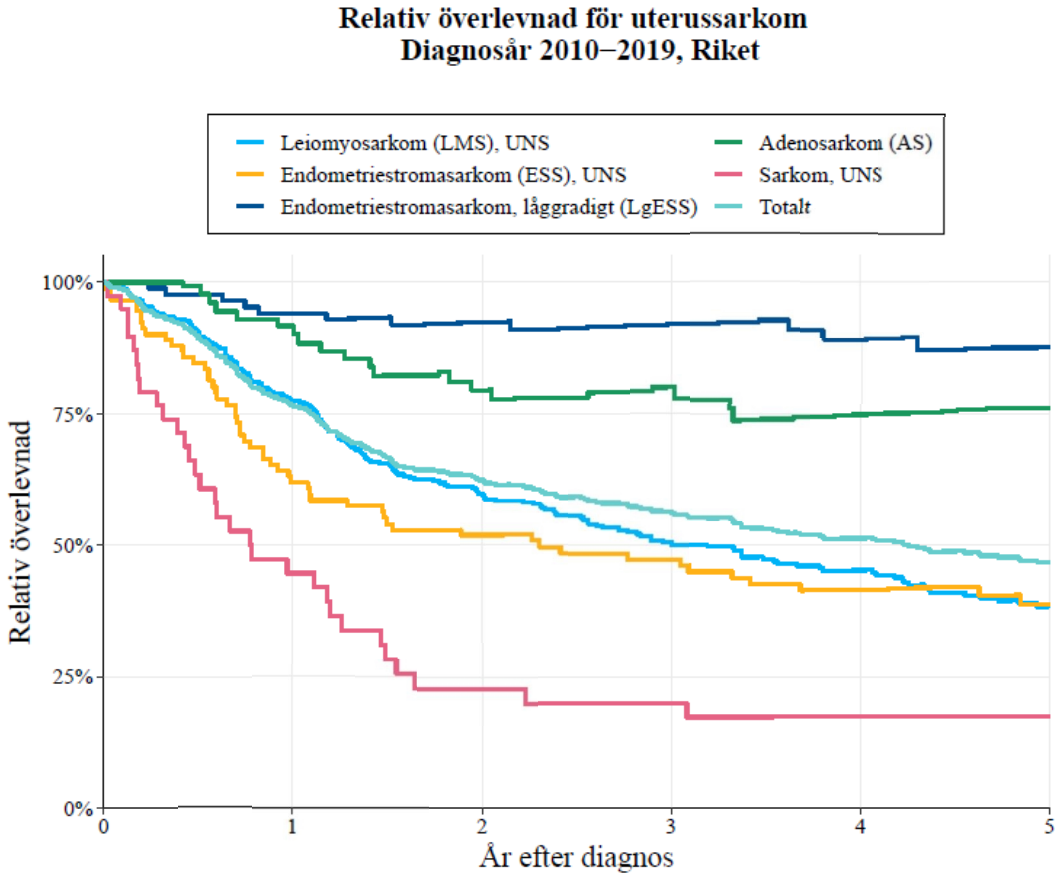
Sarkom i uterus 2010–2019 i Sverige	SNOMED kod	Antal	Antal per år	% av sarkom i uterus
Leiomyosarkom (LMS), UNS	88 903	298	30	54 %
Endometriestromasarkom (ESS), UNS	89 303	87	9	16 %
Endometriestromasarkom, låggradigt (LgESS)	89 313	73	7	13 %
Adenosarkom (AS)	89 333	58	6	10 %
Sarkom, UNS	88 003	38	4	7 %
Totalt		**554**	**55**	

Källa: Svenska Kvalitetsregistret för Gynekologisk Cancer, datauttag gjort 2021-03-24.

Remissversion

Femårsöverlevnaden för uterussarkom är totalt sett drygt 50 % (OES 55 %, LMS 46 %, LgESS 97 %, AS 45 %). Den relativa femårsöverlevnaden beror främst på morfologisk typ av sarkom (figur 1) och stadium (figur 2) vid diagnos.

Fig. 1

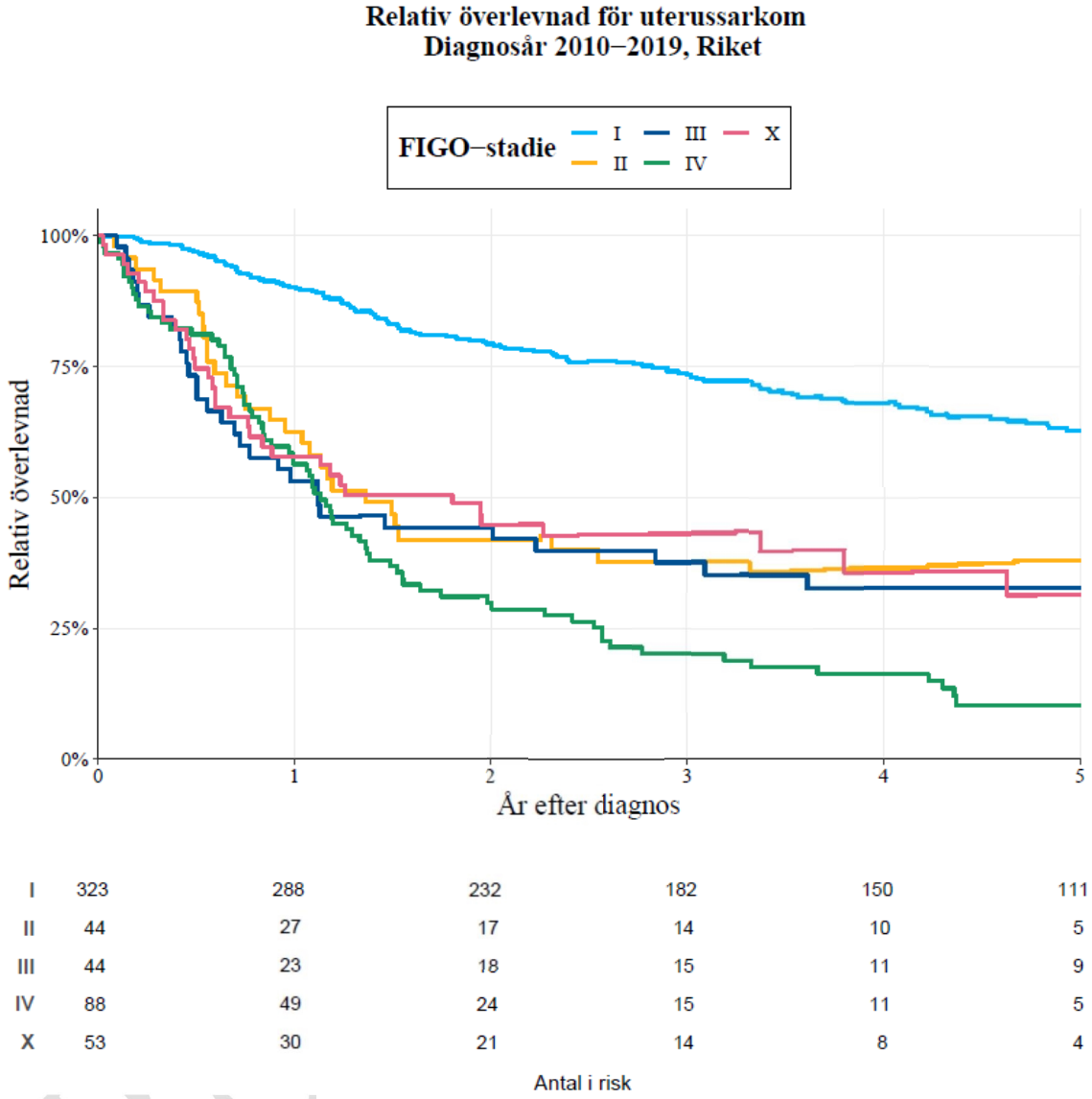


LMS, UNS	297	228	165	119	95	63
ESS, UNS	87	53	41	34	27	20
LgESS	73	68	56	46	39	29
AS	58	52	42	34	24	17
Sarkom, UNS	37	16	8	7	5	5
Totalt	552	417	312	240	190	134

Antal i risk

Källa: Svenska Kvalitetsregistret för Gynekologisk Cancer, datauttag gjort 2021-03-24.

