



Uterine Sarkomer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. januar 2022 (DSG), 20. september 2022 (DGCG)

Administrativ godkendelse

28. september 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. februar 2024

INDEKSERING

Uterine leiomyosarkomer, endometriestroma sarkom, udifferentieret sarkom og adenosarkom, udredning, behandling, opfølgning

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Udredning og visitation	2
Kirurgisk behandling	2
Hormonsubstitutionbehandling	3
Onkologisk behandling	3
Opfølgning	5
2. Introduktion	6
3. Grundlag	9
Udredning og visitation	9
Kirurgisk behandlings	10
Hormonsubstitutionbehandling	14
Onkologisk behandling	14
Opfølgning	31
4. Referencer	34
5. Metode	42
6. Monitorering	44
7. Bilag	45
8. Om denne kliniske retningslinje.....	81

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udredning og visitation

1. Ved præoperativ mistanke om gynækologisk sarkom, skal kvinden henvises til udredning på et af de to onko-gynækologiske afdelinger på Rigshospitalet eller Aarhus med landsdels funktion for sarkombehandling (D)
2. Ved præoperativ mistanke om gynækologisk sarkom, bør kvinden have foretaget MR skanning af genitalia interna samt CT af thorax og abdomen. PET/CT af thorax abdomen kan erstatte CT men kun i tilfælde af kendt højmalignt sarkom (D)

Kirurgisk behandling

3. Kirurgisk fjernelse med vid resektionsmargen er den primære behandling af alle sarkomer (B)
4. Den kirurgiske behandling af gynækologiske sarkomer bør foregå på et af landets to gynækologiske sarkom centre: Aarhus Universitetshospital for Region Nord og Midt og Rigshospitalet/Herlev i København for resten af landet (D)
5. Standard behandling ved leiomyosarkomer er hysterektomi og bilateral salpingo-oophorectomi (BSO) hos peri- og postmenopausale kvinder. BSO kan undlades hos præmenopausale kvinder (B)
6. Ved endometriestromasarkom (ESS) anbefales hysterektomi hvor parametrierne medtages inddragende alt væv ud til afgang af arteria uterinae fra a. iliaca interna. Regelret radikal hysterektomi er kun relevant ved ESS beliggende i isthmus området eller som del af adenosarkom i cervix. BSO anbefales hos alle kvinder, da disse tumorer som regel er 100% østrogenreceptor positive (B).
7. Lymfadenektomi bør kun udføres hos patienter med klinisk suspekter og forstørrede lymfeknuder, da uterusarkomer hovedsagelig metastaserer hæmatogent (B)
8. Recidiv kirurgi ved lokalrecidiv eller fjern-metastaser af sarkomer skal udføres på Rigshospitalet eller Aarhus med landsdels funktion for sarkombehandling (B).
9. Forud for recidivkirurgi bør følgende risikofaktorer drøftes på sarkom-MDT: høj histologisk grad, multifokalitet, kort sygdomsfrit interval samt fjernmetastaser, da disse indikerer dårligere prognose (B).

Hormonsubstitutionbehandling

10. Østrogenbehandling er kontraindiceret, men gestagen substitution kan forsøges ved behandling af klimakterielle gener (lavdosis) hos kvinder hysterektomeret og oophorectomeret pga. lav-malignt endometriestromasarkom (B)
11. Da BSO ikke rutinemæssig anbefales ved operation af præmenopuasale kvinder med leiomyosarkom (LMS), kan hormonsubstitution (HRT) formodentlig anbefales på sædvanlige indikationer. (D)
12. Hormonsubstitutionbehandling ved alle sarkomer bør altid konfereres med sarkomcenter (D)

Onkologisk behandling

Uterint leiomyosarkom:

13. Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med uterint leiomyosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
14. Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med stadie I-II uterint leiomyosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
15. Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint leiomyosarkom skal første-linje behandling bestå af Doxorubicin baseret behandling (A) evt. med darcabazin som neoadjuverende kombinationsbehandling (B). Anden-linje behandling bør bestå af Trabectedin (B).

Lav-malign endometriestroma sarkom:

16. Adjuverende endokrin behandling bør ikke tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
17. Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (C).
18. Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre

risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).

19. Hos patienter med avanceret/metastatisk lav-malign endometriestroma sarkom bør første-linje behandling bestå af enten en aromatase hæmmer eller gestagener (B).
20. Tamoxifen er kontraindiceret hos patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (B).

Høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom:

21. Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
22. Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
23. Hos patienter med avanceret/metastatisk høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom bør behandlingen være på lige fod med andre høj-maligne bløddelssarkomer (B).

Uterint adenosarkom:

24. Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med uterint adenosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
25. Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med uterint adenosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
26. Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint adenosarkom bør behandlingen være på lige fod med andre høj-maligne bløddelssarkomer. Ved positiv ekspression af hormonreceptor og indolent sygdom kan endokrin behandling overvejes (B).

Opfølgning

27. Alle patienter behandlet for sarkom bør kontrolleres på et af landets to gynækologiske sarkom centre. (D)
28. Patienter med højmaligt sarkom bør kontrolleres klinisk og med diagnostisk CT-skanning af thorax og abdomen hver 3.-4. måned de første 2-3 år, halv årligt i 5 år og derefter årligt (D)
29. Patienter med lavmaligt sarkom bør kontrolleres klinisk og med diagnostisk CT-skanning af thorax og abdomen hver 4.-6. måned i 5 år og derefter årligt (D)

2. Introduktion

Sarkomer i uterus er sjældne og udgør ca. 3-5 % af alle maligne tumorer i uterus (1) [2A].

I Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD) er der fra 2004 til 2013 registreret 303 sarkomer, heraf 142 leiomyosarkomer, 60 endometriestromasarkomer, 48 udifferentierede og 53 andre.

Uterine sarkomer opstår enten i endometriet eller i myometriet, og der findes flere forskellige typer. I dette afsnit gennemgås de hyppigste typer: leiomyosarkom (LMS) og endometriestromasarkom (ESS).

Beslægtede med leiomyosarkom, som findes i flere varianter (se under patologi) er STUMP (Stromal Tumor af Ukendt Malignitet Potentiale). STUMP har i varierende grad lavmalignt potentiale. Alle gynækologiske sarkomer samt STUMP registreres i Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD).

Sjældne typer er udifferentieret sarkom, adenosarkom, rhabdomyosarkom, giant celle sarkom, fibrosarkom, PECom, synovialcellesarkom og alveolar soft part sarkom (1) [2A].

De almindeligste sarkomer inklusive varianter af leiomyomer / leiomyosarkomer gennemgås i FIGO cancer rapport fra 2018 (2, 3).

Sarkomer stadie inddeles i henhold til den seneste FIGO rapport forskelligt efter type, se Tabel 1.

Tabel 1 FIGO staging for uterine sarkomas

Stage	Definition
Leiomyosarcomas and endometrial stromal sarcomas	
I	Tumor limited to uterus
IA	Tumor diameter 5 cm or less
IB	Tumor diameter more than 5 cm
II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Involvement of other pelvic tissues
III	Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IIIC	Metastasis to pelvic and/ or para-aortic lymph nodes
IV	
IVA	Tumor invades bladder and/ or rectum
IVB	Distant metastasis
Adenosarcomas	
I	Tumor limited to uterus
IA	Tumor limited to endometrium/ endocervix with no myometrial invasion
IB	Less than or equal to half myometrial invasion
IC	More than half myometrial invasion
II	Tumor extends to the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Tumor extends to extrauterine pelvic tissue
III	Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
IIIA	One site
IIIB	More than one site
IIIC	Metastasis to pelvic and/ or para-aortic lymph nodes
IV	
IVA	Tumor invades bladder and/ or rectum
IVB	Distant metastasis

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter med histologisk verificeret uterint sarkom. Retningslinjen dækker kun voksne patienter med uterin sarkom, dvs. patienter over 18 år og med både primær og recidiv sygdom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Retningslinjen er vejledende og må aldrig træde i stedet for en individualiseret lægelig vurdering. Denne retningslinje primært udarbejdet til sundhedspersonale (læger og sygeplejersker).

3. Grundlag

Udredning og visitation

- 1. Ved præoperativ mistanke om gynækologisk sarkom, skal kvinden henvises til udredning på et af de to onko-gynækologiske afdelinger på Rigshospitalet eller Aarhus med landsdels funktion for sarkombehandling (D)**
- 2. Ved præoperativ mistanke om gynækologisk sarkom, bør kvinden have foretaget MR skanning af genitalia interna samt CT af thorax og abdomen. PET/CT af thorax abdomen kan erstatte CT i tilfælde af kendt højmaligt sarkom (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Siden medio 2011 har der været to nationale sarkomcentre i Danmark hvor udredning, behandling og opfølgning af abdominale, retroperitoneale og knoglesarkomer samles: Aarhus Universitetshospital (kirurgi, patologi, billeddiagnostik og onkologisk behandling) for Region Nord og Midt og Rigshospitalet (kirurgi og patologi samt billeddiagnostik) og Herlev Hospital (billeddiagnostik og onkologisk behandling) for resten af landet (4) [5]. Patienter kendt med eller mistænkt for sarkom må ikke behandles uden for sarkomcentre. Flertallet af sarkomerne i uterus diagnosticeres blandt postmenopausale kvinder, hvor medianalderen er 52-57 år, men det lavmaligne stromale sarkom ses ofte blandt præmenopausale kvinder – median alder 50-52 år (5) [2B], (1) [2A], (6) [4]. De præoperative symptomer er vaginal blødning samt ubehag/smerter fra en tumor i det lille bækken, og således er det ofte svært at skelne symptomer på sarkomer fra symptomer på benigne tilstande som menopause og leiomyomer (6) [4]. Der er ikke evidens for, at leiomyosarkomer vokser hurtigere end leiomyomer (7) [3A] Diagnosen stilles derfor i mange tilfælde først postoperativt, selvom de fleste kvinder på grund af vaginalblødningen har fået foretaget en præoperativ endometriediagnostik. Det er vanskeligt alene på symptomer og ultralyd at skelne mellem fibromer og sarkomer, men solitære karrige tumorer og tumorer med nekroser eller blødning samt vækst af "fibromer" hos ikke hormonbehandlede postmenopausale kvinder bør give mistanke om malignitet og foranledige henvisning til behandling på et af landets to sarkomcentre. Risikoen for malignitet er endvidere stigende med alder. Således fandt Brohl i en metaanalyse af retrospektive kohortestudier en gennemsnitlig risiko for sarkom ved operation for fibromer på ca. 3 per 1000, men i aldersgruppen 75-80 på 10 per 1000 (8) [2A]. Yderligere er det muligt at anæmi er en uafhængig risikofaktor for malignitet ligesom fibromstørrelse over 7 cm (9) [3B]. Ved præoperativ mistanke om gynækologisk sarkom, bør kvinden have foretaget MR skanning af genitalia interna samt CT af thorax og abdomen. PET/CT-skanning (med diagnostisk CT) af thorax og abdomen kan bruges ved mistanke om dissemineret højmaligt sarkom. Ved recidiver kan PET/CT anvendes i stedet for CT skanning (6) [4]. Det skal anføres, at også benigne fibromer ofte er FDG-positive på PET, og denne undersøgelse derfor ikke er velegnet til at skelne mellem benignt fibrom og sarkom.

Den mest velegnede billeddiagnostisk metode til at skelne mellem benigne fibromer og sarkomer synes at være MR skanning. MR skanning kan i mange tilfælde skelne mellem leiomyomer og sarkomer, ved brug af standard MR frekvenser, hvor især T2 vægtningen tillægges betydning (10) [3B], men usikkerhed ses ved f.eks. degenererede fibromer, atypiske fibromer og STUMP.

Desuden kan man præoperativt ved mistanke om sarkom foretage ultralyd eller CT vejledt biopsi, hvilket ikke forværrer prognosen. Dette bør især gøres, hvis minimal invasiv kirurgi af fibromer overvejes (11) [2C]. Der udføres ca. 3000 hysterektomier om året i Danmark, heraf ca. 30% på indikation fibromer og ca. 20% på grund af blødningsforstyrrelser (Dansk hysterektomi og hysteroskopi-database. National årsrapport 2018/19). En stor del af disse patienter bliver opereret med minimal invasiv kirurgi. Hvis man planlægger laparoskopisk kirurgi med morcellering, er det vigtigt, at man ved mindste mistanke om sarkom, undersøger patienten med en MR skanning og gerne UL-vejledt biopsi, da morcellering af sarkom vil forværre patientens prognose betydeligt pga. øget risiko for spredning af sygdommen (12) [3B], (13) [2B], (8) [2A], (14) [5].

Incidensen af uventet leiomyosarkom i databaser over morcellerede formodede fibromer ligger i flere materialer i størrelsesorden 1 per 1000, dog op til 3 per 1000 hos de +50-årige og 19 per 1000 hos de +75-årige. Den samlede incidens for leiomyosarkom, STUMP og atypiske fibromer er noget højere – ca. 1% (1 per 100) med peritoneal spredning hos mere end 60% ved power morcellering (15) [2C], (16) [2C], (8) [2A], (17) [2C].

Sundhedsstyrelsen har derfor siden 2014 anbefalet at patienter med fibrom informeres om risiko for spredning ved morcellering og uopdaget malignitet ved planlagt laparoskopisk kirurgi med morcellering, og siden 2017 i National klinisk retningslinje om hysterektomi ved godartet sygdom anført som god praksis (konsensus): Morcellering/deling bør kun overvejes efter grundig præoperativ diagnostik og evaluering, hvor der ikke er rejst mistanke om malignitet.

Der findes ikke studier som sammenligner operation for sarkom i og udenfor sarkom center. Anbefalingen baseres derfor på erfaringer fra centralisering af andre sjældne sygdomme og centraliseringen af behandling af alle andre kræftsygdomme i Danmark (4) [5].

Kirurgisk behandling

- 3. Kirurgisk fjernelse med vid resektionsmargen er den primære behandling af alle sarkomer (B)**
- 4. Den kirurgiske behandling af gynækologiske sarkomer bør foregå på et af landets to gynækologiske sarkom centre: Aarhus Universitetshospital for Region Nord og Midt og Rigshospitalet/Herlev i København for resten af landet (D)**
- 5. Standard behandling ved leiomyosarkomer er hysterektomi og bilateral salpingo-oophorectomi (BSO) hos peri- og postmenopausale kvinder. BSO kan undlades hos præmenopausale kvinder (B)**
- 6. Ved endometriestromasarkom (ESS) anbefales hysterektomi, hvor parametrierne medtages inddragende alt væv ud til afgang af arteria uterinae fra a. iliaca interna. Regelret radikal hysterektomi er kun relevant ved ESS beliggende i isthmus området eller som del af adenosarkom i cervix. BSO anbefales hos alle kvinder, da disse tumorer som regel er 100% østrogenreceptor positive (B)**

7. **Lymfadenektomi bør kun udføres hos patienter med klinisk suspekter og forstørrede lymfeknuder, da uterusarkomer hovedsagelig metastaserer hæmatogent (B)**
8. **Recidiv kirurgi ved lokalrecidiv eller fjern-metastaser af sarkomer skal udføres på Rigshospitalet eller Aarhus med landsdels funktion for sarkombehandling (B).**
9. **Forud for recidivkirurgi bør følgende risikofaktorer drøftes på sarkom-MDT: høj histologisk grad, multifokalitet, kort sygdomsfrit interval samt fjernmetastaser, da disse indikerer dårligere prognose (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Den primære behandling af alle sarkomer er kirurgisk fjernelse med frie resektionsrande. Frie resektionsrande ved den primære sarkomoperation er det vigtigste prognostiske faktor for overlevelsen (1) [2A].

Sarkomoperationer bør derfor foretages på sarkomcentre.

Leiomyosarkom (LMS)

Den primære kirurgi består af total abdominal hysterektomi og BSO hos peri- og postmenopausale kvinder. Evidensen for at foretage BSO er ikke stor. I de fleste undersøgelser er prævalensen af okkulte ovarielle metastaser 3-4%, og overlevelsen er uafhængig af evt. BSO. I en forholdsvis stor retrospektiv case-kontrol undersøgelse af 208 ptt. fra Mayo Clinic fandt man dårligere overlevelse efter oophorectomi. BSO anbefales derfor ikke generelt ved operation for LMS hos præmenopausale kvinder (18) [4], men bør dog overvejes hos perimenopausale ved bevarede østrogenreceptorer i højt differentierede tumorer og ved STUMP, og kan her evt. udføres ved efterfølgende operation efter sarkom-MDT.

Litteraturen vedrørende histologisk stadietinddeling er sparsom, men på baggrund af en artikel fra 2011, fandtes incidensen af okkulte lymfeknudemetastaser i stadium 1 og 2 at være 0-3,7% i 8 studier og lymfeknudefjernelse er derfor uden terapeutisk værdi og anbefales ikke rutinemæssigt (18) [4]. GOG-LAP2 studiet viste at, blandt 59 kvinder med LMS i klinisk stadium I eller II, havde 2 lymfeknudemetastaser, 2 havde spredning til adnexae og 3 havde en positiv peritoneal cytologi (19) [4].

En retrospektiv analyse af 96 patienter med LMS identificeret fra en database med 31.679 opererede ptt viste ingen overlevelses gevinst ved hverken lymfeknudefjernelse eller oophorectomi (17) [2C].

En nyere metaanalyse af 14 studier med 4867 patienter, hvor 1356 havde fået foretaget lymfadenektomi viste en pooled RR for overlevelse ved uterint LMS i patienter med lymfeknudefjernelse i 5 studier på 0.90 (95% CI, 0.62–1.31). Lymfeknudefjernelse forbedrede således ikke overlevelsen ($P < 0,05$) (20) [2A].

Kirurgisk staging med lymfeknudefjernelse er derfor ikke indiceret ved LMS uden makroskopisk spredning. Som andre bløddelssarkomer metastaserer disse hovedsagelig hæmatogent. Kirurgisk fjernelse af såvel isolerede lunge- som lever metastaser af uterine sarkomer synes at forbedre overlevelsen (21) [5].

Lavmalignt endometrie stromasarkom (low grade, LG-ESS)

Denne tumor har en god prognose i de tidlige stadier, og overlevelsen svarer til baggrundsbefolkningens. Imidlertid recidiverer 37-60 % af stadium I tumorer, og recidiverne optræder hyppigst lokalt i det lille bækken (22) [2A]. Prævalensen af lymfeknudemetastaser angives op til 10 %, og selvom enkelte studier har fundet højere prævalens, ses lymfeknudemetastaser mest ved højere stadier med makroskopisk spredning udenfor uterus. Spredning er hovedsagelig hæmatogen og direkte spredning via de uterine vener og ovarievenerne til hhv de iliakale vener og op gennem vena cava ses. Af denne årsag anbefales det ved lokaliseret tumor at medtage parametrierne, men ikke lymfeknuderne, idet lymfeknudemetastaser er sjældne (23) [4], (24) [2A], (25) [2B]. Man kan ikke evidensbaseret anbefale total resektion af ovarievener, men dette kan overvejes afhængig af præoperativ billeddiagnostik.

En nyere metaanalyse af 14 studier med 4867 patienter, hvor 1356 havde fået foretaget lymfadenektomi viste en pooled RR for overlevelse ved uterint endometriestromasarkom i patienter med lymfeknudefjernelse i 11 studier på 0.96 (95% CI, 0.69–1.34). Lymfeknudefjernelse forbedrede således ikke overlevelsen ($P < 0,05$) (20) [2A].

Okkulte metastaser til parametrier og ovarier er beskrevet, og da LG-ESS er en østrogen-afhængig tumor som stort set altid har østrogenreceptorer, anbefales det fortsat at foretage BSO, selvom nogle studier tyder på, at ovarierne måske kan skånes under forudsætning af fuldstændig radikal operation også i relation til de venøse resektionsrande (26) [2B]. En nyere metaanalyse fra 2019 inkluderer 17 studier med 786 patienter med LG-ESS, hvoraf 501 havde foretaget BSO og 191 bevarede ovarierne. Der fandtes en signifikant højere forekomst af recidiv i gruppen, som havde bevarede ovarier (89/191, 46.8%) sammenlignet med BSO-gruppen (121/501, 24,2%) (OR 2.70, 95% CI 1.39-5.28). Man fandt dog ingen forskel i overlevelsen mellem de to grupper. Konklusionen var at udvalgte præmenopausale patienter med LG-ESS efter grundig information kan vente med BSO, som kan foretages ved recidiv kirurgi (27) [2A].

I hovedparten af de tilgængelige studier anbefales således fortsat resektion af parametrier og BSO men ikke lymfadenektomi ved operation for LG-ESS.

At undlade oophorectomi bør kun overvejes i særlige tilfælde af stadium 1 sygdom hos unge efter grundig information.

Højmalignt endometrie stromasarkom (High grade, HG-ESS) blev i WHO 2003 fjernet som selvstændig betegnelse og grupperet som udifferentieret endometrialt sarkom. I WHO 2014 optræder det imidlertid igen som selvstændig tumortype, hvilket gør litteraturen vanskelig at fortolke. Udifferentierede uterint sarkom (UUS) såvel som HG-ESS har en langt dårligere prognose end LG-ESS, og disse sygdomme recidiverer ofte udenfor det lille bækken. Den primære kirurgi er total abdominal hysterektomi og BSO samt radikal resektion af alt tumorvæv med vid margin (28) [2B].

Øvrige sarkomer

Opereres stort set på samme måde som de ovenfor nævnte – dvs lymfeknude fjernelse er ikke indiceret, men det er vigtigt at være opmærksom på, at enkelte sarkomer ud over at sprede sig hæmatogent også spredes lymfogent. Det gælder i følge Dansk Sarkom Gruppe's (DSG) referenceprogram: synovialt sarkom, clearcelle

sarkom, epiteloidt sarkom og angiosarkom. Fibromyxoidt sarkom kan desimminere til bløddele mange steder i kroppen og myxoidt liposarkom har tendens til spredning til abdomen og abdominalvæggen (29) [5].

Recidivkirurgi

Alle behandlingsmodaliteter; strålebehandling, kemoterapi, hormonbehandling samt kirurgi har en plads i behandlingen af recidiver fra uterine sarkomer. Kirurgisk resektion er imidlertid den eneste modalitet, der tilbyder mulighed for kurativ behandling, såfremt der opnås radikal resektion (18, 30) [4, 4]. Der foreligger ikke studier, der tyder på, at neoadjuverende behandling har en plads i recidivkirurgien. Onkologisk behandling kan dog overvejes med henblik på at reducere tumorbyrden for at gøre den resektabel. Alle recidiver bør drøftes på multidisciplinær konference på et sarkomcenter, hvor tiden fra primær behandling til første recidiv, samt hvorvidt der er tale om lokaliseret recidiv tages i betragtning. Begge disse faktorer (lang tid til recidiv samt lokaliseret recidiv) viste i et retrospektivt studie på 128 patienter med recidiv af uterint LMS signifikant bedre sygdomsfri overlevelse i en multivariat analyse. Medianoverlevelsen lå i kirurgigruppen (n=80) på 2 år, og man fandt omkring 20% langtidsoverlevende (>10 år) (31) [2b] Leitao et al. fandt ligeledes på 41 patienter med recidiv af uterint LMS, at tiden til første recidiv var en signifikant prognostisk faktor samt radikaliteten af resektatet. Også i dette studie lå langtidsoverlevelsen på omkring 20% (32) [4]. Begge kohorter indeholdt både lokale recidiver og fjernmetastaser. Malignitetsgrad bør også tages med i betragtning, når kirurgisk behandlingen besluttet. Dette gælder primært for ESS, der viser forlænget overlevelse samt bedre helbredelse ved recidivkirurgi ved lav malignitetsgrad sammenlignet med andre uterine sarkomer (18, 33-37) [4, 4, 1a, 2b, 2b, 4]. Også lever- og lungemetastaser behandles kirurgisk under forudsætning af, at radikal fjernelse af recidivet er muligt (18, 30-32, 38) [4, 4, 2b, 4, 4]. Især er kirurgi ved lungemetastaser velundersøgt, og man finder 5-års overlevelseshæfter på op til 30% i selekterede kohorter der opfylder samme kriterier som ovenfor (38-41) [4, 2b, 2b, 2b]. Samme udfald er fundet ved ekstrapulmonal recidivkirurgi inklusiv levermetastaser (32, 38) [4, 4].

Recidivbehandling bør altid udføres på et af de to sarkomcentre.

Konklusion kirurgi

Standard operation ved de hyppigste sarkomer (LMS og ESS) er derfor fortsat total hysterektomi med vid resektionsmargen og ved ESS også BSO og fuld parametrierektion, da dette lavmaligne sarkom er østrogen afhængigt og har en meget høj lokal recidivrate med en god prognose ved radikal kirurgi. Indikation for BSO diskuteres dog stadig ved LMS.

Risikoen for lymfeknudemetastaser er relativ lav og lymfeknudeexairese anbefales ikke rutinemæssigt, da det formentlig ikke øger overlevelsen. For højmaligne sarkomer anbefales hysterektomi og BSO.

Metastaser excideres med vid resektionsmargen

Kirurgi bør altid udføres på Sarkomcentrene.

Hormonsubstitutionbehandling

10. Østrogenbehandling er kontraindiceret, men gestagen substitution kan forsøges ved behandling af klimakterielle gener (lavdosis) hos kvinder hysterektomeret og oophorectomeret pga. lav-maligt endometriestromasarkom (B)
11. Da BSO ikke rutinemæssig anbefales ved operation af præmenopuasale kvinder med LMS, kan hormonsubstitutionsbehandling (HRT) formentlig anbefales på sædvanlige indikationer. (D)
12. HRT ved alle sarkomer bør altid konfereres med sarkomcenter (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Da patienter med LG-ESS ofte er præmenopausale, resulterer behandlingen (hysterektomi og BSO) ofte i voldsomme klimakterielle symptomer. Kendte mulige alternativer til behandling af klimakterielle symptomer er Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), Clonidin og Gabapentin af hvilke sidstnævnte har bedst effekt og færrest patienter der ophører pga. bivirkninger (42) [1A] (43).

En anden mulighed er behandling af klimakterielle gener med gestagensubstitution, som i modsætning til østrogen behandling ikke er kontraindiceret og formodentlig endda nedsætter recidivrisikoen (44) [5].

Onkologisk behandling

Sarkomer i uterus er som tidligere nævnt sjældne og udgør ca 3-5 % af alle maligne tumorer i uterus. Randomiseret kliniske forsøg er meget svære at udføre, og data er derfor oftest yderst begrænset, og udgår primært fra små retrospektive studier, case serier samt reviews. Ekspert konsensus og klinisk erfaring er derfor essentiel i udformningen af kliniske anbefalinger.

Uterint leiomyosarkom:

13. Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med uterint leiomyosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
14. Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med stadie I-II uterint leiomyosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
15. Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint leiomyosarkom skal første-linje behandling bestå af Doxorubicin baseret behandling (A) evt. med darcabazin som neoadjuverende kombinationsbehandling (B) Anden-linje behandling bør bestå af Trabectedin (B).

Lav-malign endometriestroma sarkom:

16. Adjuverende endokrin behandling bør ikke tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
17. Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (C).
18. Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
19. Hos patienter med avanceret/metastatisk lav-malign endometriestroma sarkom bør første-linje behandling bestå af enten en aromatase hæmmer eller gestagener (B).
20. Tamoxifen er kontraindiceret hos patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (B).

Høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom:

21. Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
22. Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
23. Hos patienter med avanceret/metastatisk høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom bør behandlingen være på lige fod med andre høj-maligne bløddelssarkomer (B).

Uterint adenosarkom:

24. Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med uterint adenosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).

25. **Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med uterint adenosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).**
26. **Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint adenosarkom bør behandlingen være på lige fod med andre høj-maligne bløddelssarkomer. Ved positiv ekspresion af hormonreceptor og indolent sygdom kan endokrin behandling overvejes (B).**

Uterint leiomyosarkom (LMS).

Adjuverende kemoterapi

Litteratur og evidensgennemgang

To internationale retningslinjer (45, 46) [B], 3 reviews/metaanalyser (47-49) [2a], 3 randomiseret fase III forsøg (50-52) [1b], 2 fase II forsøg (53, 54) [2b] og 2 retrospektive analyser (55, 56) [2b]. (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefaling:

Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med uterint leiomyosarkom efter komplet resektion, da tre randomiserede kontrollerede forsøg ikke har vist en positiv effekt på den samlede overlevelse (OS) (51) [1b], (50), (52) [1b]. Evidensen er derudover sparsom og yderligere baseret på tre reviews/metaanalyser, 2 retrospektive analyser og en international retningslinje.

Et review/metanalyse (n= 360 med stadie I-II uterint LMS) viste, at adjuverende kemoterapi plus/minus stråleterapi ikke forbedrede prognosen versus observation (Odds ratio (OR): 0.79; 95% konfidensinterval (CI)= 0.48 - 1.29), eller stråleterapi alene (OR: 0.90; 95% CI= 0.42 - 1.94). Loko-regional recidiv rate var sammenlignelig for adjuverende kemoterapi plus/minus stråleterapi versus observation (OR: 0.84; 95% CI: 0.44 - 1.60). Data var baseret på 5 studier heraf 1 randomiseret prospektivt forsøg og 4 retrospektive analyser (47) [2a]. Alle studierne blev klassificeret som lav kvalitets studier og rapporteret som evidens niveau B i henhold til OXFORD, GRADE (57) og ACOG retningslinjer (58).

Et andet review/metanalyse (n= 545 med stadie I-II uterint LMS) viste, at der ikke var nogen signifikant forskel i fjern recidivraten for adjuverende kemoterapi plus/minus stråleterapi versus observation (Samlede OR: 0.63; 95% CI= 0.33 - 1.20). Data var baseret på 9 studier heraf 2 randomiserede prospektive forsøg og 7 retrospektive analyser. Alle studierne blev vurderet som heterogene studier med særlig høj risiko for bias, og derfor var anbefalingen, at resultaterne fortolkes med forsigtighed (49) [2a].

En metaanalyse (n= 747 med stadie I-II uterint LMS) viste, at adjuverende kemoterapi ikke reducerede risikoen for recidiv versus observation (OR: 0.65; 95% CI= 0.37 - 1.15; $p= 0.14$, $p= 0.09$ og $I^2= 42.1$). Adjuverende stråleterapi reducerede heller ikke risikoen for recidiv versus observation (OR: 1.11; 95% CI= 0.56 - 2.21; $p= 0.76$; $p= 0.10$ og $I^2= 40.4$). Data var baseret på 12 studier, heraf 3 randomiserede prospektive forsøg og 9 ikke randomiserede studier (48) [2a]. Kvaliteten af de randomiserede forsøg blev beregnet til 3 (minus Omura et al) ud fra "the Jadad/Oxford quality scoring system" (59). Kvaliteten af de ikke randomiserede

studier blev beregnet til 7 point ud fra "The nine-star Newcastle-Ottawa scale" (NOS). Flere begrænsninger blev nævnt i henhold til metaanalysen heriblandt det store antal af ikke randomiserede studier og at kendte prognostiske faktorer som malignitetsgrad, mitose, tumor størrelse og morcellering ikke blev taget i betragtning.

I de tre ovenstående reviews/metanalyser indgår flere af de samme studier.

En retrospektiv analyse (n= 108 med stadie I-II uterint LMS), viste recidiv hos 73.5% i observationsgruppen, 65.7% i stråleterapi gruppen og 71.8% i kemoterapi gruppen, og var ikke signifikant baseret på behandlingen ($p= 0.413$). Recidiv udenfor pelvis var imidlertid signifikant højere hos patienter, der modtog stråleterapi (95.2%) versus observation (60%) eller kemoterapi (64.3%) ($p= 0.012$). I den multivariate analyse var stadie ($p < 0.001$) og kemoterapi ($p= 0.045$) associeret med forbedret OS (55) (2b).

En anden retrospektiv analyse (n=7455 med uterint LMS) viste, at blandt kvinder med stadie I uterint LMS var adjuverende kemoterapi ikke associeret med forbedret OS (Event time ratio (ETR) (95% CI) 0.91 (0.78–1.05); $p= 0.18$) (56) [2b].

ESMOs retningslinjer anbefaler at adjuverende kemoterapi til uterint LMS ikke er standard behandling, da den gavnlige effekt fortsat er uafklaret (45) [B].

Adjuverende kemoterapi kan dog overvejes i udvalgte tilfælde. Evidensen er sparsom og baseret på to prospektive fase II forsøg, et fase III forsøg og en international retningslinje.

Det randomiseret fase III forsøg (n= 81 med stadie I-III uterine sarkomer, hvoraf 53 havde uterint LMS, 9 havde høj-malign endometristroma sarkom og 19 havde karcinosarkom) hvor arm A modtog adjuverende doxorubicin/ifosfamid/cisplatin plus stråleterapi (n= 39) versus arm B, der kun modtog stråleterapi (n= 42) viste en 3-årig sygdomsfri-overlevelse (DFS) på 55% i arm A, og 41% i arm B ($p= 0.048$). Den 3-årige OS var 81% i arm A og 69% i arm B ($p= 0.41$). Forsøget blev lukket før tid pga. utilstrækkelig rekruttering, og pga. den heterogene gruppe af patienter samt manglende observationsarm uden behandling kunne der ikke drages entydige konklusioner (52) [1b].

De to fase II forsøg (n= 25 med stadie I-IV uterint LMS) og (n= 47 med stadie I-III uterint LMS) med adjuverende docetaxel og gemcitabin efterfulgt af doxorubicin, viste en 2-årig progressions-fri overlevelse (PFS) på 45% (59% hos stadie I og II) i det ene studie, og en 2-årig PFS på 78% (95% CI= 67% - 91%) og en 3-årig PFS på 57% (95% CI= 44% - 74%) i det andet studie (53, 54) [2b, 2b].

Et stort planlagt randomiseret fase III forsøg (n= 38 med uterint LMS) med adjuverende docetaxel og gemcitabin efterfulgt af doxorubicin versus observation, måtte også lukke før tid, da kun 38/216 estimerede patienter blev inkluderet trods et stort internationalt samarbejde (50) . Antal patienter var for få til at kunne drage nogle entydige konklusioner.

National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) retningslinjer anbefaler ved stadie I uterint LMS: observation eller overvejelse af adjuverende kemoterapi. Ved stadie II og III uterint LMS anbefales overvejelse af adjuverende kemoterapi og/eller adjuverende stråleterapi. Ved stadie IVA uterint LMS anbefales adjuverende kemoterapi og/eller stråleterapi. (46) [B].

ESMOs retningslinjer anbefaler at adjuverende kemoterapi til uterint LMS ikke er standard behandling, da den gavnlige effekt fortsat er uafklaret (45) [B].

Baseret på ovenstående studier og retningslinjer er brugen af adjuverende kemoterapi til uterint LMS derfor stadig til debat og en væsentligt forbedret OS er ikke blevet påvist til dato.

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier: 2 internationale retningslinjer (45, 46) [B], 3 reviews/metaanalyser (47-49) [2a], 3 randomiseret fase III forsøg (50-52) [1b], 2 fase II forsøg (53, 54) [2b] og 2 retrospektive analyser (55, 56) [2b] anbefales det at adjuverende kemoterapi ikke bør tilbydes patienter med uterint leiomyosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).

Adjuverende endokrin behandling:

Der findes på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkeligt med data til at anbefale brugen af adjuverende endokrin behandling til uterint LMS.

Adjuverende stråleterapi:

Litteratur og evidensgennemgang

To internationale retningslinjer (45, 60) [B og 1a], 1 review (61) [2a], 1 randomiseret fase III forsøg (62) [2b] og 8 retrospektive analyser (63-70) [2c-2b] (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefaling:

Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med stadie I-II uterint LMS efter komplet resektion. Evidensen er sparsom og baseret på et randomiseret fase III forsøg.

Et randomiseret fase III forsøg (n= 224 stadie I-III uterine sarkomer, heraf 99 med uterint LMS, 92 med karcinosarkomer og 30 med endometriestroma sarkom) viste, at adjuverende stråleterapi mod pelvis for den samlede patientpopulation resulterede i en forbedret lokal kontrol. Resultaterne var dog påvirket af, at der kun blev rekrutteret 224 patienter på 13 år, og omfattede flere forskellige histologiske subtyper. Patienterne blev randomiseret til enten observation versus stråleterapi mod pelvis, 51 Gy i 28 fraktioner over 5 uger. Resultaterne viste en signifikant reduktion i lokalt recidiv ($p= 0.004$) i stråleterapi armen, men ingen signifikant effekt på OS eller PFS. I subgruppen med uterint LMS (n= 99) blev der ikke fundet nogen effekt på hverken frekvensen af lokalt recidiv (20% med stråleterapi versus 24% uden stråleterapi) eller OS (62) [2b].

Adjuverende stråleterapi kan dog overvejes i udvalgte tilfælde. Evidensen er sparsom og baseret på to internationale retningslinjer, 1 review og 8 retrospektive analyser. Der er inkluderet både patienter med uterint LMS, endometriestroma sarkom og adenosarkom (stadie I-IVA) og påvist en tendens til en forbedret lokal kontrol efter adjuverende stråleterapi, men ingen klar effekt på OS.

(45, 60, 61, 63-70) [B, 1a, 2c - 2b].

I reviewet var data baseret på 10 studier heraf 1 randomiseret forsøg og 9 retrospektive analyser. Data var begrænset af det store antal af ikke randomiserede studier samt manglende stratificering af lokalt recidiv i henhold til stadie, malignitetsgrad og alder (61) [2a].