Fig. 2



Källa: Svenska Kvalitetsregistret för Gynekologisk Cancer, datauttag gjort 2021-03-24.

Etiologi

De allra flesta LMS är sporadiska och har komplex karyotyp. Specifika kromosomala translokationer har dock identifierats hos vissa uterussarkom.

I ESS har man med molekylära metoder identifierat ett antal mutationer, där vissa ses i låggradiga ESS (vanligast JAZF1-SUZ12-fusion) och andra i höggradiga ESS (ffa YWHAE-NUTM2A/B-fusioner) [9]. Även mer sällsynta, men potentiellt behandlingsprediktiva mutationer kan ses hos andra sarkomtyper (t.ex. NTRK), varför mutationsanalyser alltid bör övervägas för att identifiera specifika diagnoser.

Genetiska faktorer bedöms ha betydelse eftersom incidensen av uterussarkom är dubbelt så hög bland afroamerikaner som bland kaukasier, vilket även gäller benigna myom [31, 32]. Det

omvända förhållandet gäller för endometriecancer. Även i leiomyom förkommer specifika kromosomala förändringar. Patienter som har genomgått tidigare strålbehandling mot bäckenet har en ökad risk för uterussarkom [33]. Postmenopausal östrogenbehandling, adipositas, hypertoni och diabetes är också associerade med en ökad incidens av ESS. En ökad incidens för LMS och ESS finns vid tamoxifenbehandling [34].

Symtom – uterussarkom

Följande symtom bör föranleda misstanke om gynekologiskt sarkom:

- växande uterus hos postmenopausal kvinna
- behandlingsresistenta blödningsrubbningar
- lågt sittande krampartade buksmärtor och fyllnadskänsla
- förstorad uterus som ger trycksymtom mot blåsa eller tarm.

Uterus är nästan alltid förstorad vid LMS och är svårt att skilja kliniskt och radiologiskt från benignt myom. Många patienter med uterussarkom har dessutom inga eller bara diskreta symtom vilket försvårar diagnosen. Symtom som bör föranleda misstanke om uterussarkom är behandlingsresistenta blödningsrubbningar, låga krampartade buksmärtor och förstorad uterus. Växande myom hos postmenopausala kvinnor, som inte står på hormonsubstitution, innebär stark misstanke om uterussarkom. Det finns dock inga specifika symtom eller symtomkombinationer som helt kan skilja mellan leiomyom och LMS. Studier har inte kunnat verifiera att sarkom är vanligare hos patienter som opereras för ”snabbt växande” leiomyom eller bland dem som uppfyller publicerade kriterier för snabb tillväxt [35-37].

Sannolikheten för LMS och ESS ökar om patienten är peri- eller postmenopausal och har vaginal blödning och/eller smärta.

LMS är i många fall ett överraskningsfynd efter operation av förmodat leiomyom. Incidensen av LMS hos patienter som opererats för leiomyom har uppskattats till 0,12–0,51 % [38]. (Så pass lågt som 0,089 % i ett stort material (10 119 hysterektomier) från Texas 2000–2014 [35] där medianåldern för hysterektomi var 39 år (25–53 år).) Incidensen ökar med stigande ålder, och beräknas till knappt 1 % vid perimenopausal ålder [39]. Incidensen av oväntad, malign diagnos av LMS ökar med ökad vikt på uterus/tumör, där en vikt på < 250 g gav en incidens på 0,03 % jämfört med 15,4 % vid en vikt på > 2 000 g [40]. Incidensen av uterussarkom är därmed förhållandevis låg bland patienter med en liten ”knöl” i uterus förutom möjligen för postmenopausala kvinnor. Nagai et al. tittade på det omvända och fann att vid operation för vad man misstänkte var ett sarkom var incidensen genomsnittligt 25 %. Vid symtom på snabbt växande tumör var incidensen 6 %, mycket stor tumör 20 % och vid uterustumör och samtidig onormal blödning 42 % [41].

Uterina sarkom hos kvinnor under 40 års ålder är mycket ovanligt, men man bör dock beakta risken för eventuell förekomst av sarkom vid livmoderbevarande behandling av leiomyom såsom medicinering med GnRH-analoger eller progesteronreceptormodulator (ulipristal), embolisering, hysteroskopisk resektion och myomenukleation. Det gäller även vid operation där morcellering av preparatet planeras. Morcellering kan ge en uttalad dissemination av tumörvävnaden och bör undvikas [42, 43], men amerikanska FDA-myndigheten rekommenderar att man vid laparoskopisk morcellering för myomektomi eller hysterektomi alltid använder ett

Remissversion

vävnadsinneslutningssystem vilket kan minska men inte helt ta bort risken för lokal spridning av maligna celler [41, 44-47].

Utredning – uterussarkom

Rekommendationer

En basutredning bör genomföras vid misstanke om sarkom i gynsfären. Den omfattar följande steg:

- Klinisk undersökning inklusive bedömning av patienten
- Gynekologiskt ultraljud och/eller MRT
- DT torax-buk
- Endometriebiopsi
- I utvalda fall vävnadsbunden diagnostik (mellannålsbiopsi)
- Diskussion på MDK

Kvalificerat transvaginalt/abdominellt ultraljud är tillsammans med den kliniska undersökningen förstahandsmetod vid misstänkt gynekologiskt sarkom. Som komplement och alternativ till ultraljud kan MRT utföras för närmare kartläggning av lilla bäckenet, vilken ger bättre information om tumörens utbredning, läge och eventuell överväxt på omgivande organ och strukturer.

Vid misstanke om eller konstaterat sarkom bör även DT torax-buk utföras som en del i metastasutredningen.

När sarkom inte kan uteslutas vid klinisk undersökning och bedömning, bör specialistultraljud alternativt MRT utföras. Sensitiviteten och specificiteten för både specialistultraljud och MRT är hög men inte tillräcklig för att utesluta malignitet.

Om sarkom inte kan uteslutas och tumören inte kan tas bort med en total enkel hysterektomi, eller i de fall där livmoderbesparande kirurgi övervägs hos fertila kvinnor med fortsatt barnönskan, kan histopatologisk diagnostik med mellannålsbiopsi övervägas för att inte missa eventuellt leiomyosarkom.

Preoperativ endometriebiopsi kan påvisa tumör hos upp till 70 % vid ESS, som utgår från slemhinnan, jämfört med 30 % vid LMS [48]. Nisha Bansal et al. har rapporterat en korrekt diagnos vid endometriebiopsi av LMS på 64 %, vilket är en låg siffra och betydligt sämre än andra maligniteter i uterus där korrekt diagnos fås i 81 % [49]. Ovanstående visar ändå att många kan diagnostiseras med endometriebiopsi, vilket motiverar att det används som förstahandsmetod vid utredning.