En retrospektiv analyse, (n= 3650 med uterine sarkomer, heraf 1877 med karcinosarkom, 920 med uterint LMS, 130 med adenosarkom, 544 med endometriestroma sarkom og 179 klassificeret som andre med kirurgi plus/minus adjuverende stråleterapi viste en 5-årig lokal recidivfri overlevelse på 87% for den samlede patientpopulation med ikke metastatisk sygdom, som modtog radikal kirurgi (n= 2206). Adjuverende stråleterapi var associeret med en forbedret lokal kontrol versus kirurgi alene ($p < 0.001$), men ikke signifikant associeret med OS (67) [2c].

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier: 2 internationale retningslinjer (45, 60) [B og 1a], 1 review (61) [2a], 1 randomiseret fase III forsøg (62) [1b] og 8 retrospektive analyser (63-70) [2c-2b] anbefales det, at adjuverende stråleterapi ikke bør tilbydes patienter med stadie I-II uterint leiomyosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).

Behandling af avanceret/metastatisk sygdom:

Litteratur og evidensgennemgang

Fire reviews/metaanalyser (71-74) [2a], 8 randomiserede fase III forsøg (75-82) [1b,2b], 16 fase II forsøg (83-99) [2b] og 2 retrospektive analyser (100, 101) [2b] (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefaling:

Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint LMS skal første-linje behandling bestå af doxorubicin baseret behandling og anden-linje behandling bør bestå af trabectedin. Der findes ikke tilstrækkeligt med data til at anbefale rækkefølgen af de videre linjer behandlinger. Evidensen er baseret på fire reviews/metaanalyser, 8 randomiserede fase III forsøg, 16 fase II forsøg og to retrospektive analyser.

Kemoterapi (enkeltstofs behandling):

Doxorubicin er den mest aktive behandling hos patienter med avanceret/metastatisk uterint LMS. Derudover findes der flere enkeltstofs behandlinger med moderat til lav effekt. Hver enkelt behandling er nedenstående beskrevet i detaljer.

Doxorubicin:

Et randomiseret fase III forsøg (n=146 med uterine sarkomer, heraf 72 med uterint LMS) viste en objektiv respons rate (RR) på cirka 25% med doxorubicin alene og 30% for doxorubicin plus dacarbazin hos patienter med uterint LMS. (79) [1b].

Trabectedin:

Et randomiseret fase II forsøg med trabectedin (n= 270 med bløddelssarkom, heraf 138 med leiomyosarkom) viste aktivitet både hos patienter med lipo- og leiomyosarkom. Median PFS var 3.3 måneder versus 2.3 måneder (Hazard ratio (HR): 0.755; 95% CI= 0.574 - 0.992; $p= 0.0418$). Median OS var 13.9 måneder versus 11.8 måneder (HR: 0.843; 95% CI= 0.653 - 1.090; $p= 0.1920$) (84) [2b].

Et randomiseret fase III forsøg med trabectedin versus dacarbazin viste i en subgruppe analyse for patienter over 65 år (n= 131 med leiomyosarkom, heraf 35 med uterint LMS) en signifikant forbedret PFS på 4.9 versus 1.5 måneder (HR: 0.40; $p= 0.0002$) men ikke en signifikant forbedret OS på 15.1 versus 8.0 måneder (HR: 0.72; $p= 0.18$) (78) [2b].

Et andet randomiseret fase II forsøg med trabectedin versus gemcitabin og docetaxel (n= 168 med recidiverende/metastatisk uterint LMS) viste en PFS ved 6 måneder på 35.2% (95% CI= 26.2 - 45) (86) [2b].

Eribulin:

Et randomiseret fase III forsøg med eribulin versus dacarbazin hos patienter med avanceret lipo- og leiomyosarkom undersøgt viste isubgruppe analysen (n= 309 patienter med leiomyosarkom, heraf 131 med uterint LMS) en median OS på 12.7 måneder for eribulin versus 13.0 måneder for dacarbazin (HR: 0.93; 95% CI= 0.71 – 1.20; $p= 0.57$). Median PFS var 2.2 måneder versus 2.6 måneder (HR: 1.07; 95% CI= 0.84 – 1.38; $p= 0.58$). Eribulin var sammenlignelig med dacarbazin. (75) [2b].

Pazopanib:

Et randomiseret fase III med pazopanib versus placebo (n= 372 med bløddelssarkom, heraf 117 med leiomyosarkom) viste en signifikant øget PFS, både i den samlede patientpopulation og i subgruppen af patienter med leiomyosarkom. Median PFS var 4.6 måneder (95% CI= 3.7 - 4.8) for pazopanib versus 1.6 måneder (95% CI= 0.9 - 1.8) for placebo, (HR: 0.31; 95% CI= 0.24 - 0.40; $p< 0.0001$). OS var 12.5 måneder (95% CI= 10.6 -14.8) for pazopanib versus 10.7 måneder (95% CI= 8.7 - 12.8) for placebo (HR: 0.86; 95% CI= 0.67 - 1.11; $p= 0.25$) (82) [1b].

Ifosfamid:

Et fase II forsøg med ifosfamid (n = 35) viste en lav respons rate på cirka 17% hos patienter med uterint LMS (97) [2b].

En retrospektiv analyse (n= 1997 heraf 562 med leiomyosarkom) viste en tendens til en lavere respons rate ved ifosfamid baseret behandling hos patienter med leiomyosarkom ($p= 0.0589$). Brugen af ifosfamid anbefales ikke til leiomyosarkom. Dette er ligeledes bekræftet i andre retrospektive analyser (101) [2b] (100) [2b].

Gemcitabin:

Et fase II forsøg (n= 44 med uterint LMS) med gemcitabin viste en objektiv respons rate på 20.5% (1 (2.3%) med komplet respons (CR) og 8 (18.2%) med partiel respons (PR) (91) [2b].

Paclitaxel, etoposid, topotecan og paclitaxel:

Etoposid, topotecan og paclitaxel er alle mindre effektive som monoterapi med lave objektive respons rater på under 10% (98) [2b], (96) [2b], (94) [2b], (87) [2b].

Kombinations-kemoterapi:

Kombinations-kemoterapi kan have højere responsrater sammenlignet med enkeltstofs behandling, men toksiciteten er generelt også højere (90) [2b], (100) [2b], (71) [2a]. Hver enkelt kombinations behandling er nedenstående beskrevet i detaljer.

Doxorubin plus olaratumab:

Et randomiseret fase III forsøg (n= 509 med avanceret bløddelssarkom, heraf 234 med leiomyosarkom) viste, ingen signifikant forskel i OS ved doxorubicin plus olaratumab versus doxorubicin plus placebo. Median OS hos subgruppen af patienter med leiomyosarkom var på 21.6 måneder for doxorubicin plus olaratumab versus 21.9 måneder for doxorubicin plus placebo (HR: 0.95; 95% CI= 0,69 - 1,31; $p= 0.76$) (81) [1b]. Olaratumab blev derfor taget af markedet i 2019.

Doxorubicin plus dacarbazin:

En retrospektiv multicenter analyse (n= 303 med leiomyosarkom heraf 90 med uterint LMS) viste en samlet respons rate på 30.9% for doxorubicin plus dacarbazin, 19.5% for doxorubicin plus ifosfamid og 25.6% for doxorubicin (100) [2b]. PFS var signifikant længere for doxorubicin plus dacarbazin versus doxorubicin (HR: 0.72; 95% C = 0.52 -0.99). Doxorubicin plus dacarbazine var associeret med længere OS (median, 36.8 måneder; 95% CI= 27.9 -47.2 måneder) versus doxorubicin plus ifosfamid (median, 21.9 måneder; 95% CI= 16.7 - 33.4 måneder; HR: 0.65; 95% CI= 0.40 - 1.06) og doxorubicin (median, 30.3 måneder; 95% CI= 21.0 - 36.3 måneder; HR: 0.66; 95% CI= 0.43 - 0.99).

To randomiserede fase III forsøg viste også, at kombinationen doxorubicin og dacarbazin versus doxorubicin havde en signifikant højere responsrate hos patienter med leiomyosarkom, men ingen forbedret OS.

Det anbefales derfor, at patienter med lokal avanceret/metastatisk uterint LMS (hvor en tumorreduktion potentielt vil kunne muliggøre en kirurgisk intervention) kan være kandidater til neoadjuverende kombinations behandling med doxorubicin og dacarbazin (79) [1b], (76) [1b].

Gemcitabin plus docetaxel:

Et randomiseret fase II forsøg (n= 122 med bløddelssarkom, heraf 27 med leiomyosarkom) med gemcitabin plus docetaxel versus gemcitabin viste en forbedret OS med kombinationsbehandlingen. Median PFS var 6.2 måneder for gemcitabin plus docetaxel versus 3.0 måneder for gemcitabin. Median OS var 17.9 måneder for gemcitabin plus docetaxel versus 11.5 måneder for gemcitabin (93) [2b].

Et andet randomiseret fase II forsøg (n= 90 med leiomyosarkom, heraf 46 med uterint LMS) kunne imidlertid ikke bekræfte resultaterne af ovenstående fase II forsøg. Objektiv respons rate hos patienter med uterint LMS var 19% for gemcitabin versus 24% for gemcitabin plus docetaxel. Median PFS var 5.5 måneder for gemcitabin versus 4.7 måneder for gemcitabin plus docetaxel. (95) [2b].

Et randomiseret fase III forsøg (n= 257 med bløddelssarkomer, heraf 71 med uterint LMS) viste dog ingen gavnlige effekt af gemcitabin plus docetaxel versus doxorubicin til hverken den samlede patientpopulation af bløddelssarkomer eller undergruppen med uterint LMS. For den samlede patientpopulation var median PFS 23.3 uger (95% CI= 19.6 - 30.4) for gemcitabin og docetaxel versus 23.7 uger (95% CI= 18.1 - 20.0) for doxorubicin, (HR: 1.28; 95% CI= 0.99 - 1.65; $p= 0.06$) (80) [1b].

Data viser derfor, at gemcitabin plus docetaxel er sammenlignelig med doxorubicin.

Et sidste randomiseret fase III forsøg (n=107 med uterint LMS) viste ingen gavnlige effekt af bevacizumab tilføjet til gemcitabin plus docetaxel. Median PFS for gemcitabin plus docetaxel plus bevacizumab var 4.2 måneder versus 6.2 måneder for gemcitabin plus docetaxel plus placebo (HR: 1.12; $p= 0.58$). Median OS var 23.3 måneder versus 26.9 måneder, (HR: 1.07; $p= 0.81$) (77) [1b].

Gemcitabin plus dacarbazin:

Data fra både et fase I forsøg og et randomiseret fase II forsøg (n= 8) med kombinationen af gemcitabin plus dacarbazine viste en klinisk effekt hos 57% af patienterne med leiomyosarkom (92) [2b].

Et andet randomiseret fase II forsøg (n= 113 med bløddelssarkom, heraf 32 med leiomyosarkom) med gemcitabin plus dacarbazin versus dacarbazin viste, at leiomyosarkom var en positiv prognostisk faktor for forlænget PFS og OS. For den samlede patientpopulation var median PFS 4.2 måneder for gemcitabin plus dacarbazin versus 2 måneder for dacarbazin, (HR: 0.58; 95% CI= 0.39 - 0.86; $p= 0.005$). Median OS var 16.8 måneder versus 8.2 måneder (HR: 0.56; 95% CI= 0.36 - 0.90; $p= 0.014$). Objektiv respons var hyppigere hos leiomyosarkom, men ikke statistisk signifikant ($p= 0.67$) (88) [2b].

Hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC):

Cytoreduktiv kirurgi og HIPEC er forsøgt i behandlingen af peritoneale metastaser fra uterine sarkomer. Et review (n= 75, heraf 68 med uterint LMS) viste en median overlevelse på 29,5 - 37 måneder (73) [2a]. Et af studierne (n= 13) viste, at cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIPEC var associeret med en højere 3-årig PFS rate versus cytoreduktiv kirurgi alene, men ikke statistisk signifikant. Cisplatin blev hyppigst brugt (73.3%). Data fra review var baseret på 10 retrospektive analyser, hvoraf 8 var case serier.

Den gavnlige effekt af HIPEC til uterint LMS er på nuværende tidspunkt derfor stadig uafklaret og anbefales ikke (85) [2b].

Immunterapi:

Immunterapi med PD-L1-hæmning er ineffektiv for uterint LMS. Nivolumab som monoterapi viste ingen aktivitet i et fase II forsøg (83) [2b].

Et fase II forsøg med pembrolizumab plus axitinib viste, at i alle fire tilfælde med uterint LMS var der progression (99) [2b].

Et review/metaanalyse (n= 1012 med bløddelssarkomer) med immun-checkpoint hæmmer viste begrænset aktivitet for uterint LMS. Samlet respons rate (ORR) var 0.06 (95% CI= 0.02 - 0.18). Data var baseret på 27 enten fase I eller II forsøg hvoraf 3 var randomiseret (74) [1a].

Den gavnlige effekt af immunterapi til uterint LMS er på nuværende tidspunkt derfor stadig uafklaret og anbefales ikke.

Endokrin behandling:

Der findes på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkeligt med data til at anbefale brugen af endokrin behandling til avanceret/metastatisk uterint LMS. Det kan dog overvejes hos patienter med indolent/langsomt voksende østrogenreceptor (ER) og progesteron receptor (PR) positiv sygdom, hvor der ikke kan tilbydes yderligere kemoterapi.

Et fase II forsøg (n= 27 med inoperabel/avanceret hormon receptor positiv uterint LMS) med 2,5 mg letrozol dagligt viste en 12-ugers PFS-rate på 50% (90% CI= 29% - 64%). Bedste respons var stabil sygdom hos 14 (90% CI= 36% - 71%). Studiet lukkede dog før tid pga. manglende rekruttering (89) [2b].

Afslutningsvis vurderes det, at den systemiske behandling af uterint LMS fortsat er et område med et væld af ubesvarede spørgsmål.

Doxorubicin baseret behandling skal være første-linje behandling til patienter med avanceret/metastatisk uterint LMS. Patienter, hvor en tumorreduktion potentielt vil kunne muliggøre en kirurgisk intervention, kan være kandidater til neoadjuverende kombinations behandling med doxorubicin og dacarbazin.

Gemcitabin plus docetaxel er sammenlignelig med doxorubicin.

Trabectedin bør være anden-linje behandling. Ved efterfølgende behandlinger kan forskellige behandlingsregimer anvendes (72) [2a].

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier: 4 reviews/metaanalyser (71-74) [2a], 8 randomiserede fase III forsøg (75-82) [1b], 16 fase II forsøg (83-99) [2b] og 2 retrospektive analyser (100, 101) [2b] anbefales det at hos patienter med avanceret/metastatisk uterint leiomyosarkom skal første-linje behandling bestå af Doxorubicin baseret behandling (A) evt. med dacarbazin som neoadjuverende kombinationsbehandling (B). Anden-linje behandling bør bestå af Trabectedin (B).

Lav-malign endometriestroma sarkom (LG-ESS):

Litteratur og evidensgennemgang

Tre internationale retningslinjer (45, 46, 116) [B], 2 reviews/metaanalyser (27, 102) [2a], 1 randomiseret fase III forsøg (62) [1b], 4 fase II forsøg (103-106) [2b], 7 retrospektive analyser (44, 67, 107-111) [2b] og 4 case serier (112-115) [4] (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefalinger:

Adjuverende endokrin behandling:

Adjuverende endokrin behandling bør ikke tilbydes patienter med LG-ESS efter komplet resektion (116) [B], men kan dog overvejes i udvalgte tilfælde. Evidensen er sparsom og baseret på en metaanalyse, en retrospektiv analyse og to internationale retningslinjer.

Der mangler dog fortsat prospektive undersøgelser til at understøtte brugen af dette. Data understøtter brugen af gestagen (medroxyprogesteronacetat eller megestrolacetat), eller aromatase hæmmere (letrozol, anastrozol, eller exemestan). Varigheden for brugen af adjuverende behandling er ikke undersøgt tilstrækkeligt.

En metanalyse (n= 2847 med LG-ESS) viste at endokrin behandling (gestagen, aromatase hæmmere eller gonadotropin releasing hormone (GnRH)) reducerede signifikant risikoen for recidiv hos patienter med LG-ESS versus gruppen uden adjuverende behandling ($p= 0.02$), men havde ikke nogen signifikant effekt på OS ($p= 0.38$). En subgruppe analyse viste, at for stadie I-II LG-ESS kunne endokrin behandling signifikant nedsætte risikoen for recidiv (RR = 0.57; 95% CI= 0.36 - 0.91; $p= 0.02$) men ikke OS (RR = 0.90; 95% CI= 0.25 - 3.21; $p= 0.87$). For stadie III-IV var effekten af endokrin behandling langt mindre på recidiv (RR = 0.79; 95% CI= 0.40 - 1.55; $p= 0.49$) og OS (RR = 0.57; 95% CI= 0.24 - 1.32; $p= 0.08$). Data var baseret på 10 retrospektive analyser med en NOS score på henholdsvis 7 - 9 point, hvilket blev vurderet til at være af høj kvalitet (102) [2a].

En retrospektiv analyse med (n= 31 med ESS) viste, at hos kvinder med stadie I og III-IV ESS, der modtog gestagen versus observation, fik henholdsvis 1/5 (20%) og 3/4 (75%) recidiv (forskelle= 55.0%, (95% CI= 6.8 - 81.2%)). Kaplan-Meier-kurverne viste sammenlignelige recidiv rater for stadie I ESS behandlet med kirurgi versus stadie III-IV ESS behandlet med kirurgi plus adjuverende endokrin behandling (44) [2b].

ESMOs retningslinje fra 2021 beskriver, at adjuverende endokrin behandling til LG-ESS ikke er standard behandling, men kan tilbydes, da data viser en sammenhæng mellem endokrin behandling samt recidiv (45) [B].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) retningslinjer anbefaler adjuverende hormonbehandling eller observation (komplet kirurgi) ved stadie I LG-ESS. Ved stadie II-IVA LG-ESS anbefales adjuverende hormonbehandling og plus/minus adjuverende stråleterapi (46) [B].

Adjuverende kemoterapi:

Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med LG-ESS. Evidensen er sparsom og baseret på en retrospektiv analyse.

En retrospektiv analyse af Berchuck et al. (n= 31 med endometristroma tumorer heraf 9 med ESS) viste, at 10/18 patienter (56%) behandlet med kirurgi alene, fik recidiv efter en median tid på 34 måneder, mens 4/7 patienter (57%) behandlet med kirurgi plus adjuverende kemoterapi og/eller adjuverende stråleterapi fik recidiv efter en median tid på 29 måneder (108) [2b].

Adjuverende stråleterapi:

Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med LG-ESS efter komplet resektion baseret på en retrospektiv analyse.

En retrospektiv analyse fra USA (n= 1010 med ESS) viste at adjuverende stråleterapi ikke havde en positiv effekt på OS. Den 5-årige OS overlevelse hos de patienter, der modtog kirurgi plus adjuverende stråleterapi var 72.2% versus 83.2% for kirurgi alene (107) [2b].

Adjuverende stråleterapi kan dog overvejes i udvalgte tilfælde baseret på en retrospektiv analyse samt en international retningslinje.

En retrospektiv analyse fra USA (n= 3650 med uterine sarkomer, heraf 361 med ESS) viste, at adjuverende stråleterapi mod pelvis plus/minus brachyterapi, for subgruppen med ESS, havde en signifikant positiv effekt på den 5-årige loco-regionale recidiv-fri overlevelse, som var 97% versus 93% i observationsarmen. Den 8-årige loco-regionale recidiv-fri overlevelse var 97% versus 87% i observationsarmen; $p < 0.05$. (67) [2b].

Det eneste randomiserede prospektive fase III forsøg, som tidligere er beskrevet, der undersøgte brugen af stråleterapi mod pelvis hos patienter med uterine sarkomer (n= 224, heraf 30 med ESS), foretog ikke en separat overlevelsesanalyse for subgruppen med ESS, og antallet af patienter var for småt til at kunne vurdere en eventuel effekt (62) [2b].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) retningslinjer indenfor anbefaler ved stadie II-IVA LG-ESS adjuverende hormonbehandling og plus/minus adjuverende stråleterapi. Ved stadie IVB LG-ESS anbefales hormonbehandling og plus/minus pallierende stråleterapi (46) [B].

Behandling avanceret/metastatisk sygdom:Endokrin behandling:

Hos patienter med LG-ESS bør første-linje behandling bestå af enten en aromatase hæmmer eller gestagener. På grund af den høje ekspresion af østrogen- og progesteronreceptorer bruges enten aromatase hæmmere,

gestagen eller GNRH analoger. Evidensen er sparsom og baseret på to retrospektive analyser og 4 case serier, case serier defineret i vores retningslinje som $n \leq 20$ patienter.

En retrospektiv analyse af Cheng et al. ($n = 74$ med LG-ESS) viste, at patienter der modtog endokrin behandling (størstedelen fik megestrolacetat) havde en samlet respons rate på 27%, og yderligere 53% havde stabil sygdom. Median tid til progression var på 24 måneder (109) [2b].

En case serie af Dahhan et al. ($n = 11$ med recidiverende eller inoperabel LG-ESS) viste et objektive respons hos ni (82%) patienter, der fik medroxyprogesteronacetat 200 mg dagligt eller megestrolacetat 160 mg dagligt). Median varighed var 48+ måneder (113) [4].

En anden case serie af Pink et al. ($n = 10$ med recidiverende LG-ESS) viste respons hos 2/3 patienter, der fik medroxyprogesteronacetat som første-linje behandling (1 CR; 50+ måneder, 1 PR; 9 måneder) samt 4/5 patienter, der fik letrozol som første-linje behandling (3 PR; 3+, 9+ and 10+ måneder) (114) [4].

En case serie af Chu et al. ($n = 8$ med recidiverende LG-ESS) viste en responsrate på 88% på gestagen behandling (medroxyprogesteronacetat og megestrolacetat). 7/8 patienter (88%) havde enten stabil sygdom (3/8, 38%) eller CR (4/8, 50%) (112) [4].

Data viser også at aromatase hæmmere (letrozol 2.5 mg dagligt, anastrozol 1 mg dagligt eller exemestan 25 mg dagligt) kan have en gavnlig effekt.

En case serie af Yamaguchi et al ($n = 5$ med avanceret/inoperabel LG-ESS) viste CR hos 2 patienter, PR hos 1 patient og stabil sygdom hos 2 patienter. Alle fik letrozol (115) [4].

En retrospektiv analyse ($n = 30$ med LG-ESS) viste en respons rate på 77.4% (CR: 25.8% og PR: 51.6%) med aromatase hæmmere. Sygdomskontrolraten var 90.3%. Respons raten for første-linje behandling svarede til den ved anden-linje behandling eller højere (84.6 % versus 72.2%; $p = 0.453$) (110) [2b].

Et fase II forsøg med mifepriston (syntetisk antiprogesteron) ($n = 12$, heraf 2 med LG-ESS) var imidlertid nedslående og viste stabil sygdom hos 25% (3/12) og en median tid til progression på 48 dage. Ingen CR eller PR blev observeret (104) [2b].

Data fra en retrospektiv analyse samt review viser at tamoxifen er kontraindiceret til behandling af LG-ESS. Enhver igangværende behandling med tamoxifen skal derfor straks afbrydes, da risikoen for recidiv eller forværring af sygdommen kan forøges. Hvis brugen af tamoxifen er iværksat på grund af brystkræft, skal behandlingen skiftes til en aromatase hæmmer. Reviewet af Nasioudis et al. var baseret på 10 studier (111) [2b] (27) [2a].

Kemoterapi:

Når sygdommen er blevet resistent over for endokrin behandling, kan kemoterapi være en mulighed. Evidensen er sparsom (45) [B]. og baseret på en international retningslinje og tre fase II forsøg, hvor der i det fleste tilfælde også blev inkluderet andre uterine sarkomer.

Et fase II forsøg (n= 41 med uterine sarkomer og karcinosarkomer, heraf 6 med ESS) med liposomal doxorubicin og carboplatin, viste PR hos en patient med LG-ESS samt stabil sygdom og progression hos 2 patienter med høj-malign ESS. Den samlede respons rate for hele populationen var 33.3%. Den 12-måneders PFS og OS var henholdsvis 32.5% og 77.0% (103) [2b].

Et andet fase II forsøg (n= 116 med maligne gynækologiske tumorer, heraf 11 med uterine sarkomer, hvoraf to var ESS) med liposomal doxorubicin og carboplatin viste et CR hos en patient med ESS. Samlet respons rate for de uterine sarkomer var 33% (106) [2b].

Et tredje fase II forsøg (n= 21 med recidiverende/metastatisk ESS) med ifosfamid viste en samlet respons rate på 33%, hvoraf tre patienter (14%) havde CR og fire (19%) PR (105) [2b].

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier: 3 internationale retningslinjer (45, 46, 116) [B], 2 reviews/metaanalyser (27, 102) [2a], 1 randomiseret fase III forsøg (62) [1b], 4 fase II forsøg (103-106) [2b], 7 retrospektive analyser (44, 67, 107-111) [2b] og 4 case serier (112-115) anbefales det at:

1. Adjuverende endokrin behandling ikke bør tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde. (B).
2. Adjuverende kemoterapi ikke bør tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (C).
3. Adjuverende stråleterapi ikke bør tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde. (B).
4. Hos patienter med avanceret/metastatisk lav-malign endometriestroma sarkom bør første-linje behandling bestå af behandling med enten en aromatase hæmmer eller gestagener (B).
5. Tamoxifen er kontraindiceret hos patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (B).

Høj-malign endometriestroma sarkom (HG-ESS) og udifferentieret uterint sarkom (UUS):

Litteratur og evidensgennemgang

Tre internationale retningslinjer (45, 46, 116) [B] og 6 retrospektive analyser (107, 117-120) [2b]. (Se bilag 2 Evidenstabel. Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefaling:

Den onkologiske behandling for HG-ESS og UUS er samlet under et.

Adjuverende endokrin behandling:

Der findes på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkeligt med data til at anbefale brugen af adjuverende endokrin behandling til HG-ESS og UUS.

Adjuverende kemoterapi:

Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med HG-ESS og UUS efter komplet resektion. Evidensen er sparsom og baseret på to internationale retningslinjer (45, 116) [B].

Adjuverende kemoterapi kan dog overvejes i udvalgte tilfælde. Evidensen er sparsom og baseret på en retrospektiv analyse og en international retningslinje.

En retrospektiv analyse (n= 39 med HG-ESS eller UUS) fra den franske sarkomgruppe viste en betydelig overlevelsesgevinst ved adjuverende kemoterapi. Kemoterapi, FIGO stadie I-II og Eastern Cooperative Oncology Group-performance status 0 korrelerede alle tre med forbedret OS ($p= 0.034$, $p= 0.002$ og $p= 0.006$) (118) [2b].

National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) retningslinjer anbefaler ved stadie I HG-ESS og UUS: observation eller overvejelse af adjuverende kemoterapi. Ved stadie II og III HG-ESS og UUS anbefales overvejelse af adjuverende kemoterapi og/eller adjuverende stråleterapi. Ved stadie IVA HG-ESS og UUS anbefales adjuverende kemoterapi og/eller stråleterapi. (46) [B].

Adjuverende stråleterapi:

Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med HG-ESS og UUS efter komplet resektion. Evidensen er sparsom og baseret på en retrospektiv analyse.

En omfattende retrospektiv analyse (n= 1010 med ESS) ingen overlevelsesgevinst ved brugen af adjuverende stråleterapi. Den 5-årige OS og årsags-specifikke overlevelse for kirurgi plus adjuverende stråleterapi var 72.2% og 80.1% versus 83.2% og 90.7% for kirurgi alene. Der fandtes ingen sammenhæng mellem adjuverende stråleterapi og forbedret OS med hensyn til stadie eller lav og høj-maligne tumorer (107) [2b].

Adjuverende stråleterapi kan dog overvejes i udvalgte tilfælde. Evidensen er sparsom og baseret på to retrospektive analyser.

En retrospektiv analyse (n= 39 med HG-ESS eller UUS) fra den franske sarkomgruppe viste en betydelig overlevelsesgevinst ved brug af adjuverende stråleterapi. Den multivariable analyse viste at adjuverende stråleterapi var en uafhængig prognostisk faktor for OS ($p= 0.012$) og sygdomsfri overlevelse ($p= 0.036$) (118) [2b].

I en anden retrospektiv analyse (n= 59 med endometriale stromale tumorer, hvoraf 29 havde HG-ESS, 26 havde LG-ESS og hos 4 var det ukendt) havde 58% stadie I eller II, 86% modtog adjuverende stråleterapi mod pelvis (median dosis for den samlede patientpopulation: 48 Gy) og 51% modtog brachyterapi. Den 5-årige OS

hos HG-ESS var 64.8% og sygdomsfri overlevelse var 43.4%. Den multivariate analyse viste, at i den samlede patientpopulation var adjuverende stråleterapi mod pelvis forbundet med en signifikant forbedret OS ($p=0.007$) samt sygdomsfri overlevelse ($p=0.013$) (120) [2b].

Behandling avanceret/metastatisk sygdom:

Hos patienter med avanceret/metastatisk HG-ESS og UUS bør behandlingen være på lige fod med andre høj-maligne bløddelssarkomer. Evidensen er sparsom og baseret på en international retningslinje og to retrospektive analyser (116) [B] (119) [2b].

En retrospektiv analyse ($n=21$ med HGUS) hvor 13 patienter modtog behandling med enten doxorubicin baseret behandling eller gemcitabin og docetaxel, viste en PFS på 7.3 måneder og en OS på 11.8 måneder.

Ref. Tanner EJ, Garg K, Leitao Jr MM, Soslow RA, Hensley ML. Highgrade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and sur-vival outcomes. Gynecol Oncol. 2012;127(1):27–31. doi:10.1016/j.ygyno.2012.06.030. (2b)

Data tyder på, at nogle af recidiverne er histologisk heterogene (andel af både lav-maligne og høj-maligne tumorer). Endokrin behandling virker kun på den lav-maligne del af tumoren (hvis den er hormon receptor positiv), hvorimod prognosen bestemmes af den høj-maligne andel. I modsætning til LG-ESS bør endokrin behandling derfor ikke tilbydes HG-ESS (117) [2b].

I analog med LG-ESS er Tamoxifen til HG-ESS og UUS også kontraindiceret.

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier: 3 internationale retningslinjer (45, 46, 116) [B] og 6 retrospektive analyser (107, 117-120) [2b] anbefales det at:

1. Adjuverende kemoterapi ikke bør tilbydes patienter med høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
2. Adjuverende stråleterapi ikke bør tilbydes patienter med høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
3. Hos patienter med avanceret/metastatisk høj-malign endometriestroma sarkom eller udifferentieret uterint sarkom bør behandlingen være på lige fod med andre høj-maligne bløddelssarkomer (B). Der henvises til Dansk Sarkom Gruppens retningslinjer for bløddelssarkomer.

Uterint adenosarkom:

Litteratur og evidensgennemgang

En international retningslinje (116) [B], 1 review (121) [2a] og 3 retrospektive analyser (122-124) [2b,2b,2c]. (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefaling:

Adjuverende kemoterapi eller stråleterapi:

Adjuverende kemoterapi eller strålebehandling bør ikke tilbydes patienter med uterint adenosarkom efter komplet resektion. Evidensen er sparsom og baseret på en retrospektiv analyse.

En retrospektiv analyse (n= 1.884 med uterint adenosarkom) fra den Nationale Cancer Database viste, at adjuverende kemoterapi havde ikke effekt på OS, og adjuverende stråleterapi havde endda en negativ effekt på OS. Adjuverende stråleterapi blev givet til 18.2% (342/1884) og adjuverende kemoterapi til 8.7% (164/1884) (123) [2c].

Behandling avanceret/metastatisk sygdom:

Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint adenosarkom bør behandlingen være på lige fod med andre høj-maligne bløddelssarkomer. Ved positiv ekspression af hormonreceptor og indolent sygdom kan endokrin behandling overvejes. Evidensen er sparsom og baseret på en international retningslinje, et review og to retrospektive analyser. (116) [B] (121) [2a].

En retrospektiv analyse (n= 78 med recidiverende/metastatisk uterint adenosarkom) viste, at OS blev hverken påvirket af kemoterapi ($p= 0.58$), palliativ stråleterapi ($p= 0.58$) eller endokrin behandling ($p= 0.15$). Responsraten (CR + PR) var 31.2% for doxorubicin baseret behandling og 14.3% for gemcitabin og docetaxel. Median OS ved endokrin behandling var 34.7 måneder. (122) [2b].

En anden retrospektiv analyse (n= 31 med uterint adenosarkom) viste et respons på behandling med kemoterapi eller endokrin behandling både hos patienter med og uden sarkomatøs overvækst, men ingen optimal behandlingsstrategi kunne identificeres for nogle af grupperne (124) [2b].

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier: 1 international retningslinje (116) [B], 1 review (121) [2a] og 3 retrospektive analyser (122-124) [2b,2b,2c] anbefales det at:

1. Adjuverende kemoterapi ikke bør tilbydes patienter med uterint adenosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved stadium III-IV) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
2. Adjuverende strålebehandling ikke bør tilbydes patienter med uterint adenosarkom efter komplet resektion (R0 kirurgi). Afhængigt af andre risikofaktorer (som f.eks. ved inkomplet resektion (R1/R2 kirurgi)) kan det overvejes i udvalgte tilfælde (B).
3. Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint adenosarkom bør behandlingen være på lige fod med andre høj-maligne bløddelssarkomer. Ved positiv ekspression af hormonreceptor og indolent sygdom kan

endokrin behandling overvejes (B). Der henvises til Dansk Sarkom Gruppens (DSG) retningslinjer for bløddelssarkomer.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingerne er ikke præferencefølsomme. Hvis patienten oplever bivirkninger under den ordinerede behandling, gives understøttende behandling. Såfremt patienten (eller lægen) vurderer at bivirkningerne er alvorlige kan man i samråd vælge at dosisreducere eller ophøre med behandlingen.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

Opfølgning

- 27. Patienter med højmaligt sarkom bør kontrolleres klinisk og med CT-skanning af thorax og abdomen hver 3.-4. måned de første 2-3 år, halv årligt i 5 år og derefter evt. årligt (D)**
- 28. Patienter med lavmaligt sarkom bør kontrolleres klinisk og med CT-skanning af thorax og abdomen hver 4.-6. måned i 5 år og herefter årligt i 10 år eller mere. (D)**
- 29. Alle patienter behandlet for sarkom skal diskuteres på MDT på sarkomcenter mhp indplacering i kontrolgruppe for høj vs lav malign opfølgning og kontrolleres på et af de to sarkomcentre. (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Sarkomer primært metastaserer hæmatogent, og kirurgisk fjernelse af lungemetastaser har et kurativt potentiale. Patienter med sarkomer bør derfor følges med CT skanning af thorax og abdomen iht generel opfølgning i Dansk Sarkom Gruppe (DSG). Sundhedsstyrelsen (125) [5] og ESMO guidelines (45) [5] anbefaler skanning hver 3.-4. måned de første 3 år og derefter halvårligt i 5 år for de højmaligne sarkomer, og klinisk og billeddiagnostisk kontrol hver 4-6 måned for de lavmaligne. Patienter som klinisk er recidivfrie kontrolleres på sarkomcenterets gynækologiske afdeling mens patienter med ikke-operabelt recidiv behandles på onkologisk afdeling på et af de to sarkomcentre, og behandling af recidiver besluttet på centrene efter multidisciplinær konference. Kontrollen på sarkomcentre bør fortsætte i mindst 5 år. FIGO anbefaler i tråd hermed men længere varende kontrol i relation til metastaseringspotentiale hver 4-6 måned for lokalrecidiv i 3-5 år og derefter årligt i 10 år eller mere idet det LG-ESS kan recidivere / metastasere efter mange år, og højmaligne sarkomer følges op hver 3-4 mdr. i de første 2-3 år, 2 gange årligt de næste 2-3 år og evt længere.

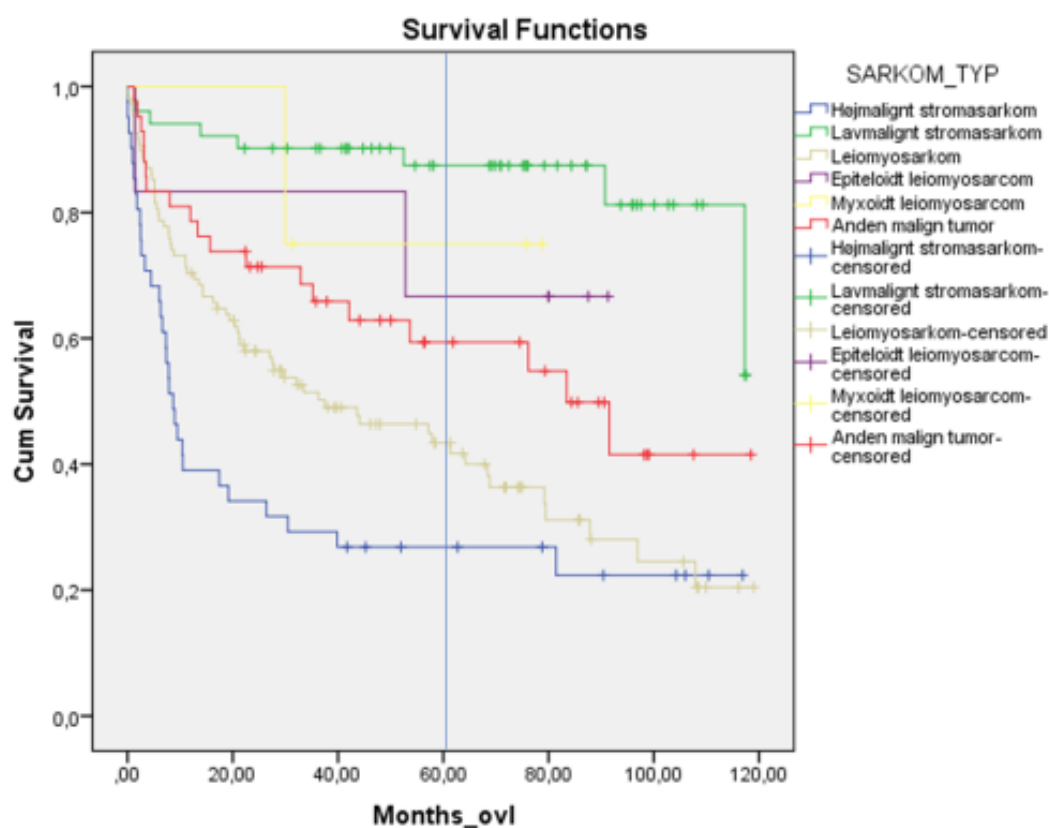
Ved recidiv, som ved de højmaligne tumorer næsten altid ses indenfor de 5 år, starter postoperativ kontrol forfra.