I andra hand bör transvaginalt ultraljudsguidad biopsi, i första hand mellannålsbiopsi, användas vid utredning av misstänkt sarkom i uterus. Ryo Tamura et al. har visat en sensitivitet och specificitet på respektive 92,5 % och 100 % i en studie från 2014 [50, 51]. Risken med transabdominal biopsi är inte känd, men det kan finnas en ökad risk för intraperitoneal spridning av tumören om än mycket liten. Därför bör mellannålsbiopsi utföras transvaginalt i första hand, när det är möjligt.

Remissversion

DT torax-buk bör utföras som metastasutredning om preoperativ biopsi påvisat sarkom, och även när sarkomdiagnosen ställts först i postoperativt PAD. Vid metastasering av sarkom är lungorna det vanligaste prediktionsstället.

Kvalificerat ultraljud

Det är väl känt att det kan vara svårt att säkert skilja atypiska myom, STUMP och cellulära myom från LMS och ESS. De flesta studier av ultraljudskarakteristika vid LMS och ESS är retrospektiva och omfattar relativt få (< 25) patienter [52-54]. Prediktiva fynd som talar för sarkom i dessa studier är solitär lesion, storlek > 8 cm, degenerativa cystiska hålrum och kraftigt blodflöde [52-54].

I en ny multicenterstudie har man retrospektivt identifierat 195 fall av uterina sarkom (110 fall av LMS och 72 fall av ESS), samtliga med sparad bilddokumentation från ultraljud, som bekräftade tidigare fynd, frånsett att blodflödet inte alltid är kraftigt vilket kan bero på inslag av nekros [55]. Det fanns flera gemensamma drag hos tumörtyperna: Cirka 90 % av patienterna hade symtom, i första hand behandlingsresistenta blödningar (LMS 39 %, ESS 61 %) följt av smärta (LMS 18 %, ESS 17 %). Medelåldern var 56 år (LMS 57 år, ESS 46 år). Tumörernas medeldiameter var 91 mm (LMS 106 mm, EES 68 mm). Tumörerna var solitära i 80 % av fallen, 78 % hade en oregelbunden ekogenicitet, 53 % oregelbunden yttre begränsning, och cystiska hålrum sågs i 45 % av tumörerna varav 77 % var oregelbundna. Skuggbildning som är vanlig vid benigna myom saknades i 76 % av tumörerna. Blodflödet var måttligt till rikligt i 68 % av fallen, men knappt en tredjedel hade sparsamt blodflöde, många gånger på grund av nekros. I 78 % av fallen tyckte undersökaren att tumören var malignitetssuspekt [55].

Undersökningen bör utföras både vaginalt och abdominellt för att få en god överblick över hela tumören. Vid ultraljudsundersökningen bör man beskriva resistensens storlek och läge, om resistensen tycks vara mobil och om det finns misstanke om överväxt på urinblåsa, uretärer eller tarm. MRT av lilla bäckenet görs vid behov för bättre kartläggning före kirurgi och i synnerhet om det finns misstanke om överväxt på andra organ och strukturer.

DT

3-fas-DT

DT är förstahandsundersökning för all kartläggning av lokal tumörutbredning och fjärrmetastaser.

MRT

MRT av lilla bäckenet görs vid behov för bättre kartläggning före kirurgi och i synnerhet om det finns misstanke om överväxt på andra organ.

Med sin goda mjukvävnadskontrast kan MRT ge en preoperativ vägledning för stadieindelning, med möjlighet att beskriva tumörstorlek och kartläggning av spridning och överväxt mot angränsande organ. När det specifikt gäller uterussarkom ger MRT möjlighet att differentiera vissa benigna från maligna processer i uterus, och misstanke om sarkom kan väckas [56, 57]. Differentialdiagnostik mot bisarra myom kan dock vara mycket svår. För säkerställd diagnos och klassifikation av sarkom krävs PAD.

För metodbeskrivning, se huvuddokumentet.

Remissversion

Hybridmodaliteter

PET-DT

Positronemissionstomografi (PET) kombinerat med datortomografi (DT), dvs. PET-DT, kan användas i utvalda fall där det finns osäkerhet om metastasering har skett.

PET-MRT

PET-MRT är PET i kombination med magnetresonanstomografi (MRT). Det finns ännu inga etablerade kliniska indikationer för denna undersökningstyp.

FIGO stadieindelning för uterussarkom 2009

Leiomyosarkom

Stadium I
- Tumören begränsad till uterus
- IA Tumörstorlek ≤ 5 cm
- IB Tumörstorlek > 5 cm

Stadium II
- Tumörutbredning i bäckenet
- IIA Tumörutbredning till adnexa
- IIB Tumörutbredning till andra pelvina vävnader

Stadium III
- Tumörutbredning till abdominella vävnader
- IIIA En tumörförändring
- IIIB Mer än en tumörförändring
- IIIC Metastaser till pelvina och/eller paraaortala lymfkörtlar

Stadium IV
- IVA Tumören invaderar blåsa och/eller rektum
- IVB Fjärrmetastaser

Adenosarkom, endometriestromasarkom

Stadium I
- Tumören begränsad till uterus
- IA Tumören begränsad till endometrium/endocervix utan myometrieinfiltration
- IB Myometrieinvasion ≤ 50 % av myometriet
- IC Myometrieinvasion > 50 % av myometriet

Stadium II
- Tumörutbredning i bäckenet
- IIA Tumörutbredning till adnexa
- IIB Tumörutbredning till andra pelvina vävnader

Stadium III
- Tumörutbredning till abdominella vävnader
- IIIA En tumörlokal

Remissversion

- IIIB Mer än en tumörlokal
- IIIC Metastaser till pelvina och/eller paraaortala lymfkörtlar

Stadium IV

- IVA Tumören invaderar blåsa och/eller rektum
- IVB Fjärrmetastaser

Kategorisering av tumören

Patologins roll i den diagnostiska processen

Förkortningar:

- LgESS, låggradigt endometriestromasarkom
- PEComa, perivaskulär epiteloidcellstumör
- STUMP, smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, glattmuskeltumör med oklar malignitetspotential
- UTROSCT, Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex-Cord Tumor

Patologens uppgift är att i görligaste mån identifiera tumörtyp och tumörursprung och andra karaktäristika som påverkar vidare behandling.

Ett välbevarat och välfixerat preparat gör att diagnostik inkl. specialanalyser kan göras med bästa möjliga kvalitet, vilket kan vara avgörande för tumörtypning och optimal behandling.

Preparatet ska (om möjligt) besvaras med tumörtyp enl. WHO:s klassifikationer från 2020 [9] definierade utifrån morfologi, immunhistokemi och molekylärpatologi, utbredning (enl. FIGO:s stadieindelning) och kirurgiska marginaler, då *detta* påverkar behandlingen.

Gynekologiska sarkom är ovanliga och morfologin kan vara svårtolkad, eftersom tumörerna kan vara heterogena, morfologin överlappande och flera tumörformer också är sällsynta. En del benigna tumörer resp. reaktiva tillstånd kan också uppvisa en morfologisk bild snarlik sarkom.

Behandlingsstrategierna differentieras successivt och orsakar ett ökande behov av specialisering, varför denna tumörgrupp bör diagnostiseras av subspecialiserade patologer som har extra kunskap inom diagnostikområdet. *Ett* nära samarbete mellan patologer, kliniker och radiologer resp. diskussion vid MDK kan behövas.