Behovet for kontrol af STUMP er uafklaret. En del af disse spredt sig og viser sig at være maligne, hvorfor bør disse tumorer kontrolleres som lavmaligne sarkomer. Hvor vidt denne kontrol skal være på sarkomcenter, er på nuværende uafklaret.

Overlevelse

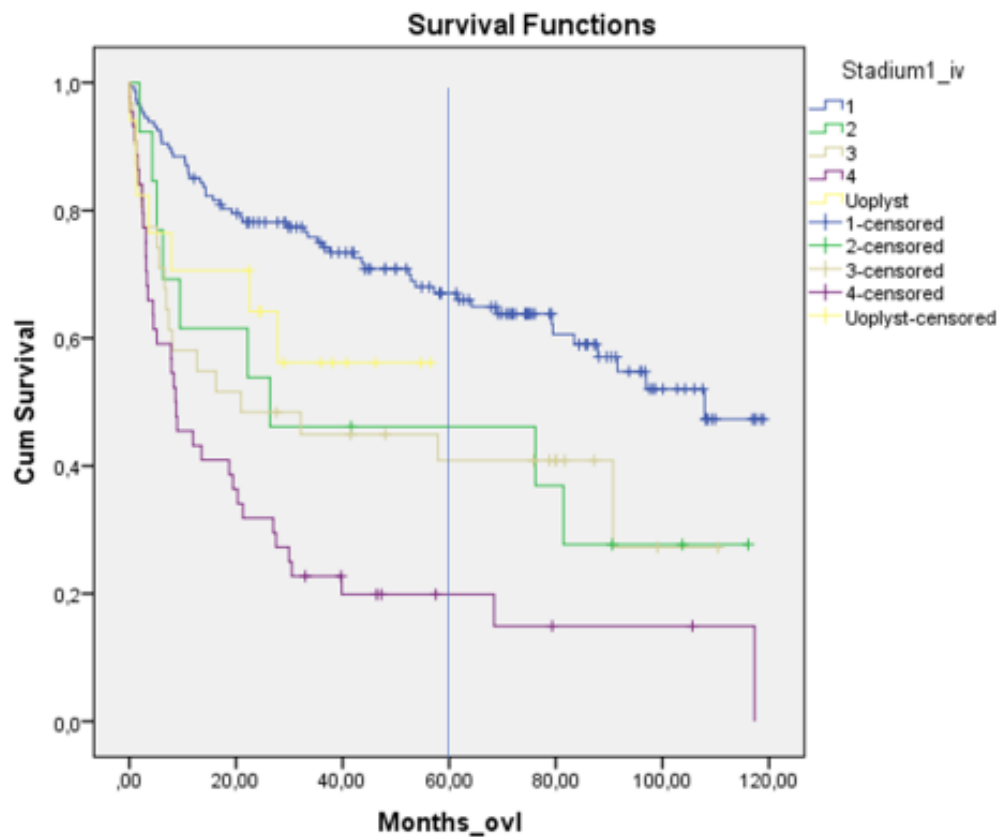
Overlevelse efter behandling for uterine sarkomer er stærkt afhængig af sarkomtype og operationens radikalitet ved første indgreb. Overlevelsesdata fra DGCD ses nedenfor. Overlevelsen ved det højmalignt stromasarkom /udifferentieret er dårlig, mens der er gode overlevelses chancer ved det lavmalignt, som dog kan recidivere også langt senere end efter 5 år.

DGC data overlevelse type-inddelt



For leiomyosarkomer er overlevelsen udover at være afhængig af kirurgi også meget afhængig af stadiet. DGCD-data for dette ses nedenfor.

DGC data overlevelse stadie-inddelt



Der hvor vi kan forbedre overlevelsen er derfor hvis vi kan diagnosticere leiomyosarkomer tidligere – dvs. under 5 cm. Det er imidlertid også disse, som formentlig på sigt vil kunne tilbydes minimal invasiv kirurgi.

I en metaanalyse af 60 studier fandt man at morcellering af sarkomer var en uafhængig negativ prognostisk faktor. Morcellering øgede total recidivraten (62% vs. 39%; OR: 3.16 (95% CI: 1.38, 7.26)) og intra-abdominal recidiv rate (39% vs. 9%; OR: 4.11 (95% CI: 1.92, 8.81)) så vel som dødelighed. (48% vs. 29%; OR: 2.42) (126).

4. Referencer

1. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol.* 2012;51(6):694-705.
2. FIGO. FIGO Cancer Report 2018. 2018.
3. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:51-8.
4. Keller J. Bilag til Kræftplan II. 2005.
5. Abeler VM, Roynø 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.
6. Wu TI, Yen TC, Lai CH. Clinical presentation and diagnosis of uterine sarcoma, including imaging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(6):681-9.
7. Liu FW, Galvan-Turner VB, Pfaendler KS, Longoria TC, Bristow RE. A critical assessment of morcellation and its impact on gynecologic surgery and the limitations of the existing literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):717-24.
8. Brohl AS, Li L, Andikyan V, Obican SG, Cioffi A, Hao K, et al. Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma. *Oncologist.* 2015;20(4):433-9.
9. Oduyebo T, Hinchcliff E, Meserve EE, Seidman MA, Quade BJ, Rauh-Hain JA, et al. Risk Factors for Occult Uterine Sarcoma Among Women Undergoing Minimally Invasive Gynecologic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(1):34-9.
10. DeMulder D, Ascher SM. Uterine Leiomyosarcoma: Can MRI Differentiate Leiomyosarcoma From Benign Leiomyoma Before Treatment? *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(6):1405-15.
11. Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, Hayes AJ, Thomas JM, Strauss DC. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):853-8.
12. Park JY, Park SK, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):255-9.
13. George S, Barysaukas 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.
14. Ulrich LG. Benign leiomyoma or malignant sarcoma: the difficult differential diagnosis. *Maturitas.* 2015;80(3):235-6.
15. Rodriguez AM, Zeybek B, Asoglu MR, Sak ME, Tan A, Borahay MA, et al. Incidence of occult leiomyosarcoma in presumed morcellation cases: a database study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:31-5.
16. Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, Crum CP, Nucci MR, Quade BJ. Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms. *PLoS One.* 2012;7(11):e50058.
17. Yang J, Yang J, Cao D, Pan L, Wu M, Xiang Y. Management of stage I occult uterine leiomyosarcoma: effects of morcellation, second-look surgery, and adjuvant treatments on survival. *Ann Transl Med.* 2022;10(2):127.
18. Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(6):751-60.
19. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5331-6.

20. Si M, Jia L, Song K, Zhang Q, Kong B. Role of Lymphadenectomy for Uterine Sarcoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(1):109-16.
21. 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.
22. Gadducci A. Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(6):783-95.
23. Signorelli M, Fruscio R, Dell'Anna T, Buda A, Giuliani D, Ceppi L, et al. Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma: an analysis of 19 cases and a literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(8):1363-6.
24. Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):676-83.
25. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, Ali-Fehmi R, Malone JM, Jr., Morris RT. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1102-8.
26. 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.
27. 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.
28. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):131-9.
29. DSG. DSG's retningslinjer 2017. 2017.
30. Thiel FC, Halmen S. Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma - a Review. *Oncol Res Treat*. 2018;41(11):687-92.
31. Giuntoli RL, 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):82-8.
32. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, Sonoda Y, Hummer A, Bhaskaran D, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2002;87(3):287-94.
33. Ashraf-Ganjoei T, Behtash N, Shariat M, Mosavi A. Low grade endometrial stromal sarcoma of uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases. *World J Surg Oncol*. 2006;4:50.
34. Berkowitz RS, Goldstein DP. Practical gynecologic oncology. In: ed. t, editor. Uterine cancer. In Berek JS & Hacker NE (eds.): Williams & Wilkins; 2005. p. 431–2.
35. Trans-Atlantic RPSWG. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3531-40.
36. Tropea S, Mocellin S, Damiani GB, Stramare R, Aliberti C, Del Fiore P, et al. Recurrent retroperitoneal sarcomas: Clinical outcomes of surgical treatment and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(5):1201-6.
37. van Dalen T, Hoekstra HJ, van Geel AN, van Coevorden F, Albus-Lutter C, Slootweg PJ, et al. Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of cure for selected patients. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(6):564-8.
38. Hyman DM, Grisham RN, Hensley ML. Management of advanced uterine leiomyosarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(4):422-7.
39. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtrey M, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1992;69(3):662-8.

40. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):37-49.
41. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer.* 1996;77(4):675-82.
42. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(17):2057-71.
43. Biglia N, Bounous VE, De Seta F, Lello S, Nappi RE, Paoletti AM. Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. *Ecancermedicalscience.* 2019;13:909.
44. 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.
45. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-65.
46. 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.
47. Bogani G, Fuca G, Maltese G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2016;143(2):443-7.
48. Chae SH, Shim SH, Chang M, Choi AY, Kang GG, Lee SJ, et al. Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3):638-50.
49. Rizzo A, Nannini M, Astolfi A, Indio V, De Iaco P, Perrone AM, et al. Impact of Chemotherapy in the Adjuvant Setting of Early Stage Uterine Leiomyosarcoma: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020;12(7).
50. Hensley ML, Enserro D, Hatcher H, Ottevanger PB, Krarup-Hansen A, Blay JY, et al. Adjuvant Gemcitabine Plus Docetaxel Followed by Doxorubicin Versus Observation for High-Grade Uterine Leiomyosarcoma: A Phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(33):Jco1800454.
51. Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1985;3(9):1240-5.
52. Pautier P, Floquet A, Gladiéff L, Bompas E, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol.* 2013;24(4):1099-104.
53. 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.
54. 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.
55. Ricci S, Giuntoli RL, 2nd, Eisenhauer E, Lopez MA, Krill L, Tanner EJ, 3rd, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):629-33.
56. Seagle BL, Sobecki-Rausch J, Strohl AE, Shilpi A, Grace A, Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):61-70.

57. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
58. Wright JD, Pawar N, Gonzalez JSR, Lewin SN, Burke WM, Simpson LL, et al. Scientific evidence underlying the American College of Obstetricians and Gynecologists' practice bulletins. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):505-12.
59. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
60. Group SS. Recommendations for Radiotherapy in Bone- and Soft Tissue Sarcoma. 2015.
61. Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(6):761-72.
62. 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). *Eur J Cancer*. 2008;44(6):808-18.
63. Ferrer F, Sabater S, Farrus B, Guedea F, Rovirosa A, Anglada L, et al. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Grup Oncologic Catala-Occita. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(1):47-52.
64. Livi L, Paiar F, Shah N, Blake P, Villanucci A, Amunni G, et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(5):1366-73.
65. Magnuson WJ, Petereit DG, Anderson BM, Geye HM, Bradley KA. Impact of adjuvant pelvic radiotherapy in stage I uterine sarcoma. *Anticancer Res*. 2015;35(1):365-70.
66. Malouf GG, Lhomme C, Duvillard P, Morice P, Haie-Meder C, Pautier P. Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;122(1):57-61.
67. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK, Wong JY. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):728-34.
68. Terek MC, Akman L, Hursitoglu BS, Sanli UA, Ozsaran Z, Tekindal MA, et al. The retrospective analysis of patients with uterine sarcomas: A single-center experience. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(1):309-13.
69. Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Potter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(3):739-48.
70. Yu T, Kim HJ, Wu HG, Ha SW, Song YS, Park NH, et al. Outcome analysis in patients with uterine sarcoma. *Radiat Oncol J*. 2015;33(1):29-35.
71. Gupta AA, Yao X, Verma S, Mackay H, Hopkins L, Sarcoma Disease Site G, et al. Systematic chemotherapy for inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(6):346-55.
72. Kyriazoglou A, Lontos M, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M. The systemic treatment of uterine leiomyosarcomas: A systematic review. No news is good news? *Medicine*. 2021;100(13):e25309.
73. Matsuzaki S, Matsuzaki S, Chang EJ, Yasukawa M, Roman LD, Matsuo K. Surgical and oncologic outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for uterine leiomyosarcoma: A systematic review of literature. *Gynecol Oncol*. 2021;161(1):70-7.
74. Saerens M, Brusselsaers N, Rottey S, Decruyenaere A, Creytens D, Lapeire L. Immune checkpoint inhibitors in treatment of soft-tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021;152:165-82.
75. Blay JY, Schoffski P, Bauer S, Krarup-Hansen A, Benson C, D'Adamo DR, et al. Eribulin versus dacarbazine in patients with leiomyosarcoma: subgroup analysis from a phase 3, open-label, randomised study. *Br J Cancer*. 2019;120(11):1026-32.

76. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, Enterline HT, Shiraki MJ, Creech RH, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1987;5(6):840-50.
77. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, Mannel RS, Behbakht K, Bakkum-Gamez JN, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1180-5.
78. Jones RL, Demetri GD, Schuetze SM, Milhem M, Elias A, Van Tine BA, et al. Efficacy and tolerability of trabectedin in elderly patients with sarcoma: subgroup analysis from a phase III, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1995-2002.
79. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer.* 1983;52(4):626-32.
80. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1397-410.
81. Tap WD, Wagner AJ, Schoffski P, Martin-Broto J, Krarup-Hansen A, Ganjoo KN, et al. Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(13):1266-76.
82. 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.* 2012;379(9829):1879-86.
83. Ben-Ami E, Barysaukas CM, Solomon S, Tahlil K, Malley R, Hohos M, et al. Immunotherapy with single agent nivolumab for advanced leiomyosarcoma of the uterus: Results of a phase 2 study. *Cancer.* 2017;123(17):3285-90.
84. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4188-96.
85. Diaz-Montes TP, El-Sharkawy F, Lynam S, Harper A, Sittig M, MacDonald R, et al. Efficacy of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Cytoreductive Surgery in the Treatment of Recurrent Uterine Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(6):1130-7.
86. Gadducci A, Grosso F, Scambia G, Raspagliesi F, Colombo N, Grignani G, et al. A phase II randomised (calibrated design) study on the activity of the single-agent trabectedin in metastatic or locally relapsed uterine leiomyosarcoma. *Br J Cancer.* 2018;119(5):565-71.
87. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, Morgan MA, Gynecologic Oncology Group S. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2003;89(1):48-51.
88. 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. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2528-33.
89. George S, Feng Y, Manola J, Nucci MR, Butrynski JE, Morgan JA, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer.* 2014;120(5):738-43.

90. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2824-31.
91. Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci JA, 3rd, Rose PG. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(2):644-7.
92. Losa R, Fra J, Lopez-Pousa A, Sierra M, Goitia A, Una E, et al. Phase II study with the combination of gemcitabine and DTIC in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59(2):251-9.
93. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2755-63.
94. Miller DS, Blessing JA, Kilgore LC, Mannel R, Van Le L. Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(4):355-7.
95. Pautier P, Floquet A, Penel N, Piperno-Neumann S, Isambert N, Rey A, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist*. 2012;17(9):1213-20.
96. Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 1998;70(2):267-71.
97. Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, McGehee R. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):556-9.
98. Thigpen T, Blessing JA, Yordan E, Valea F, Vaccarello L. Phase II trial of etoposide in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1996;63(1):120-2.
99. Wilky BA, Trucco MM, Subhawong TK, Florou V, Park W, Kwon D, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):837-48.
100. D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, Grignani G, Flippot R, Czarnecka AM, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer*. 2020;126(11):2637-47.
101. Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le Cesne A, et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer*. 2010;46(1):72-83.
102. Cui R, Cao G, Bai H, Zhang Z. The clinical benefits of hormonal treatment for LG-ESS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(5):1167-75.
103. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Baumann K, Hanker L, Kimmig R, et al. Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecologic Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors A Phase II Protocol of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Study Group (AGO-GYN 7). *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(9):1636-41.
104. Ramondetta LM, Johnson AJ, Sun CC, Atkinson N, Smith JA, Jung MS, et al. Phase 2 trial of mifepristone (RU-486) in advanced or recurrent endometrioid adenocarcinoma or low-grade endometrial stromal sarcoma. *Cancer*. 2009;115(9):1867-74.

105. Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5 Pt 1):747-50.
106. du Bois A, Pfisterer J, Burchardi N, Loibl S, Huober J, Wimberger P, et al. Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: a prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut). *Gynecol Oncol.* 2007;107(3):518-25.
107. 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.
108. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL, Jr. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol.* 1990;36(1):60-5.
109. 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.
110. Ryu H, Choi YS, Song IC, Yun HJ, Jo DY, Kim S, et al. Long-term treatment of residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma with aromatase inhibitors: A report of two cases and a review of the literature. *Oncol Lett.* 2015;10(5):3310-4.
111. 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. *Clin Sarcoma Res.* 2015;5:8.
112. Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz PE. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol.* 2003;90(1):170-6.
113. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(1):80-4.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Baniak N, Adams S, Lee CH, Chibbar R, Kanthan R. Extrapelvic Metastases in Endometrial Stromal Sarcomas: A Clinicopathological Review With Immunohistochemical and Molecular Characterization. *Int J Surg Pathol.* 2019;27(2):208-15.
118. 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.
119. Philip CA, Pautier P, Duffaud F, Ray-Coquard I. High-grade undifferentiated sarcomas of the uterus: diagnosis, outcomes, and new treatment approaches. *Curr Oncol Rep.* 2014;16(10):405.
120. Schick U, Bolukbasi Y, Thariat J, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, Igdem S, et al. Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):e757-63.
121. Nathenson MJ, Ravi V, Fleming N, Wang WL, Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(11):68.

122. Nathenson MJ, Conley AP, Lin H, Fleming N, Ravi V. Treatment of Recurrent or Metastatic Uterine Adenosarcoma. *Sarcoma*. 2017;2017:4680273.
123. Seagle BL, Kanis M, Strohl AE, Shahabi S. Survival of women with Mullerian adenosarcoma: A National Cancer Data Base study. *Gynecol Oncol*. 2016;143(3):636-41.
124. 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.
125. Sundhedsstyrelsen. opfølgningsprogram for sarkomer. 2015.
126. 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.
127. suisse G. Leitlinienprogramm der DGGG, OEGG und SGGG. 2018.
128. Hornick JL. Practical soft tissue pathology, a diagnostic approach. 2nd ed2019.
129. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 8 ed2017.
130. suisse G. Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG. 2018.
131. WHO. WHO classification of tumours editorial board. WHO Classification of tumours, female genital tumours.; 2020.
132. Suisse G. Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG. 2018.
133. WHO. WHO classification of tumours editorial board. WHO Classification of tumours, female genital tumours. 5 ed2020.
134. Nucci M. Gynaecologic pathology. A volume in foundations in diagnostic pathology. 2 ed2017.
135. Kurman R. Blaustein's pathology of the female genital tract. 7 ed2019.

5. Metode

Litteratursøgning

Ovenstående anbefalinger er baseret på en gennemgang af alt litteratur fra den tyske guideline "Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2kLevel, AWMF Register Number 015/074, February 2019, Denschlag D et al". Den tyske guideline er baseret på ekspertkonsensus, og i forbindelse med udarbejdelsen af den tyske guideline er der foretaget en litteratursøgning, men der er ikke foretaget en systematisk litteraturgennemgang.

Følgende søgetermer er blevet brugt til litteratursøgningen i henhold til den tyske guideline:

MesH:

Adenosarcoma
Leiomyosarcoma
Endometrial Stromal sarcoma
Adenosarcoma of the uterus
Endometrial Stromal Tumors
Sarcoma
Uterine Sarkoma

Sub-Headings:

Uterine sarcomas
Endometrial stromal sarcoma
Adenosarcoma
Undifferentiated endometrial sarcoma
Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP)
Endometrial stromal tumor
Endometrial stromal nodule
Low-grade endometrial stromal sarcoma
Mesenchymal tumors of the uterus
Primary uterine endometrial stromal neoplasms
Uterine Leiomyosarcoma

Litteratursøgningen for den tyske guideline var begrænset til randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) og systematiske reviews. Den tyske guideline var gældende frem til maj 2018.

Fra maj 2018 til august 2021 har vi i retningslinjegruppen udført en opdateret systematisk litteratursøgning i Pubmed med de samme søgetermer, som der er blevet brugt i den tyske guideline (se bilag 3). Denne søgning resulterede i 2220 hits. Efterfølgende er søgningen blevet indskrænket til to søgninger. En søgning på 385 hits, hvor der er blevet filtreret på clinical trials, RCT, systematiske reviews og metaanalyser. Samt en

anden søgning på 669 hits, hvor der er filtreret på alder (+18 år). Abstracts er efterfølgende blevet fordelt ud til alle medlemmer i retningslinjegruppen og blevet gennemgået, hvorfra der er foretaget grov selektion med frasortering af ikke relevante publikationer (se bilag).

Retningslinjen er herefter udarbejdet efter en grundig gennemgang af litteraturen og efterfølgende justeret/suppleret med informationer fra internationale guidelines (se bilag 3). Evidenstabeller (bilag 2) er efterfølgende udfærdiget, hvor evidensniveaet er anført. Hvor der ikke har været evidens, bygger anbefalingerne på ekspertkonsensus. Evidensniveauer og gradering af anbefalingens styrke er baseret på skema iht. Oxford 2009.

Case-serier er defineret i vores retningslinje, som retrospektive studier indeholdende $n \leq 20$ patienter.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgang er foretaget af medlemmerne i retningslinjegruppen, som er Anne Pernille Christiansen, Elisabeth Kristensen, Jonas Amstrup Funder, Lian Ulrich, Zohreh Ketabi, Joanna Vitfell-Rasmussen og Anders Krarup-Hansen. Det er primært retrospektive studier med specifikt fokus på enkelte randomiserede kliniske forsøg, der danner grundlag for denne retningslinje. Studierne har været kritisk gennemgået vha. Oxford 2009 og evidensstabeller er udført.

Formulering af anbefalinger

Anne Pernille Christiansen og Elisabeth Kristensen har formuleret anbefalingerne for patologi-afsnittet. Jonas Amstrup Funder har formuleret anbefalingerne for 'Recidiv kirurgi'. Joanna Vitfell-Rasmussen og Anders Krarup-Hansen har formuleret anbefalingerne for 'Den onkologiske behandling, metode samt monitorering'. Lian Ulrich og Zohreh Ketabi har formuleret anbefalingerne for den resterende del af retningslinjen. Alle medlemmer i retningslinjegruppen har gennemlæst retningslinjen, og ved et møde er alle anbefalingerne blevet gennemgået, og der er opnået konsensus blandt medlemmerne i retningslinjegruppen. Ordet "skal" anvendes ved evidensgrundlag A og ordet "bør" ved evidensgrundlag B og C. I enkelte tilfælde har man valgt at bruge ordet "skal" ud fra evidensniveau D, som er baseret på ekspert konsensus og nationale og internationale retningslinjer.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter, eller andre ikke-DMCG'er involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen blev sendt til høring blandt Dansk Sarkom Gruppens (DSG) medlemmer forud for DSG's årsmøde 12 januar 2022. Retningslinjen for 'Uterine sarkomer' blev forelagt og diskuteret ved DSG's årsmøde og efterfølgende godkendt af DSG's medlemmer og bestyrelse. Retningslinjen er ligeledes sendt til høring og godkendelse hos Dansk Gynækologisk selskab (DGCG) og Dansk Patologisk Selskab før den er blevet sendt til RKKP.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

De i retningslinjen direkte anførte behandlingsanbefalinger vil ikke medføre betydelige merudgifter, da de i væsentligt omfang allerede er implementerede på de to nationale sarkomcentre.

Forfattere og habilitet

- Anne Pernille Christiansen, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Elisabeth Kristensen, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Joanna Vitfell-Rasmussen (Tovholder), klinisk onkologi, Ph.d.-studerende, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev & Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Zohreh Ketabi (Tovholder), overlæge, gyn-onkolog, RH. Ingen interessekonflikter.
- Lian Ulrich, overlæge, gyn-onkolog, RH. Ingen interessekonflikter.
- Jonas Amstrup Funder, overlæge, Mave- og tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital, Ingen interessekonflikter.
- Anders Krarup-Hansen, klinisk onkologi, overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev & Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Da uterine sarkomer er en sjælden og meget heterogen sygdomsgruppe, vil behandlingen ofte bygge på en individualiseret behandlingsstrategi. Det er således ikke meningsfyldt at udvælge og monitorere på specifikke standarder og indikatorer i forbindelse med den medicinske og kirurgiske kræftbehandling af patienter med uterint sarkom.

Plan for audit og feedback

Retningslinjen skal med passende intervaller opdateres ud fra nationale og internationale peer review publicerede data.

7. Bilag

Bilag 1 – Patologi

Uterine sarkomer

Alment:

De uterine sarkomer er en heterogen gruppe af sjældne maligne tumorer udgået fra myometrium (leiomyosarkom (LMS)), fra endometriestroma (endometriestroma sarkom – low grade og high grade (LG-ESS og HG-ESS)) eller det uterine bindevæv. Terminologi og tumorklassifikation følger den gældende WHO klassifikation. Den postoperative patologiske stadieinddeling følger gældende pTNM klassifikation. Denne guideline omhandler ovennævnte tumortyper samt adenosarkom. Specielle forhold vedrørende pædiatriske tumorer beskrives ikke.

Herudover findes visse sarkomer, som er ekstremt sjældne i uterus: Malignt PeCOM, rhabdomyosarkom, angiosarkom, osteosarkom, chondrosarkom, liposarkom, myxofibrosarkom, epiteloïdt sarkom, synovialt sarkom og alveolært bløddelssarkom. Ved mistanke om disse tumorer, henvises til center med ekspertise i diagnostik af bløddelssarkomer, da disse tumorer klassificeres i henhold til WHO klassifikationen for bløddelssarkomer (127).

Generel makroskopi ved uterine sarkomer eller mistanke herom:

Modtagelse: Uterus modtages tørt. Ved modtagelsen vurderes det om serosa er intakt og om resektionsfladen er makroskopisk fri for tumurvæv. Det vurderes, om det er relevant med præparatfoto mhp at lette udskæringen og for at sikre korrekt staging.

Parametrier afskæres tangentielt på højre og venstre side og lægges i kapsler med sideangivelse.

Ved mistanke om serosa-gennemvækst eller tumor i resektionsfladerne pålægges evt. tusch før gennemskæring til fiksering.

Hvis der ikke er mistanke om udgangspunkt i cervix uteri, flækkes uterus over sonde i frontalplanet, så der åbnes til corpus kaviteten, og endometriet blotlægges.

Ved udgangspunkt i cervix uteri skønnes det, om det er mest hensigtsmæssigt at fraskære cervix svarende til os internum og lade den fikseres in toto, som det gøres ved epitelial cervix cancer, eller om uterus bør flækkes i frontal planet som ovenfor nævnt.

Ved større tumorer, hvor man skønner, at tumor ikke vil blive velfikseret ved ovennævnte procedure alene, skal der lægges fikseringssnit. Dette gøres mest hensigtsmæssigt inde fra kaviteten / endometriesiden og ud mod serosasiden. Evt. væv til tumorbiobank udtages.

Rigeligt formalin påhældes. Fikseringstiden afhænger af præparatets størrelse / tumors størrelse, vil som regel være 1-2 døgn.

Makroskopi / udskæringsprocedure:

Corpus uteri måles i 3 dimensioner med længde fra fundus til os internum og bredde anteriort-posteriort samt lateralt-lateralt. Cervix måles i 3 dimensioner med højde, lateralt-lateralt mål og anteriort-posteriort mål. Evt. adnekser måles.

Tumors beliggenhed anføres (submukøst, intramuralt eller subserøst eller subserøst/stilket).

Serosagennemvækst eller indvækst i kaviteten anføres.

Tumorlæsioner, fx kirurgiske defekter, perforation eller morcellering beskrives.

Tumors præcise størrelse (med fokus på $>/< 5$ cm) form, fokalitet og afgrænsning af periferien i forhold til omgivende væv (fx glat/velafgrænset/uskarpt afgrænset/infiltrativ) eller andre organer beskrives.

Myometrieinvasion $</ > 50\%$ angives (a.h.t. evt. adenosarkom stadietildeling/i tilfælde af der er tale om epitelial cancer).

Konsistens, farve, blødning (+/-), ødem eller glinsende snitflade og nekrose el. henfald (+/-) beskrives.

Snitudtagning:

- Parametrier (udtaget ved modtagelsen).
- Os internum, forvæg og bagvæg (af hensyn til evt. uerkendt epitelial cancer).
- Længdesnit af cervix kl. 12 og 6.
- Tubae uterinae, længdesnit af fimbriae og tværsnit, bilateralt.
- Ovarier repræsentativt længdesnit bilateralt.
- Endometrium uden relation til tumor.
- Tumors evt. endometrirelation (overgangssnit).
- Tumors evt. myometrirelation do.
- Tumors evt. serosarelation do.
- Mindst 1 repræsentativt tumorsnit pr. cm indeholdende snit fra periferi, centrale del af tumor og fra evt. fokale forandringer.
- Ekstraudskæring ved behov. Gerne 1 blok pr. centimeter.

Mikroskopi:

Præoperative biopsier er ofte inkonklusive/falsk negative pga. ikke repræsentativt materiale og tumorheterogenitet.

For resektater bedømmes følgende:

- Nekrose +/-.
- Afgrænsning til omgivende væv, infiltrativ / ikke infiltrativ.
- Invasion i lymfe- eller især blodkar.
- Cytomorfologi og vækstmønster: Spindelcellet, epiteloïdt, pleomorft, rundcellet, bifasisk eller myxoidt.
- Fordeling og udseende af stroma inklusive kar, inflammation, myksoid baggrund eller kollagen (128).
- Cellularitet (hypercellulær / hypocellulær / normocellulær).
- Mitose antal pr 10 HPF (v X 400) inkl. abnorme mitoser.
- Ved morfologisk mistanke om sarkom kan indledes med et bredt IHC-panel omfattende fx bredspekterede cytokeratiner, glatmuskel markører, S-100, melanommarkører, ER, PGR, calretinin, CD34 og EMA. Indstøbning af yderligere væv kan overvejes.
- Ved tegn på spredning er det vigtigt at vurdere, om der er mistanke om samtidig endometriose, da det er meget væsentligt ved staging. Dette da tumor udgået i endometriose foci skal opfattes som selvstændige synkrone primærtumorer (129).

Udfærdigelse af patologisvar:

Patologisvaret bør for alle uterine sarkomer indeholde følgende:

- Histologisk tumortype, gældende WHO-klassifikation benyttes.
- For ESS-inddeling i LGEES og HGEES.
- Tumorstørrelse.
- Påvisning eller afkræftelse af invasion i lymfe- eller blodkar.
- Påvisning eller afkræftelse af perineural invasion.
- Østrogenreceptor (ER) og evt progesteronreceptor (PGR) ekspression ved IHC.
- Resektionsrands forhold, herunder mindste afstand til relevante resektionsrande.
- pTNM staging (130, 131).

Leiomyosarkom (LMS):

Sarkom udgået fra glatte muskelceller i myometriet.

Makroskopi:

Makroskopisk mistanke opstår ved en større tumorproces i myometriet med blød konsistens, grå-hvid snitflade med nekrose eller blødning og evt. uskarp afgrænsning overfor tilgrænsende myometrium. Slimet/cystisk snitflade kan ses. Størrelse oftest > 5 cm.

Mikroskopi:

Tumornekrose. Ofte ses abrupt overgang fra vitalt væv til nekrose, udsparing omkring kar.

Cellemorfologi. Mitoseantal (ofte > 15/10HPF ved x 400) (132).

Tre undertyper: a) konventionelt, spindelcellet, b) epiteloïdt og c) myksoidt.

- a) Spindelcelle LMS: Typisk cellulært, fascikulær arkitektur, udtalt kernepleomorfi med hyperkromasi og polymorfi og mitoseindeks $\geq 10 / 10$ HPF og tumorcelle nekrose. ≥ 2 af følgende kriterier skal være opfyldt: Svær cytologisk atypi, mitosetal som anført, tumorcelle nekrose.
- b) Epiteloidt LMS: Hovedsageligt epiteloidt udseende med $> 50\%$ runde eller polygonale celler med eosinofilt eller klart cytoplasma, i reder, strenge, noduli eller diffust vækstmønster. Udbredt hyalinisering kan ses. ≥ 1 af følgende kriterier skal være opfyldt: Moderat til svær cytologisk atypi, tumorcelle nekrose, mitoseindeks $\geq 4 / 10$ HPF.
- c) Myksoidt LMS: Rigeligt myksoidt stroma, let tendens til fascikulært eller nodulært vækstmønster, relativt cellefattig. Ved de myksoide tumorer skal der tages ekstra rigeligt ud til mikroskopi, da disse er særligt svære at diagnosticere. Mindst 1 af følgende kriterier > 1 mitose / 10 HPF, moderat til svær cytologisk atypi, tumorcellenekrose, infiltrativ afgrænsning til omgivelserne (133).

En særlig diagnostisk kategori af uterine glatmuskeltumorer diagnosticeres som såkaldt smooth muscle tumour of uncertain malignant potential (STUMP). Det er en diagnose, der kun bør anvendes undtagelsesvist. Betegnelsen dækker over glatmuskeltumorer, som ikke sikkert kan klassificeres som værende enten maligne eller benigne, hvis der er uklare fund mht. ovenstående diagnostiske kriterier efter udtagning af ekstra væv til mikroskopi. IHC for p53 og p16 kan ved overekspression pege i retning af et mere aggressivt biologisk potentiale (130).

Immunhistokemi (IHC):

LMS udtrykker glatmuskelcellemarkører: Caldesmon er mest specifik, men svag ved dårligt bevaret tumorvæv eller myksoid baggrund. Desmin, glat muskel actin og SMMS-1 er positive, mest udtalt ved vanlig spindelcelle morfologi, og mindre i epiteloide og myksoide varianter.

Kan udtrykke ER, PGR (konventionelle / spindelcelle type). Varierende positivitet i EMA, bredspektret cytokeratin, WT1 og CD10. Mitosemarkøren PHH3 kan lette identifikationen af mitoser.

Molekylære analyser:

Ingen diagnostisk relevante.

Endometriestroma sarkomer (ESS):

Maligne tumorer udgået fra endometriestroma. Der skelnes mellem low grade endometriestroma sarkom (LG-ESS) og high grade endometriestroma sarkom (HG-ESS).

Makroskopi:

Makroskopisk mistanke om ESS fås ved uskarpt afgrænset, blød, ofte gullig tumordannelse i myometriet. Evt. med tydelige kar med synlige tumorembolier, af og til i de parametriske kar (133).

Dette billede er karakteristisk for LG-ESS. Der er ikke særlige makroskopiske karakteristika for HG-ESS.

Low grade endometrial stroma sarcoma (LG-ESS)

Mikroskopi:

Vækstmønsteret er infiltrativt (af permeativ type), hvilket vil sige, at sarkomet vokser i tunger og irregulære, landkortagtige øer uden ledsagende desmoplasi eller inflammation. Der ses ofte karinvasion.

Cytologisk ligner tumorcellerne endometriestromaceller i proliferationsfase. De er ensartede, med ovale til tenformede kerner, sparsomt cytoplasma og minimal eller ingen atypi. Karfordelingen er karakteristisk, som i ikke neoplastisk endometriestroma. Forskellige mønstre med ændret differentiering kan ses, fx fokal glatmuskel- eller sex cord stromal differentiering, fibromykosoid- eller sparsom glandulær differentiering (133, 134).

IHC:

Tumorcellerne er ved IHC som regel positive for CD10 (diffus og kraftig), IFITM1, beta catenin, ER og PGR. Positiv reaktion for bredspektret cytokeratin kan ses. Der er ofte positiv reaktion for glatmuskel markører (glat muskel actin og calponin), ofte svagt og fokalt positive. Desmin, idet H-caldesmon dog næsten altid er negativ. Kraftig reaktion for muskelmarkører ses ved fokal glatmuskelcelle differentiering. CyclinD1 og BCOR som regel negative, idet heterogen ekspression af cyclinD1, i som regel <10% af tumorcellerne kan ses. KI67 indeks er < 5% (134, 135).

Molekylære analyser:

2/3 af LGESS indeholder karakteristiske genetiske fusioner omfattende JAZF1-SUZ12, JAZF1-PHF1, EPC1-PHF1 og MEAF6-PHF1 med aftagende hyppighed. Herudover er rapporteret visse andre. Der henvises til litteraturen.