I fall där primärdiagnostik sker utanför ett sarkomcentrum, bör fallet skickas för konsultation till en subspecialiserad patolog vid ett sarkomcentrum. Det är en fördel om både rutinfärgade histopatologiska glas och vävnadskloss/ofärgade snitt samt relevanta radiologiska bilder och kliniska data förmedlas.

Mer detaljerad information om den diagnostiska processen för gynekologiska sarkom kan läsas i KVAST:s dokument på hemsidan för Svensk Förening för Patologi. Länk: http://www.svfp.se/gynekologisk_patologi

För anvisningar för provtagarens hantering av provet samt anamnestisk remissinformation, se huvuddokumentet.

Remissversion

Klassificering av tumören

Primärt sarkom i gynsfären klassificeras primärt utifrån 2020 WHO Classification of Female Genital Tumours [9].

Leiomyosarkom innehåller glattmuskeldifferentierad vävnad och bedömningen bygger på faktorerna atypier, mitoser, nekroser och växtsätt.

Vanligast är spolcellig typ där 2 av 3 kriterier bör vara uppfyllda:

- Kärnatypi grad 2–3
- Tumörcellsnekros
- ≥ 10 mitoser/10 HPF

För epitelioida leiomyosarkom gäller en lägre mitosfrekvens ≥ 4 mitoser/10 HPF, och för myxoida leiomyosarkom gäller > 1 mitos/10 HPF och oregelbundenhet/infiltrerande växt i tumörens marginal. Immunhistokemisk positivitet för åtminstone 2 av muskelmarkörerna caldesmon, desmin och glattmuskelspecifikt aktin är önskvärt.

Glattmuskeltumör med oklar malignitetspotential (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, STUMP) har en morfologi som avviker från leiomyom, men som inte uppfyller kriterierna för leiomyosarkom. En mindre andel beter sig som maligna tumörer. Bedömningen görs med en kombination av celltyp, växtsätt, mitosrikedom, atypier och nekroser.

Låggradigt endometriestromasarkom (LgESS) har en relativt god prognos, jämfört med övriga sarkom. En typisk bild har låg cellatypi och ofta en benägenhet att växa in i, och följa, kärl, varför kirurgisk teknik för radikalitet i bl.a. parametrierna är viktig. Mitosaktiviteten kan variera. LgESS har ofta specifika mutationer, där JAZF1-SUZ12 är vanligast, och andra typer t.ex. JAXF1-PHF1, EPC-PHF1 m.fl. ses mindre ofta. Tumörer brukar vara positiva i CD10, ER, PgR och WT1, men kan även ha inslag av glattmuskeldifferentiering eller fibromyxoid differentiering.

Adenosarkom växer ofta polypöst i kaviteten med rundade utskott som även kan invaginera i stromat med omgivande smala vikar av epitel och subepitelial kondensering av stromat med ökad förekomst av mitoser. Immunhistokemiskt är dessa ofta CD10- samt hormonreceptorpositiva. Prognosen är relativt god, utom vid ”sarkomatös överväxt”, med lägre differentierat stroma, med sarkomatös bild.

Höggradigt endometriestromasarkom är en heterogen grupp, med olika växtmönster, mutationer resp. immunhistokemiskt utfall med bl.a. CD10, BCOR och Cyklin D1. Av identifierade mutationer är YHAE-NUTM2A/B-fusion, ZC3H7B-BCOR eller BCOR ITD vanligast. Vissa mutationer kan vara av intresse för speciell behandling.

För fler detaljer resp. övriga diagnoser v.g. se Föreningens för Patologis KVAST-dokument: https://www.svfp.se/kvastdokument%5E2

Diagnoser inkl. Snomedkoder

Uterus		
Glattmuskeltumör med oklar malignitetspotential	Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP)	M88971

Remissversion

Leiomyosarkom UNS (dvs. spolcelligt leiomyosarkom)		M88903
Epitelioitt leiomyosarkom		M88913
Myxoitt leiomyosarkom		M88963
Låggradigt endometriestromasarkom		M89313
Höggradigt endometriestromasarkom		M89303
Odifferentierat uterussarkom		M88053
Uterustumör som liknar ovariella könsträngstumörer	Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT)	M85901
Perivaskulär epiteloidcellstumör	Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa), benign	M87140
	Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa), malign	M87143
Adenosarkom		M89333

Immunhistokemiska färgningar som kan vara till hjälp vid tumörtypning:

CD10	Endometriestromatumörer, adenosarkom
Cyklin D1	Bl.a. i vissa endometriestromasarkom
WT1	UTROSCT, vissa endometriestromasarkom
Actin	Myomatösa tumörer, PEComa
Desmin	Leio- och rabdomyomatösa tumörer
H-caldesmon	Leiomyomatösa tumörer
HMB-45	PEComa (melanom)
Melan-A	PEComa, ofta i UTROSCT (melanom)
ER	Låggradiga ESS
PGR	Låggradiga ESS
CD99	Ofta i UTROSCT
CD56	Ofta i UTROSCT

Remissversion

ALK1	Inflammatorisk myofibroblastisk tumör

Molekyläranalyser vid gynekologiska sarkom

JAZF1 translokation	Endometriestromasarkom
YWHAE-FAM22 translokation	Endometriestromasarkom
BCOR translokation	Endometriestromasarkom

Utlåtandet/remissens svarsdel till preoperativa prover bör innehålla:

- Tumörtyp

Följande bör besvaras i ett postoperativt PAD-utlåtande:

- Tumörtyp.
- Tumörstorlek, största diameter.
- Uppenbar invasion i (lymf- och blod-) kärl.
- Tumörlokalisation.
- Spridning inklusive växt på serosaytan.
- Antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastas per station.
- Om den preoperativa diagnosen är känd och om den avviker mot den slutliga diagnosen, är det lämpligt att kommentera anledningen till detta.

Svarsdelen ska även innehålla:

- Namn på ansvarig diagnostiker.
- Svarsdatum.
- Typ av svar (preliminärt, definitivt, konsultationsutlåtande).

Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP)

STUMP är en diagnos som sätts på en heterogen grupp av tumörer vars morfologi är i gränszonen mellan någon av de benigna leiomyomvarianterna och leiomyosarkom. Denna undergrupp är därför svårare att diagnostisera på biopsimaterial.

WHO 2020 definierar smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) i uterus som spolcelliga glattmuskeltumörer med:

Mitoser < 10 per 10 HPF (hög förstoringsfält) med samtidig tumörnekros och eller diffus atypi.

I denna grupp rapporteras återfall i 12–28 %.

Även tumörer med > 15 mitoser per 10 HPF utan atypier räknas hit. I de rapporterade referenserna har inga återfall setts. För myxoida resp. epitelioida tumörer gäller andra gränsdragningar.

Remissversion

Mångfalden av definitioner av STUMP har lett till uttryck såsom ”borderline tumör” där patologisk och kliniska parametrar för både leiomyom och LMS överlappar varandra [31, 58, 59]. Kliniska egenskaper och ålder vid diagnos liknar de hos leiomyom och LMS [60, 61]. Uterine STUMPs kännetecknas vanligtvis av lång överlevnad, men patienter med metastaser kan visa snabb progress av sjukdomen [59]. Hysterektomi rekommenderas för kvinnor som inte har någon önskan om fertilitet, medan myomektomi ofta utförs hos kvinnor före klimakteriet som vill behålla fertiliteten. Vilos et al. 2012 sammanfattande resultat från 13 artiklar och totalt 75 patienter med STUMP där 4 av 75 (5 %) patienter som valde myomektomi fick återfall, med uppföljningstid på 6 månader till 17 år. En av de 75 patienterna avled på grund av återfallet av STUMP. Sammantaget finns det en mycket låg men viss risk för återfall och död vid myomektomi hos patienter med diagnosen STUMP, vilket man bör vara medveten om vid beslut om kirurgi.