Differentialdiagnose:

Differential diagnosen står ofte overfor endometriestroma nodulus (ESN). Diagnosen ESN stilles på hysterektomi præparat, da den hviler på tumors perifer afgrænsning mod tilgrænsende væv (< 3mm invasion) samt fravær af LVSI. Kirtelfattig adenomyose, endometriestroma nodulus, endometrie polyp, leiomyosarkom, intravenøs leiomyomatose, adenosarkom, uterine tumour resembling ovarian sex cord stromal tumor (UTROSCT), gastrointestinal stromal tumor (GIST), solitær fibrøs tumor (SFT) og HGESS er differentialdiagnoser.

High grade endometrie stroma sarkom (HG-ESS):

Malign endometriestromal tumor med ensartede spindel- eller rundceller med high grade kerner. Ledsagende LGESS-komponent kan ses.

Der skelnes overordnet mellem 2 tumortyper, HG-ESS med YWHAE-NUTM2A/B fusion og HG-ESS med ændringer i BCOR i form af ZC3H7B-BCOR-fusion eller BCOR intern tandem duplikation (BCOR ITD), hvor der ses 2 på hinanden følgende kopier af en del af genet. De 2 tumortyper er molekylært definerede, og har til dels også forskellig morfologi og immunfænotype.

Det er endnu uafklaret om uterine sarkomer med de nedenfor nævnte karakteristiske immunhistokemiske og morfologiske fund kan klassificeres som HG-ESS i fravær af de omtalte genetiske forandringer (134).

Makroskopi:

Makroskopisk er der ingen nævneværdig forskel på de 2 typer. Der ses oftest en submukøs, polypøs tumordannelse med relation til endometriet, protruderende ind i corpus kaviteten. Få er komplet eller overvejende intramurale. Tumor oftest større ($\geq 8-10$ cm) med flæsket, blød konsistens med blødning og nekrose.

Mikroskopi:

Vækstmønsteret kan være infiltrativt med stromal destruktion, sjældnere ekspansivt eller permeativt. Mistanken om high grade stroma sarkom fås histologisk, når der ses en kombination af ovennævnte vækstmønstre i kombination med negative epiteliale og glatmuskel markører.

HG-ESS med YWHAE-NUTM2A/B fusion:

Minder i arkitektur og vækstmønster om LG-ESS, dog med udtalt tumornekrose. Cytologisk ses en relativt monomorf rundcelle komponent (cellestørrelse 4-6 x lymfocytstørrelse) med runde ofte nukleoleholdige kerner og rigeligt eosinofilt cytoplasma. Mitoseindeks i high grade områder ofte $>10/10$ HPF.

Tumor kan indeholde en LG-ESS-komponent (ses i ca. 50%), men det er high grade komponenten, der definerer tumortypen. I de øvrige ca. 50% af tumorerne ses udelukkende high grade komponent.

IHC:

Immunhistokemisk er high grade komponenten typisk positiv for CyclinD1 (kraftig i $> 70\%$ af tumorceller), BCOR, CD117, CD56 og CD99 (WHO s. 290) og negativ for DOG1, ER, PGR, CD10, desmin, glat muskel actin og caldesmon, mens LG-ESS-komponenten angives at udvise samme reaktionsmønster som ovenfor beskrevet under LG-ESS. Sidstnævnte dog uden den variable ekspresion af desmin og glat muskel actin, som kan ses ved rent LGESS (133).

Molekylære analyser:

Molekylær patologisk ses den karakteristiske genfusion YWHAE-NUTM2A/B, som er et diagnostisk kriterium for at stille diagnosen.

Differentialdiagnoser:

LG-ESS, udifferentieret uterint sarkom, udifferentieret karcinom, epiteloïdt leiomyosarkom (134).

HG-ESS med ændring af BCOR:

Minder i vækst måde om LG-ESS med permeativ vækst og vaskulær invasion. Myxoidt stroma er ofte dominerende. Der ses IKKE komponent af LG-ESS. Cytomorfologisk ses tenformede celler med beskedent atypi, men med mitoseindeks på ofte $> 10 / 10$ HPF. Tumor nekrose og karinvasion er hyppige.

IHC:

Immunfænotypen er forskellig for tumorer med BCOR-fusion og for tumorer med BCOR ITD.

CyclinD1 er positiv i begge typer. CD10 er positiv. Der ses diffus og kraftigst CD10 ekspresion i tumorer med fusion, mens reaktionen i tumorer med ITD angives at være svagere mere fokalt. ER og PGR er negative ved ITD, men kan være variabelt / fokalt positive ved fusion. BCOR er positiv i ca. 50% af tumorer med fusion, og der kan være tale om enten fokalt eller diffus kernereaktion. Ved BCOR ITD tumorer ses typisk en diffus positiv reaktion (133).

Muskelmarkørerne glat muskel actin, desmin og caldesmon udtrykkes variabelt. Ved tumorer med fusion ses variabel, fokalt ekspresion af actin og caldesmon med ledsagende negativ reaktion for desmin, mens det omvendte er tilfældet for tumorer med BCOR ITD. CyclinD1 er typisk positiv. CD10 er kraftig ved ZC3H7B-BCOR-fusion, mens den ved BCOR ITD er svag. BCOR udtrykkes i ca. 50% af tumorerne. Der ses variabel / fokalt ekspresion af ER og PGR i < 50% af tumorcellerne (WHO). Der kan ses positiv reaktion for pan-TRK i disse HGEES. Det er værd at bemærke, at fundet ikke er relateret til NTRK rearrangement.

Molekylære analyser:

Hyppigst ZC3H7B-BCOR-fusion. Sjældent ses EPC1-BCOR, JAZF1-BCORL1 og BRD8-PHF1 fusioner. Endvidere ses BCOR intern tandem duplikation (ITD).

Differentialdiagnoser:

Fibromyoidt LG-ESS, mykoidt leiomyosarkom, uddifferentieret uterint sarkom og inflammatorisk myofibroblastær tumor (IMT) (134).

Uddifferentieret uterint sarkom (UUS):

En eksklusionsdiagnose. En malign mesenkymal tumor. Tumor er uden overbevisende specifik uddifferentiering efter rigelig udtagning af væv til mikroskopi og adækvat immunhistokemisk og molekylær patologisk undersøgelse.

Makroskopi:

Hyppigst submukøs / intrakavitær. Sjældnere intramural tumor. >10 cm (134).

Vigtigt at udtage rigeligt tumorvæv til mikroskopi, således at fx en mindre epitelial komponent eller anden specifik forandring nemmere visualiseres.

Mikroskopi:

Høj cellularitet. Diffust vækstmønster i ukarakteristiske sheets. Infiltrativ vækst, udbredt nekrose og hyppig vaskulær invasion. Kan være cytologisk relativ monomorf / ensartet eller pleomorf (synlig i oversigtsforstørrelse). Store, pleomorfe, vesikulære, groft kromatiniserede, nukleoleholdige kerner. Rhabdoide træk kan ses.

IHC:

CD10, ER og PGR kan være positive. P53 mutationsmønster farvning og p16 overekspression kan ses. Negativ reaktion for cytokeratiner og glat muskelmarkører.

Molekylære analyser:

Kompleks karyotype. Ofte TP53 mutationer. Fravær af molekylære ændringer karakteristiske for specifikke sarkomer.

Differentialdiagnoser:

Udifferentieret karcinom, leiomyosarkom, HG-ESS (YWHAE-NUTM2), rhabdomyosarkom og high grade adenosarkom (134).

Uterint adenosarkom:

Bifasisk tumor med benign epitelial- og malign mesenkymal komponent. Antages at opstå ved neoplastisk transformation af Mullerderiverede mesenkymale celler (133).

Makroskopi:

Som regel solitær, eksofytisk, polypoid tumor evt. prolaberende igennem orificium eksternum. Middelstørrelse 5-6 cm. Ved større tumorer (og oftest ved ledsagende sarkomatøs overvækst) kan ses blødning og nekrose.

Mikroskopi:

Karakteristisk phylloides lignende arkitektur med komprimerede, spalteformede, kløverbladslignende kirtelstrukturer beklædt med benignt epitel af oftest endometrioid type, men også evt. cilieret eller endocervikalt. Stromaet er som oftest ukarakteristisk eller ligner LG-ESS, er karakteristisk kondenseret omkring kirtlerne med hypercellularitet i forhold til det omkringliggende stroma, såkaldt cuffing. Variant differentiering af stroma fx. glat muskulær- eller sex cord differentiering kan ses. Ligeledes kan heterolog differentiering som rhabdomyosarkom ses. Stromaet kan være meget rigeligt og overvokse den epiteliale komponent, så kirtlerne næsten fortrænges. Dette fænomen betegnes som sarkomatøs overvækst. Der er oftest beskeden kerneatypi, men high grade cytomorfologi med variation af kernestørrelse kan ses. Mitoser er $\geq 2/10$ HPF.

IHC:

Den epiteliale komponent har typisk reaktionsmønster som benigne endometrikirtler. Den stromale komponent er oftest positiv for CD10, ER og PGR og WT1. Ved sarkomatøs overvækst ses ofte øget WT1 ekspression og tab af CD10, ER og PGR. Ved high grade sarkom ses ofte abnorm p53 ekspression.

Molekylære analyser:

Ingen karakteristiske. Mutation i TP53 er sjælden og associeret til sarkomatøs overvækst og aggressivt forløb.

Differentialdiagnoser:

Benign endometrie- / endocervical polyp, atypisk polypoidt adenomyom (APA), karcinosarkom, LG-ESS, HG-ESS, UUS og rhabdomyosarkom.

Generelle konsensusbaserede anbefalinger ved diagnostik af uterine sarkomer i patologi regi:

- Der udtages væv til ca. 1 blok/cm tumorvæv.
- Ved uklare fund skal materialet vurderes sammen med en eller flere andre patologer.
- I tilfælde af sjældne sarkomtyper skal henvises til sarkomcenter med ekspertise indenfor bløddelspatologi.
- Klassifikation af tumortype følger altid gældende WHO-klassifikation.
- Staging i henhold til pTNM stadieinddeling (132)

Bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling

DMCG: DSG og DGCG		Retningslinjens emne/titel: <i>Gynækologiske sarkomer</i>						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses-type/design	Undersøgelses-kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenligningsintervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
UTERINT LEIOMYOSARKOM (LMS)								
Adjuverende kemoterapi:								
Omura et al.	1985	Fase 3, randomiseret	1b	Adjuverende adriamycin	Observation	Stadie I og II uterint LMS	PFS blev ikke forlænget af adriamycin.	N=156
Hensley ML. et al	2018	Fase 3, randomiseret	1b	Adjuverende gemcitabin og docetaxel efterfulgt af adjuverende doxorubicin	Observation	Højmalignt uterint LMS	Lukket før tid pga. manglende rekruttering.	
Pautier P. et al	2012	Fase 3, randomiseret	1b	Arm A: Adjuverende doxorubicin, ifosfamid og cisplatin plus adjuverende stråleterapi	Arm B: Adjuverende stråleterapi	Uterint LMS, karcinosarkom og højmalignt endometrie-stromasarkom (ESS)	Den 3-årige sygdomsspecifik overlevelse (DFS) var 55% i arm A, 41% i arm B (P = 0.048). Den 3-årige samlede overlevelse (OS) var	

							81% i arm A og 69% i arm B (P = 0.41)	
Bogani G. et al	2016	Review og meta-analyse	2a	Adjuverende kemoterapi med og uden adjuverende stråleterapi	Adjuverende stråleterapi eller observation	Tidlig stadie uterint LMS	Stråleterapi: (OR: 0.90 (95% konfidensinterval (CI): 0.42, 1.94)) Observation: (OR: 0.79 (95% CI: 0.48, 1.29))	
Rizzo A. et al	2020	Review og meta-analyse	2a	Adjuverende kemoterapi med og uden adjuverende stråleterapi	Observation	Tidlig stadie uterint LMS	Adjuverende kemoterapi versus observation reducerede ikke frekvensen af lokoregionalt eller fjern recidiv med en samlet OR på 1.36 og 0.63.	
Chae SH et al	2019	Review og metanalyse	2a	Adjuverende kemoterapi og adjuverende stråleterapi	Observation	Tidlig stadie uterint KMS	Adjuverende kemoterapi reducerede ikke risikoen for recidiv versus observation (odds ratio (OR) = 0,65, 95% CI = 0,37-1,15, P = 0,14; P = 0,09 og I2 = 42,1). Adjuverende stråleterapi reducerede ikke risikoen for recidiv versus observation (OR = 1,11, 95% CI = 0,56-2,21, P = 0,76; P = 0,10 og I2 = 40,4).	
Ricci S. et al	2013	Retrospektivt studie	2b			Uterint LMS	Recidiv sås hos 25/34 (73,5%) med observation, 23/35 (65,7%) med	

							stråleterapi og 28/39 (71,8%) kemoterapi.	
BL. Seagle et al	2016	Retrospektivt studie	2b			Uterint LMS	Adjuverende kemoterapi var ikke associeret med forbedret OS.	
Pautier P. et al	2012	Fase 3, randomiseret	1b	Arm A: Adjuverende doxorubicin, ifosfamid og cisplatin plus adjuverende stråleterapi	Arm B: Adjuverende stråleterapi	Uterint LMS, karcinosarkom og højmalignt ESS	Den 3-årige sygdomsspecifik overlevelse (DFS) var 55% i arm A, 41% i arm B (P = 0.048). Den 3-årige OS var 81% i arm A og 69% i arm B (P = 0.41)	
Hensley ML. et al	2009	Fase 2, single arm	2b	Adjuverende gemcitabin dag 1 og 8 efterfulgt af adjuverende docetaxel dag 8	Ingen	Stadie I-IV uterint LMS	Blandt 18 patienter med stadie I og II, var 59% progression-fri efter 2 år, median progressions-fri overlevelse (PFS) på 39 måneder.	Median OS blev ikke nået.
Hensley ML. et al	2013	Fase 2, single arm	2b	Adjuverende gemcitabin og docetaxel efterfulgt af adjuverende doxorubicin	Ingen	Høj-malign uterint LMS	78% (95% CI, 67%-91%) var progressions-fri ved 2 år, og 57% (95% CI, 44%-74%) var progressions-fri ved 3 år.	
Hensley ML. et al	2018	Fase 3, randomiseret	1b	Adjuverende gemcitabin og docetaxel efterfulgt af	Observation	Høj-malign uterint LMS	Lukket før tid pga. manglende rekruttering.	

				adjuverende doxorubicin				
Koh WJ. et al	2016	NCCN international guideline. Uterine sarkomer. Version 1. 2016	B			Uterine sarkomer	Ved stadie I uterint LMS enten observation eller systemisk adjuverende kemoterapi eller østrogenblokada i tilfælde af ER -positive tumorer. Ved stadie II og III uterint LMS med komplet resekerede tumorer, da systemisk adjuverende kemoterapi med eller uden stråleterapi.	
Gronchi et al.	2021	ESMO Soft tissue and visceral sarcomas guideline	B			Uterine sarkomer	Adjuverende kemoterapi anbefales ikke til uterint LMS.	
Adjuverende strålebehandling:								
Reed NS. et al	2008	Fase 3, randomiseret	2b	Adjuverende stråleterapi: 51 GY, 28 fraktioner, 1.8 GY per fraktion givet over 5 uger.	Observation	Stadie I og II uterine sarkomer	I undergruppen af patienter med LMS (n=99) blev der ikke fundet nogen effekt på hverken frekvensen af lokalt recidiv (20% med adjuverende stråleterapi, 24% uden stråleterapi) eller den samlede overlevelse.	
Sampath S. et al	2010	Retrospektivt studie	2c			Uterine sarkomer	Stråleterapi var forbundet med forbedret lokal kontrol	Antallet af patienter med ESS var for lavt

							sammenlignet med kirurgi alene (P <0,001)	til at kunne vurdere noget ud fra.
Terek MC. et al	2016	Retrospektivt studie	2b			Uterine sarkomer	Adjuverende stråleterapi var ikke en signifikant prognostisk faktor for overlevelse.	
Magnuson WJ et al	2015	Retrospektivt studie	2b			Stadie 1 uterine sarkomer	Adjuverende stråleterapi forbedrede signifikant lokal kontrol i bækkenet (85% for stråleterapi versus 64% minus stråleterapi; P=0.02) men forbedrede ikke den samlede overlevelse.	Adjuverende kemoterapi var en signifikant prognostisk faktor for overlevelse.
Sampath S. et al	2011	Review	2a	Adjuverende stråleterapi		Uterine sarkomer	Adjuverende stråleterapi førte til forbedring i lokal kontrol men ikke i OS.	
Livi L. et al	2003	Retrospektivt studie	2b			Uterine sarkomer	Adjuverende stråleterapi med en total dosis højere end 50 Gy er signifikant (P = 0,001) med hensyn til reduktion af lokalt recidiv.	
Ferrer F. et al	1999	Retrospektivt studie	2b			Uterine sarkomer	Lokal recidiv fri interval var henholdsvis 41% og 36% efter 2 og 5 år uden stråleterapi og	

							steg til 76% efter 2 og 5 år hos de patienter, der modtog adjuverende stråleterapi.	
Yu T. et al	2015	Retrospektivt studie	2b			Uterine sarkomer	Adjuverende Stråleterapi reducerede signifikant lokalt eller regionalt recidiv hos patienter med karcinosarkom (10,0% versus 53,7% uden stråleterapi; P = 0,046), men ikke hos patienter med andre uterine sarkom subtyper (12,5% versus. 9,9%; p= 0,866).	Den samlede overlevelse hos patienter behandlet med adjuverende stråleterapi var henholdsvis 76% og 73% efter 2 og 5 år, og 51% efter 2 år og 37% efter 5 år uden stråleterapi.
Weitmann HD. et al	2001	Retrospektivt studie	2b			ESS stadie I-IV eller recidiverende sygdom	Kirurgi og adjuverende stråleterapi var de mest effektive behandlinger på grund af forbedret lokal kontrol i alle stadier og god sygdoms specifik overlevelse i tidlige stadier.	
Malouf GG. et al	2013	Retrospektivt studie	2b			ESS stadie III-IV	Adjuverende stråleterapi med eller uden brachyterapi korrelerede med forbedret PFS (19,1 versus 6,5 måneder; P = 0,04) og OS (54,5 versus 16,7 måneder; P = 0,01)	

Jepsen N. et al	2005	Scandinavian Sarcoma group Guideline	1a			Uterine sarkomer	Adjuverende stråleterapi bør vurderes på individuel basis.	
Gronchi A et al	2021	ESMO Soft tissue and visceral sarcomas guideline	B			Uterine sarkomer	Adjuverende stråleterapi har ikke forbedret RFS og OS. Bør vurderes på individuel basis.	
Monoterapi for metastatisk sygdom:								
Omura GA. et al	1983	Fase 3, randomiseret	1b	Doxorubicin	Doxorubicin plus Dacarbazin	Uterine sarkomer med avanceret/metastatisk sygdom	LMS havde signifikant længere OS end de andre histologiske subtyper (12.1 versus 6.0 måneder, P < 0.001)	
Demetri G D. et al	2009	Fase 2, randomiseret, dobbelt arm	2b	Trabectedin hver 3 uge givet over 24 timer	Trabectedin hver 3 uge givet over 3 timer	Avanceret og metastatisk liposarkom og LMS	PFS ved 3 måneder var 51,5% og ved 6 måneder 35,5%.	N=60 (22.2%) med uterint LMS.
Jones RL. et al	2018	Fase 3, randomiseret	2b	Trabectedin	Dacarbacin	Avanceret liposarkom eller LMS	Ældre patienter der blev behandlet med trabectedin havde signifikant forbedret PFS (4.9 versus 1.5 måneder; HR=0.40; P = 0.0002) men ikke statistisk signifikant forbedret OS (15.1	N= 131 med LMS hvoraf 35 med uterint LMS.

							versus 8.0 måneder; HR = 0.72; P = 0.18).	
Gadducci A. et al	2018	Fase 2, randomiseret, dobbelt arm	2b	Trabectedin	Gemcitabin og docetaxel	Recidiverende/metastatisk uterint LMS	PFS ved 6 måneder på 35.2% (95% CI: 26.2-45) hos patienter der fik trabectedin.	N=168.
Blay, JY. et al	2019	Fase 3, randomiseret	2b	Eribulin	Dacarbazin	Avanceret liposarkom og LMS	Median PFS (2,2 måneder for eribulin versus 2,6 måneder for dacarbazin, HR = 1,07 (95% CI 0,84-1,38); P = 0,58)	Subgruppe analyse af LMS. N= 309, hvoraf 42% havde uterint LMS.
van der Graaf W T. et al	2012	Fase 3, randomiseret	1b	Pazopanib	Placebo	Metastatisk bløddelssarkom	Median progression-fri overlevelse var 4.6 måneder (95% CI 3.7–4.8) for pazopanib versus 1.6 måneder (0.9–1.8) for placebo (hazard ratio (HR) 0.31, 95% CI 0.24–0.40; P<0.0001). Samlet overlevelse var 12.5 måneder (10.6–14.8) med pazopanib versus 10.7 måneder (8.7–12.8) med placebo (HR 0.86, 0.67–1.11; P=0.25).	N= 117 for uterint LMS.
Sutton GP. et al	1992	Fase 2, single arm	2b	Ifosfamid	Ingen	Avanceret og recidiverende uterint LMS	Partiel response blev observeret hos 6 of 35 patienter (17.2%) (95% CI 6.6% til 33.7%).	