Den låga risken för återfall av STUMP efter hysterektomi motiverar inte kontroller, men om myomektomi har utförts bör patienten följas upp med kontroller de första 5 postoperativa åren lämpligen var 6:e månad med transvaginalt ultraljud och eventuellt DT torax en gång om året [58, 62].

Primär behandling

Rekommendationer

- Alla patienter med misstanke om eller konstaterat sarkom bör diskuteras på MDK.
- Primärbehandling vid uterussarkom lokaliserat till livmodern är i första hand kirurgi med total hysterektomi med eller utan bilateral salpingooforektomi.
- Vid uterussarkom där tumören sitter fast mot omgivningen är primärbehandlingen kirurgi med ”en bloc” resektion av tumör och de organ och strukturer som tumören sitter fast mot. Om möjligt med vid marginal (se avsnitt 11.2.1 Marginaler).
- Vid postoperativ diagnos bör patienten remitteras till ett specialistcentrum där beslut om kompletterande behandling inklusive kirurgi och/eller medicinsk adjuvant behandling tas vid MDK.

Kirurgi

Primärbehandling vid uterussarkom är i första hand kirurgi med total hysterektomi med mikroskopiskt fria marginaler och intakt serosa, inklusive ”en bloc” resektion av organ, vävnader och strukturer som sitter fast eller är inväxta i tumören [14-16]. Kirurgin bör utföras på en kvinnoklinik eller ett sarkomcentrum med kunskap om och vana av sarkom i gynsfären och utföras av en gynekolog eller sarkomkirurg med kunskap om och erfarenhet av sarkom i gynsfären [11].
Vid misstanke om eller bekräftat sarkom bör därför patienten remitteras till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum vid ett universitetssjukhus för fortsatt handläggning inklusive multidisciplinär konferens (MDK) för beslut om fortsatt utredning, kirurgi och eventuell preoperativ eller postoperativ onkologisk behandling. Vid behov konsultation eller samarbete med ett sarkomcentrum [17, 63].

Många gånger är dock sarkomdiagnosen ett överraskningsfynd i PAD efter operation pga. misstänkt myom [39]. Det gäller framför allt LMS. Prognosen försämras avsevärt om man skurit

Remissversion

igenom uterus/tumören eller använt morcellering [15, 43, 64], och i första hand bör inte enukleering eller morcellering utföras om man inte kan utesluta sarkom [16]. Patienten bör i dessa fall remitteras till en specialiserad klinik för fortsatt handläggning enligt ovan.

Vid LMS i uterus är det mycket låg risk för metastaser till äggstockarna, och det har ingen betydelse för femårsöverlevnaden om man lämnar äggstockarna om de ser normala ut och det inte finns övergripande växt från tumören [18, 19].

Vid ESS rekommenderas bilateral salpingooforektomi vid den primära operationen, eftersom det är en hormonkänslig tumör. Man kan dock efter individuellt övervägande i samråd med patienten lämna äggstockarna om de har normalt utseende och tumören begränsar sig till uterus. Det är mycket låg risk för metastasering till äggstockarna, och i nyare studier finns det inga indikationer på att överlevanden blir sämre av att lämna kvar äggstockarna vid ESS i stadium I [18, 20, 65, 66]. Vid låggradig ESS rekommenderas dock reoperation med salpingooforektomi vid överraskningsfynd efter hysterektomi, men en diskussion måste föras med patienten.

Vid de mer ovanliga formerna AS (ofta positiva för ER och PGR) och odifferentierat sarkom (oftast negativt för ER och PGR) finns inte så mycket data om äggstockar, varför man får följa rekommendationen för endometriestromasarkom [18, 26].

Lymfkörtelutrymning är inte indicerat vid sarkom, men misstänkt patologiska körtlar bör avlägsnas i tumörreducerande och diagnostiskt syfte [22, 67, 68].

Postoperativ behandling av uterussarkom

Rekommendationer

- Behandlingen planeras på MDK och fastslås i samråd med patienten.
- Behandlingen ska ges av onkolog med kunskap om och erfarenhet av sarkom.

Patienter som opererats och bedöms ha hög risk för återfall kan erbjudas postoperativ behandling. Evidensen är dock begränsad, och en eventuell överlevnadsvinst av postoperativ behandling är oklar, varför en individuell bedömning behöver göras.

Den viktigaste prognostiska faktorn för samtliga typer av uterussarkom är tumörstadium. Vid FIGO stadium I är femårsöverlevnaden för LMS 51 %, men den sjunker till 25 % vid stadium II. För de mindre grupperna OUS och AS är femårsöverlevnaden i stadium I 57 respektive 75 %. För ESS är motsvarande femårsöverlevnad 84 % i stadium I och 62 % i stadium II [21]. Ålder vid diagnos har i flera studier visats vara en oberoende prognostisk faktor, där kvinnor äldre än 50 år har en sämre prognos [1, 69]. Utöver detta kan tumörspecifika parametrar såsom tumörgrad, storlek, *mitosindex (MI)*, kärlinvasion samt tumörcellsnekros nämnas som viktiga prognostiska faktorer [1, 21, 69-71].

Ytterligare en viktig prognostisk faktor är marginaler vid kirurgi. Vid intralesionella kirurgiska marginaler (mikroskopiskt icke-radikalt, R1-resektion, se huvuddokument, avsnitt 11.2) försämras prognosen. Vid LMS har upp till tre gånger fler abdominella återfall påvisats efter morcellering av preparatet vilket lett till signifikant försämrad överlevnad [43].

Remissversion

LMS

Postoperativ strålbehandling rekommenderas inte rutinmässigt, men kan övervägas i selekterade fall där det finns hög risk för lokala återfall [72]. Postoperativ cytostatikabehandling har inte heller visat någon överlevnadsvinst vid LMS i uterus, men en individuell bedömning bör göras för patienter med högrisktumörer [73, 74].

Låggradigt ESS, höggradigt ESS, OUS eller AS

Det finns inte någon konsensus om postoperativ behandling för kvinnor med låggradigt eller höggradigt ESS, OUS eller AS. Vissa studier rapporterar att strålbehandling kan ge bättre lokal kontroll, men det rekommenderas inte rutinmässigt. Inga studier har kunnat visa förbättrad överlevnad efter postoperativ strålbehandling.

Låggradigt ESS

Stadium I

Vid stadium I rekommenderas i första hand enbart kontroller då prognosen är god efter kirurgi enbart.

Stadium II–IV

Även för stadium II–IV finns det mycket begränsad evidens för postoperativ onkologisk behandling, framför allt i retrospektiva studier. Rekommendationen är endokrin behandling med medroxiprogesteronacetat [67] eller aromatashämmare [75]. Det finns inga säkra data om behandlingslängd, men 2 år kan övervägas för tidigt stadium och 5 år för mera avancerade stadier [75].

Höggradigt ESS och OUS

Dessa tumörformer har stor risk för återfall, men eventuell överlevnadsvinst av postoperativ onkologisk behandling är inte helt klarlagd. Systemisk behandling bör rekommenderas vid stadium ≥ II, i första hand som vid höggradigt LMS.

AS

Vinsten med postoperativ strålbehandling, hormonbehandling eller cytostatikabehandling är oklar, men risken för återfall är högre för AS med höggradig sarkomatös komponent. Vid låggradig sarkomatös komponent och lågt stadium rekommenderas ingen postoperativ behandling. Vid avancerad sjukdom eller återfall kan hormonbehandling som vid låggradigt ESS övervägas. Vid höggradig sarkomatös komponent rekommenderas behandling som vid avancerat höggradigt LMS [76].

Remissversion

Behandling av återfall

Rekommendationer

- Behandlingen planeras på MDK och fastslås i samråd med patienten.
- Behandlingen bör ges av gynekolog, kirurg eller onkolog med kunskap om och erfarenhet av sarkomkirurgi.
- Vid begränsad metastasering eller lokala återfall kan kirurgisk behandling gagna patienten med förlängd överlevnad och få eller inga symtom.
- Vid disseminerad sjukdom rekommenderas cytostatika, endokrin behandling eller i vissa fall målriktad behandling.

Återfall

Vid klinisk misstanke om återfall bör i första hand DT utföras, men om kirurgi planeras bör vid behov kompletterande PET-DT och/eller MRT utföras. Fin- eller mellannålsbiopsi bör utföras för att verifiera återfall.

Samtliga patienter med återfall av uterussarkom bör diskuteras vid MDK. Behandlingen är individuell och kan bestå av kirurgi, cytostatikabehandling, endokrin behandling, målriktad behandling eller strålbehandling.

Kirurgi

Kirurgi är förstahandsvalet vid behandling av återfall hos patienter med få eller enstaka återfall om de vid radiologisk utvärdering bedöms vara åtkomliga för kirurgi. Hos enstaka patienter med spridd sjukdom, kan kirurgi ibland övervägas av enstaka, symptomgivande tumörer i palliativt eller symptomlindrande syfte.

Kirurgi kan vara botande behandling om tumörfrihet med god radikalitet uppnås [20, 23, 26]. Patienter med isolerade metastaser i lungan bör remitteras till en toraxkirurg för bedömning och eventuell kirurgisk behandling vid enstaka metastaser.

Stereotaktisk strålbehandling kan i selekterade fall vara ett alternativ till kirurgi vid enstaka lungmetastaser.

Patienter med tidiga återfall av uterussarkom behandlas som vid primärbehandling av patienter i avancerade stadier.

Patienter med enstaka sena återfall bör behandlas som ny primärtumör.

Medicinsk behandling

LMS

Behandlingen vid recidiverande eller metastaserat LMS i uterus följer i stort sett samma linje som för mjukdelssarkom utanför uterus. Den optimala ordningen av olika cytostatikaregimer är oklar men historiskt har singelbehandling med doxorubicin varit standard som första linjens behandling. Kombinationsbehandling med doxorubicin och ifosfamid ger bättre respons men inte förbättrad totalöverlevnad, och har varit ett alternativ för patienter med mycket symtom där man vill se en ökad respons [77].

Remissversion

Trabektedin har visat sig ge förlängd sjukdomskontroll med låg toxicitet och är en bra kandidat i andra linjens behandling [78-80]. Gemcitabin som singelbehandling, eller i kombination med docetaxel eller dakarbacin, har också visat aktivitet mot LMS i uterus [81-83]. Bland tyrosinkinashämmare har pazopanib visat aktivitet mot mjukdelssarkom [84, 85], medan sorafenib och sunitinib inte visat någon objektiv respons eller sjukdomsstabilisering [86, 87].

Låggradigt ESS

För patienter som inte tidigare fått systemisk onkologisk behandling rekommenderas hormonbehandling vid återfall eller metastaserat låggradigt ESS, även om evidensen är begränsad. Hormonbehandlingen kan vara medroxiprogesteronacetat, megestrolacetat, aromatashämmare eller GnRH-analoger [88-95].

Selective estrogen receptor modulator (SERMS), t.ex. tamoxifen, bör inte användas hos kvinnor med låggradigt ESS eftersom det kan öka risken för återfall [34].

Patienter som progredierar under hormonbehandling rekommenderas andra linjens hormonbehandling [94]. Kombinationscytostatikabehandling såsom vid metastaserat LMS rekommenderas för patienter som inte längre svarar på hormonbehandling. Det finns även viss evidens för att trabektedin kan ha effekt (retrospektiv studie) [96]. Behandlingslinjer efter progress på kombinationsbehandling saknar evidens men kan övervägas i enskilda fall.

Höggradigt ESS, OES och AS

Data är mycket begränsade för hur dessa patienter ska behandlas. Kirurgi rekommenderas i första hand om det är möjligt. Strålbehandling kan också övervägas om kirurgi inte är möjligt. Utöver detta kan cytostatikabehandling med samma regimer som vid LMS eller odifferentierat mjukdelssarkom övervägas (låg evidens) [2, 97]. För patienter med AS med sarkomatös komponent kan cytostatikabehandling också övervägas med samma regimer som vid LMS i uterus [26, 76].

Uppföljning

Rekommendationer

- Patienter med uterussarkom bör följas upp av en läkare med kunskap om och erfarenhet av gynekologiska sarkom.
- All uppföljning rapporteras till det nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.
- Rekommenderade uppföljningsintervall:
  - År 1–2 högmalign: var 3:e månad, lågmalign: var 6:e månad
  - År 3–5 var 6:e månad
  - År 5–10 1 gång årligen
- Kontroll genomförs med DT torax-buk och vid behov komplettering med gynekologisk undersökning och vaginalt ultraljud.

Remissversion

Liksom för andra sarkom finns det inga randomiserade studier som ger evidens för patientnyttan med kontroller i form av överlevnadsvinst, minskad sjuklighet eller ökad livskvalitet. Syftet med uppföljningen är att diagnostisera behandlingsbara återfall och eventuella biverkningar, följa upp rehabiliteringsinsatser och ge patienten stöd i återgången till vardag och arbetsliv.

Återfall förekommer både i form av fjärrmetastaser där lungmetastaser är vanligast och som lokala återfall i lilla bäckenet eller till peritoneum. De flesta återfall kommer under de två första åren efter diagnosen. Lungmetastaser liksom mindre lokala återfall kan lämpa sig för kirurgisk behandling.

Många patienter kan gagnas av kirurgisk eller onkologisk behandling, vad gäller både metastaser och lokala återfall. Rekommendationen är därför att DT torax-buk används vid uppföljningen för att upptäcka återfall tidigt, medan klinisk undersökning har litet eller inget värde.

Referenser

1. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a *total* population from 1970 to 2000 including 419 patients. Histopathology. 2009;54(3):355-64.
2. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol. 2009;10(12):1188-98.
3. Pietzner K, Buttmann-Schweiger N, Sehouli J, Kraywinkel K. Incidence Patterns and Survival of Gynecological Sarcoma in Germany: Analysis of Population-Based Cancer Registry Data on 1066 Women. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(1):134-8.
4. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(2):170-99.
5. Beckmann MW, Juhasz-Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P, et al. Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids - Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(2):148-64.
6. Ebner F, Wiedenmann S, Bekes I, Wolfgang J, de Gregorio N, de Gregorio A. Results of an internal audit on the survival of patients with uterine sarcoma. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2019;20(1):15-22.
7. Kyriazoglou A, Liontos M, Ziogas DC, Zagouri F, Koutsoukos K, Tsironis G, et al. Management of uterine sarcomas and prognostic indicators: real world data from a single-*institution. BMC C*ancer. 2018;18(1):1247.
8. Meurer M, Floquet A, Ray-Coquard I, Bertucci F, Auriche M, Cordoba A, et al. Localized high grade endometrial stromal sarcoma and localized undifferentiated uterine sarcoma: a retrospective series of the French Sarcoma Group. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(4):691-8.
9. World Health O, Classification of Tumours of Female Reproductive Organs [Elektronisk resurs]. Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 42020.
10. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. Gynecol Oncol. 2018;151(3):562-72.

Remissversion

11. Ghirardi V, Bizzarri N, Guida F, Vascone C, Costantini B, Scambia G, et al. Role of surgery in gynaecological sarcomas. Oncotarget. 2019;10(26):2561-75.
12. Juhasz-Böss I, Gabriel L, Bohle RM, Horn LC, Solomayer EF, Breitbach GP. Uterine Leiomyosarcoma. Oncol Res Treat. 2018;41(11):680-6.
13. Denschlag D, Ackermann S, Battista MJ, Cremer W, Egerer G, Follmann M, et al. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015/074, February 2019). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79(10):1043-60.
14. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Sarcoma, Version 1.2016: Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(11):1321-31.
15. Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? Int J Gynecol Cancer. 2009;19(2):257-60.
16. Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. Gynecol Oncol. 2017;145(1):208-16.
17. Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. Ann Oncol. 2019;30(7):1143-53.
18. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey M, Holcomb K. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with stage I uterine sarcoma. Journal of gynecologic oncology. 2017;28(4):e46.
19. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. Cancer. 2008;112(4):820-30.
20. Amant F, Floquet A, Friedlander M, Kristensen G, Mahner S, Nam EJ, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for endometrial stromal sarcoma. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S67-72.
21. Trope CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2012;51(6):694-705.
22. Barney B, Tward JD, Skidmore T, Gaffney DK. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? Int J Gynecol Cancer. 2009;19(7):1232-8.
23. Hensley ML, Barrette BA, Baumann K, Gaffney D, Hamilton AL, Kim JW, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review: uterine and ovarian leiomyosarcomas. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S61-6.
24. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, Amsani F, de la Rochefordiere A, et al. Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. Gynecol Oncol. 1999;72(2):232-7.
25. Deniaud-Alexandre E, Chauveinc L, de la Rochefordière A, Sastre X, Clough KB. [Role of adjuvant therapy in uterine sarcoma: experience of the Curie Institute]. Cancer Radiother. 2001;5(6):743-9.

Remissversion

26. Friedlander ML, Covens A, Glasspool RM, Hilpert F, Kristensen G, Kwon S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mullerian adenosarcoma of the female genital tract. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S78-82.

27. Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, Brasoveanu V, Popescu I. Prognostic factors and survival in patients treated surgically for primary and recurrent uterine leiomyosarcoma: a single center experience. Anticancer Res. 2015;35(4):2229-34.

28. Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma - current perspectives. International journal of women's health. 2017;9:597-606.

29. Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL, Fisher JL. Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. Anticancer Res. 2013;33(6):2597-604.

30. Pelmus M, Penault-Llorca F, Guillou L, Collin F, Bertrand G, Trassard M, et al. Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus. Int J Gynecol Cancer. 2009;19(3):385-90.

31. Baird DD, 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.

32. Laughlin-Tommaso SK, Jacoby VL, Myers ER. Disparities in Fibroid Incidence, Prognosis, and Management. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2017;44(1):81-94.

33. Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Heaps J, Parker RG. Postirradiation sarcoma of the gynecologic tract. A report of 13 cases and a discussion of the risk of radiation-induced gynecologic malignancies. American journal of clinical oncology. 1996;19(1):59-64.

34. Christie DB, 3rd, Day JD, Moore AB, Chapman JR, Nakayama DK, Conforti AM. Endometrial stromal sarcoma development after hysterectomy and tamoxifen therapy. Am Surg. 2008;74(8):726-8.

35. Kho KA, Lin K, Hechanova M, Richardson DL. Risk of Occult Uterine Sarcoma in Women Undergoing Hysterectomy for Benign Indications. Obstet Gynecol. 2016;127(3):468-73.

36. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol. 1994;83(3):414-8.

37. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(50):19887-92.

38. Pritts EA, Vanness DJ, Berek JS, Parker W, Feinberg R, Feinberg J, et al. The prevalence of occult leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine fibroids: a meta-analysis. Gynecol Surg. 2015;12(3):165-77.

39. van den Haak L, de Kroon CD, Warmerdam MI, Siebers AG, Rhemrev JP, Nieboer TE, et al. Incidence and groups at risk for unexpected uterine leiomyosarcoma: a Dutch nationwide cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(1):159-65.

40. Multinu F, Casarin J, Tortorella L, Huang Y, Weaver A, Angioni S, et al. Incidence of sarcoma in patients undergoing hysterectomy for benign indications: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2019;220(2):179.e1-.e10.

Remissversion

41. Nagai T, Takai Y, Akahori T, Ishida H, Hanaoka T, Uotani T, et al. Novel uterine sarcoma preoperative diagnosis score predicts the need for surgery in patients presenting with a uterine mass. Springerplus. 2014;3:678.

42. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2015;137(1):167-72.

43. George S, Barysauskas C, Serrano C, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG, et al. Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. Cancer. 2014;120(20):3154-8.

44. Di Cello A, Borelli M, Marra ML, Franzon M, D'Alessandro P, Di Carlo C, et al. A more accurate method to interpret lactate dehydrogenase (LDH) isoenzymes' results in patients with uterine masses. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2019;236:143-7.

45. Lawlor H, Ward A, Maclean A, Lane S, Adishesh M, Taylor S, et al. Developing a Preoperative Algorithm for the Diagnosis of Uterine Leiomyosarcoma. Diagnostics (Basel). 2020;10(10).

46. Nagai T, Takai Y, Akahori T, Ishida H, Hanaoka T, Uotani T, et al. Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. Springerplus. 2015;4:520.

47. Services USDoHaH, Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff 2020 [2021-08-12]. Available from: www.fda.gov/media/90012/download

48. Hinchcliff EM, Esselen KM, Watkins JC, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG, et al. The Role of Endometrial Biopsy in the Preoperative Detection of Uterine Leiomyosarcoma. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(4):567-72.

49. Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. Gynecol Oncol. 2008;110(1):43-8.

50. Kawamura N, Ichimura T, Ito F, Shibata S, Takahashi K, Tsujimura A, et al. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. Cancer. 2002;94(6):1713-20.

51. Tamura R, Kashima K, Asatani M, Nishino K, Nishikawa N, Sekine M, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of 63 uterine tumors having high signal intensity upon T2-weighted magnetic resonance imaging. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(6):1042-7.

52. Cho HY, Kim K, Kim YB, No JH. Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42(3):313-8.

53. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, et al. Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? J Clin Ultrasound. 2007;35(8):449-57.

54. Park GE, Rha SE, Oh SN, Lee A, Lee KH, Kim MR. Ultrasonographic findings of low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus with a focus on cystic degeneration. Ultrasonography. 2016;35(2):124-30.

Remiss version

55. Ludovisi M, Moro F, Pasciuto T, Di Noi S, Giunchi S, Savelli L, et al. Imaging of gynecological disease: clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcomas. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2019.

56. Lakhman Y, Veeraraghavan H, Chaim J, Feier D, Goldman DA, Moskowitz CS, et al. Differentiation of Uterine Leiomyosarcoma from Atypical Leiomyoma: Diagnostic Accuracy of Qualitative MR Imaging Features and Feasibility of Texture Analysis. Eur Radiol. 2017;27(7):2903-15.

57. Suzuki A, Aoki M, Miyagawa C, Murakami K, Takaya H, Kotani Y, et al. Differential Diagnosis of Uterine Leiomyoma and Uterine Sarcoma using Magnetic Resonance Images: A Literature Review. Healthcare (Basel). 2019;7(4).

58. Rizzo A, Ricci AD, Saponara M, A DEL, Perrone AM, P DEI, et al. Recurrent Uterine Smooth-Muscle Tumors of Uncertain Malignant Potential (STUMP): State of The Art. Anticancer Res. 2020;40(3):1229-38.

59. Vilos GA, Marks J, Ettler HC, Vilos AG, Prefontaine M, Abu-Rafea B. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. 2012;19(3):288-95.

60. Huo L, Wang D, Wang W, Cao D, Yang J, Wu M, et al. Oncologic and Reproductive Outcomes of Uterine Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential: A Single Center Retrospective Study of 67 Cases. Front Oncol. 2020;10:647.

61. Ning C, Zhang L, Zhao C, Chen X, Liu X, Gu C. Clinical and reproductive outcomes of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a single-center retrospective study. J Int Med Res. 2021;49(4):3000605211008065.

62. Gadducci A, Zannoni GF. Uterine smooth muscle tumors of unknown malignant potential: A challenging question. Gynecol Oncol. 2019;154(3):631-7.

63. Denschlag D, Thiel FC, Ackermann S, Harter P, Juhasz-Boess I, Mallmann P, et al. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(10):1028-42.

64. Sizzi O, Manganaro L, Rossetti A, Saldari M, Florio G, Loddo A, et al. Assessing the risk of laparoscopic morcellation of occult uterine sarcomas during hysterectomy and myomectomy: Literature review and the ISGE recommendations. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2018;220(220):30-8.

65. Bai H, Yang J, Cao D, Huang H, Xiang Y, Wu M, et al. Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases. Gynecol Oncol. 2014;132(3):654-60.

66. Nasioudis D, Ko EM, Kolovos G, Vagios S, Kalliouris D, Giuntoli RL. Ovarian preservation for low-grade endometrial stromal sarcoma: a systematic review of the literature and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(1):126-32.

67. Amant F, De Knijf A, Van Calster B, Leunen K, Neven P, Berteloot P, et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. Br J Cancer. 2007;97(9):1194-9.

Remissversion

68. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. The Lancet Oncology. 2009;10(12):1188-98.

69. Gadducci A. Prognostic factors in uterine sarcoma. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011;25(6):783-95.

70. Iasonos A, Keung EZ, Zivanovic O, Mancari R, Peiretti M, Nucci M, et al. External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma. Cancer. 2013;119(10):1816-22.

71. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM, Jr., Soslow RA, Veras E, et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. Cancer. 2012;118(3):660-9.

72. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2008;44(6):808-18.

73. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecol Oncol. 2009;112(3):563-7.

74. Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, Araujo DM, Sutton G, Priebat DA, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). Cancer. 2013;119(8):1555-61.

75. Reich O, Regauer S. Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma. Current opinion in oncology. 2007;19(4):347-52.

76. Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM, Jr., Hensley ML, Soslow RA, Gardner GJ, et al. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth. Gynecol Oncol. 2013;129(1):140-4.

77. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(21):3144-50.

78. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(8):786-93.

79. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(8):1480-90.

80. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and

Remissversion

Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(3):576-84.

81. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, Martin J, Martinez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(18):2528-33.

82. Seddon B, Scurr M, Jones RL, Wood Z, Propert-Lewis C, Fisher C, et al. A phase II trial to assess the activity of gemcitabine and docetaxel as first line chemotherapy treatment in patients with unresectable leiomyosarcoma. Clinical sarcoma research. 2015;5:13.

83. Von Burton G, Rankin C, Zalupski MM, Mills GM, Borden EC, Karen A. Phase II trial of gemcitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma. American journal of clinical oncology. 2006;29(1):59-61.

84. Benson C, Ray-Coquard I, Sleijfer S, Litiere S, Blay JY, Le Cesne A, et al. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: A retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) clinical trials 62043 and 62072. Gynecol Oncol. 2016;142(1):89-94.

85. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet (London, England). 2012;379(9829):1879-86.

86. Mahmood ST, Agresta S, Vigil CE, Zhao X, Han G, D'Amato G, et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. International journal of cancer. 2011;129(8):1963-9.

87. von Mehren M, Rankin C, Goldblum JR, Demetri GD, Bramwell V, Ryan CW, et al. Phase 2 Southwest Oncology Group-directed intergroup trial (S0505) of sorafenib in advanced soft tissue sarcomas. Cancer. 2012;118(3):770-6.

88. Altman AD, Nelson GS, Chu P, Nation J, Ghatage P. Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker Cancer Centre experience and review of the literature. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(6):1006-12.

89. Burke C, Hickey K. Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue. Obstet Gynecol. 2004;104(5 Pt 2):1182-4.

90. Cheng X, Yang G, Schmeler KM, Coleman RL, Tu X, Liu J, et al. Recurrence patterns and prognosis of endometrial stromal sarcoma and the potential of tyrosine kinase-inhibiting therapy. Gynecol Oncol. 2011;121(2):323-7.

91. Dahhan T, Fons G, Buist MR, Ten Kate FJ, van der Velden J. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2009;144(1):80-4.

Remissversion

92. Nakayama K, Ishikawa M, Nagai Y, Yaegashi N, Aoki Y, Miyazaki K. Prolonged long-term survival of low-grade endometrial stromal sarcoma patients with lung metastasis following treatment with medroxyprogesterone acetate. Int J Clin Oncol. 2010;15(2):179-83.

93. Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dorken B, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. Gynecol Oncol. 2006;101(3):464-9.

94. Thanopoulou E, Aleksic A, Thway K, Khabra K, Judson I. Hormonal treatments in metastatic endometrial stromal sarcomas: the 10-year experience of the sarcoma unit of Royal Marsden Hospital. Clinical sarcoma research. 2015;5:8.

95. Yamaguchi M, Erdenebaatar C, Saito F, Motohara T, Miyahara Y, Tashiro H, et al. Long-Term Outcome of Aromatase Inhibitor Therapy With Letrozole in Patients With Advanced Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(9):1645-51.

96. Ray-Coquard I, Serre D, Reichardt P, Martín-Broto J, Bauer S. Options for treating different soft tissue sarcoma subtypes. Future Oncol. 2018;14(10s):25-49.

97. Tanner EJ, Garg K, Leitao MM, Jr., Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. Gynecol Oncol. 2012;127(1):27-31.

Remissversion

Arbetsgrupp bilaga gynekologiska sarkom

Arbetsgruppens medlemmar

Jan Åhlén, ordförande vårdprogramgruppen för buksarkom Med.dr, kirurg, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, RCC Stockholm Gotland
Anna Måsbäck Med.dr, patolog, Klinisk patologi, Lund, Labmedicin Skåne
Christer Borgfeldt Professor, Gynekologisk tumörkirurg, Skånes universitetssjukhus, Lund
Elisabeth Epstein Docent, gynekolog, Ultraljudsdiagnostiker, Södersjukhuset, Stockholm
Josefin Fernebro Med.dr, onkolog och gynonkolog, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
Åsa Åkesson Gynekologisk tumörkirurg, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg,

Tidigare medlem i arbetsgruppen

Janusz Marcickiewicz Med.dr, gynekologisk tumörkirurg, Kvinnokliniken, Hallands sjukhus, Varberg