Sleijfer S. et al	2010	Retrospektivt studie	2b	Ifosfamid		Bløddelssarkom	Tendens til lavere RR ved ifosfamid baseret behandling hos patienter med LMS (p= 0.0589)	
D'Ambrosio L. et al	2020	Retrospektivt studie	2b	Doxorubicin plus dacarbazine versus doxorubicin plus ifosfamide eller doxorubicin alene		Avanceret LMS hvoraf (N=90) med uterint LMS	Doxorubicin plus dacarbazin forbundet med længere OS (median, 36,8 måneder; 95% CI, 27,9-47,2 måneder) i sammenligning med både doxorubicin plus ifosfamid (median, 21,9 måneder; 95% CI, 16,7-33,4 måneder; HR, 0,65; 95 % CI, 0,40-1,06) og doxorubicin (median, 30,3 måneder; 95% CI, 21,0-36,3 måneder; HR, 0,66; 95% CI, 0,43-0,99).	
Look KY. et al	2004	Fase 2, single arm	2b	Gemcitabin	Ingen	Avanceret og recidiverende uterint LMS I	En (2,3%) patient opnåede et komplet respons og otte (18,2%) opnåede et partiel response, med et samlet respons rate på 20,5%.	
Thigpen T. et al	1996	Fase 2, single arm	2b	Etoposid	Ingen	Avanceret og recidiverende uterint LMS	Median PFS var 2.1 måneder, median OS var 9.2+ måneder.	Givet som anden linje behandling.

Rose PG. et al	1998	Fase 2, single arm	2b	Etoposid	Ingen	Avanceret uterint LMS	Median PFS var 2.1 måneder, Median OS 7.61 måneder.	Ingen objektive responser blev observeret. Minimal aktivitet.
Miller D S. et al	2000	Fase 2, single arm	2b	Topotecan	Ingen	Avanceret og recidiverende uterint LMS I	Komplet response hos 1 (3%), partial response hos 3 (8%), stabil sygdom hos 12 (33%), og progression hos 20 (56%).	Givet som anden linje behandling. 2/29 patienter (6.9%) opnåede et partial response. Minimal aktivitet.
Gallup D G. et al	2003	Fase 2, single arm	2b	Paclitaxel	Ingen	Avanceret og recidiverende uterint LMS	Fire (8.4%) patienter havde komplet eller partial response og 22.9% havde stabil sygdom.	Givet som først- linje behandling. Minimal aktivitet.
Kombinationsbe- handling for metastatisk sygdom:								
Hensley M L. et al	2002	Fase 2, single arm	2b	Gemcitabin og docetaxel	Ingen	Uterint LMS med avanceret/metas- tatisk sygdom (N=29). Andre (N=5).	3/34 patienter med komplet response og 15/34 med partial response. Response rate på 53% (95% CI 35%-70%). 7/34 med stabil sygdom.	Mere udtalt toksicitet end på monoterapi.
Gupta A. et al	2013	Review	2a	Systemisk kemoterapi		Inoperabel, lokal avanceret, recidiverende, eller metastatisk uterint LMS	Studier med gemcitabin plus docetaxel har vist en længere median samlet overlevelse (14,7-17,9 måneder versus 12,1 måneder)	Tolerabel toksicitet. Median PFS på 5,6 måneder.

							samt bedre objektive responsrater (27-53% versus 25%) end studier med doxorubicin alene. Kombinationen af gemcitabin plus docetaxel resulterede i mere toksicitet end doxorubicin alene.	
D'Ambrosio L. et al	2020	Retrospektivt studie	2b	Doxorubicin plus dacarbazine versus doxorubicin plus ifosfamide eller doxorubicin alene		Avanceret LMS hvoraf (N=90) med uterint LMS	Doxorubicin plus dacarbazin forbundet med længere OS (median, 36,8 måneder; 95% CI, 27,9-47,2 måneder) i sammenligning med både doxorubicin plus ifosfamid (median, 21,9 måneder; 95% CI, 16,7-33,4 måneder; HR, 0,65; 95 % CI, 0,40-1,06) og doxorubicin (median, 30,3 måneder; 95% CI, 21,0-36,3 måneder; HR, 0,66; 95% CI, 0,43-0,99).	
Omura GA. et al	1983	Fase 3, randomiseret	1b	Doxorubicin	Doxorubicin plus Dacarbazin	Uterine sarkomer med avanceret/metastatisk sygdom	LMS havde signifikant længere OS end de andre histologiske subtyper (12.1 versus 6.0 måneder, P < 0.001).	
Borden EC. Et al	1987	Fase 3, randomiseret	1b	Doxorubicin	Doxorubicin plus Dacarbazin	Metastatisk bløddelssarkom	Doxorubicin plus dacarbazin forøgede signifikant (P mindre	

							end 0.02) ORR til 30% versus 18% for doxorubicin alene.	
Tap W. et al	2020	Fase 3, randomiseret	1b	Doxorubin plus Olaratumab	Doxorubicin plus placebo	Avanceret bløddelssarkom	Median OS på 21,6 måneder for doxorubicin plus olaratumab (n = 119) versus 21,9 måneder for doxorubicin plus placebo (n = 115) (HR, 0,95 (95% CI, 0,69-1,31)); P = , 76).	
Maki RG. et al	2007	Fase 2, randomiseret, dobbelt arm	2b	Gemcitabin og docetaxel	Gemcitabin	Metastatisk bløddelssarkom	Median progressionsfri overlevelse var 6,2 måneder for gemcitabin plus docetaxel og 3,0 måneder for gemcitabin alene; median samlet overlevelse var 17,9 måneder for gemcitabin plus docetaxel og 11,5 måneder for gemcitabin.	40% med LMS. Ikke specificeret hvor mange af disse der var uterint LMS.
Pautier P. et al	2012	Fase 2, randomiseret, dobbelt arm	2b	Gemcitabin og docetaxel	Gemcitabin	Metastatisk eller ikke resektabel uterint og non-uterint LMS	Objektiv response rate var 19% (gemcitabin) og 24% (gemcitabin plus docetaxel) hos patienter med uterint LMS.	Anden linje behandling. Monoterapi med gemcitabin var mindre toksisk.
Seddon B. et al	2017	Fase 3, randomiseret	1b	Gemcitabin og docetaxel	Doxorubicin	Metastatisk bløddelssarkom	N= 71 med uterint LMS. Median progression-free overlevelse for doxorubicin (23,3 uger (95% CI 19,6-30,4)	Første linje behandling. Ingen forskel i subgruppe analysen. LMS

							versus 23,7 uger for gemcitabine plus docetaxel (18,1-20,0); HR for progression-fri overlevelse 1,28, 95% CI 0,99-1,65, P=0,06).	versus andre sarkom undertyper.
Hensley ML. et al	2015	Fase 3, randomiseret	1b	Gemcitabin og docetaxel plus bevacizumab	Gemcitabin og docetaxel plus placebo	Metastatisk uterint LMS	Median PFS for gemcitabin og docetaxel plus bevacizumab var 4.2 versus 6.2 måneder for gemcitabin og docetaxel plus placebo. HR 1.12, P= 0.58, median OS 23.3 versus 26.9 måneder, HR 1.07, P=0.81	
Losa R. et al	2006	Fase 2, single arm	2b	Gemcitabin plus Dacarbazin		Avanceret bløddelssarkom. Heraf 7 patienter med LMS	2/7 med partial response og 2/7 med stabil sygdom hos LMS.	Data fra et fase I studie også inkluderet.
García-del-Muro. et al	2011	Randomiseret fase 2, dobbeltarm	2b	Gemcitabin plus Dacarbazin	Dacarbazin (DTIC)	Avanceret/meta statisk bløddelssarkom.	N=113. PFR ved 3 måneder var 56% for gemcitabin plus DTIC versus 37% for DTIC alene (P= 0,001). Median progressionsfri overlevelse var 4,2 måneder versus 2 måneder HR, 0,58; 95% CI, 0,39 -0,86; P= 0,005) og median samlet overlevelse var 16,8 måneder versus 8,2 måneder (HR, 0,56;	

							95% CI, 0,36 - 0,90; P=0,014).	
Matsuzaki S et al.	2021	Review	2a	HIPEC		Uterint LMS	Cytoreduktiv kirurgi og HIPEC er forsøgt i behandlingen af peritoneale metastaser fra uterine sarkomer. Et review (n=75, heraf 68 med uterint LMS) viste således en median overlevelse på 29,5 - 37 måneder.	N=75.
Díaz-Montes TP et al	2018	Retrospektiv studie	2b	HIPEC		Uterine sarkomer	Cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIPEC var associeret med en højere 3-årig PFS rate versus cytoreduktiv kirurgi alene, men dog ikke statistisk signifikant.	
Ben-Ami E. et al	2017	Fase 2, single arm	2b	Nivolumab		Avanceret uterint LMS	Af de 12 inkluderede patienter responderede ingen på behandlingen. Den samlede mediane progressionsfri overlevelse var 1,8 måneder (95% CI, 0,8- ukendt).	
Wilky BA. Et al	2019	Fase 2, single arm	2b	Axitinib og pembrolizumab		Avanceret/meta statisk sarkom	N= 4 for uterint LMS. Ingen responderede.	

Saerens M. et al		Review	2a	Immunterapi		Bløddelssarkomer	Begrænset aktivitet for uterint LMS (ORR 0.06 (95% CI 0.02-0.18).	
George S. et al	2014	Fase 2, single arm	2b	Letrozol 2,5 mg dagligt		Avanceret uterint LMS	Bedste respons var stabil sygdom hos 14 patienter (54%; 90% CI, 36%-71%). Den 12-ugers PFS-rate var 46% (90% CI, 29% -64%).	
Kyriazoglou A. et al	2021	Review	2a	Systemisk behandling		Uterint LMS	Første linje behandling bør være doxorubicin baseret.	
LAV-MALIGN ENDOMETRIE-STROMASARKOM (LG-ESS)								
Adjuverende endokrin behandling:								
Cui R. et al	2019	Metaanalyse	2a	Endokrin behandling		LG- ESS	Resultaterne viste, at sammenlignet med observationsgruppen medførte endokrinbehandling at risikoen for recidiv hos LG-ESS-patienter faldt betydeligt (RR = 0,63, 95% CI 0,43–0,92, P = 0,02), mens endokrinbehandling ikke havde nogen	

							signifikant effekt på den samlede overlevelse (RR = 0,56, 95% CI 0,16–2,00, P = 0,38)	
Amant F. et al	2007	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende endokrin behandling		ESS	Bland stadie III-IV ESS, der modtog adjuverende endokrin behandling fik 1 ud af 5 (20%) med behandling recidiv og 3 ud af 4 (75%) uden behandling recidiv (forskel = 55,0%, 95% CI =6,8-81,2%).	
Gronchi et al.	2021	ESMO Soft tissue and visceral sarcomas guideline	B			Bløddelssarkomer	Adjuverende endokrin behandling kan overvejes.	
Koh WJ. et al	2016	NCCN International guideline. Uterine sarkomer version 1. 2016	B			Uterine sarkomer	Adjuverende endokrin behandling eller observation ved stadie I LG-ESS. Ved stadie II–IVA LG-ESS adjuverende endokrin behandling samt plus/minus adjuverende stråleterapi.	
Adjuverende kemoterapi:								
Berchuck A. et al	1990	Retrospektiv studie	2b	Systemisk behandling og stråleterapi		ESS	10/18 patienter (56%) behandlet med hysterektomi alene udviklede recidiv efter en median tid på 34 måneder, mens 4/7	

							patienter (57%) behandlet med kirurgi og/eller adjuverende kemoterapi/stråleterapi, udviklede recidiv efter en median tid på 29 måneder.	
Adjuverende stråleterapi:								
Sampath S. et al	2010	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende stråleterapi		Uterine sarkomer. ESS (N=361)	Signifikant positiv effekt på lokal regionalt recidiv-fri overlevelse for både den samlede patientpopulation og undergruppen af patienter med ESS (efter 5 år: 97% versus 93%; efter 8 år 97% versus 87%).	
Barney B. et al	2009	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende stråleterapi	Ingen	ESS	Den 5-årige samlede overlevelse hos de patienter der blev opereret plus adjuverende stråleterapi var 72,2% versus 83,2% for operation alene.	
Reed NS. et al	2008	Fase 3, randomiseret	2b	Adjuverende stråleterapi 51 GY, 28 fraktioner, 1.8 GY per fraktion givet over 5 uger.	Observation	Stadie I og stadie II uterine sarkomer (N=224). N=28 med ESS.	Median progressionsfri overlevelse var 6,22 år i stråleterapi armen versus 4,93 år i observations-armen,	Antallet af patienter med ESS var for lille til at tillade nogen analyse.

							HR 1,19 (95% CI = 0,82–1,72; P = 0,3524).	
Koh WJ et al	2016	NCCN International guideline. Uterine sarkomer version 1. 2016	B			Uterine sarkomer	Adjuverende endokrin behandling bør gives ved stadie I–IV ESS samt adjuverende stråleterapi ved stadie II – IVA ESS.	
Behandling for avanceret/metastatisk sygdom:								
Cheng X. et al	2010	Retrospektivt studie	2b	Endokrin behandling		Lav-malign ESS	Patienter, der modtog endokrinbehandling, havde en samlet responsrate på 27%; yderligere 53% havde stabil sygdom, med en median tid til progression på 24 måneder.	
Dahhan T. et al	2009	Case serie	4	Endokrin behandling		Lav-malign ESS	Efter endokrin behandling havde 9 (82%) patienter et objektivi respons (4 komplet respons; 5 partial respons), en stabil sygdom (26+ måneder) og en progressiv sygdom.	N=11.
Pink D. et al	2005	Case serie	4	Endokrin behandling		Lav-malign recidiverende ESS	2/3 patienter responderede på medroxyprogesteron-acetat som første-linje	

							behandling (1 CR; 50+ Måneder, 1 PR; 9 måneder). 4/5 patienter responderede på letrozol som første-linje behandling (3 PR; 3+, 9+ and 10+ måneder)	
Chu MC. et al	2003	Case serie	4	Endokrin behandling		Lav-malign recidiverende ESS	En responsrate på 88%. 7/8 patienter (88%) havde enten stabil sygdom (3/8, 38%) eller komplet respons (4/8, 50%).	N=8.
Yamaguchi M. et al	2015	Retrospektivt studie	2b	Letrozol		N=5 med resterende eller recidiverende ESS	Median behandling med letrozol var 53 (10 - 96) måneder. Komplet respons hos 2 patienter, partial respons hos 1 patient og stabil sygdom hos 2 patienter.	
Ryu H. et al	2015	Retrospektiv analyse	2b	Aromatase hæmmere		Inoperabel eller recidiverende ESS	Respons rate på 77,4% (komplet respons, 25,8%; partial respons, 51,6%). Responsraten for første-linje behandling svarede til den ved anden-linje behandling eller højere (84,6 versus. 72,2%; P = 0,453).	
Ramondetta LM. Et al	2009	Fase 2, single arm	2b	Mifepriston		Avanceret eller recidiverende Lav-malign ESS	Ingen PR eller CR blev observeret.	

Thanopoulou E. et al	2015	Retrospektivt studie	2b	Endokrin behandling		Lav-malign recidiverende/m etastatisk ESS	3/13 patienter blev behandlet med tamoxifen på diagnose-tidspunktet af metastatisk ESS; forbedring i sygdommen blev observeret med ophør af tamoxifen.	
Nasioudis D. et al	2019	Review og meta analyse	2a	Bevarelse af ovarier for lav-malign ESS		Lav-malign ESS	Tamoxifen anbefales ikke da det kan være associeret med højere risiko for recidiv.	
Gronchi et al.	2021	ESMO Soft tissue and visceral sarcomas guideline	B				Kemoterapi kan gives når der ikke er effekt af endokrin behandling.	
Harter P. et al	2006	Fase 2, single arm	2b	PegLiposomal Doxorubicin og carboplatin		Karcinosarkom, uterint LMS og ESS (N=6 men kun 4 evaluerbare)	1 med partial respons, 2 med stabil sygdom og 1 med progression.	
Bois du A et al	2007	Fase 2, single arm	2b	PegLiposomal Doxorubicin og carboplatin		N=140.	1 ESS med komplet respons.	N=11 med uterine sarkomer
Sutton G. et al	1996	Fase 2, single arm	2b	Ifosfamid		Lav-malign recidiverende/m etastatisk ESS	Den samlede respons rate var 33%. Tre patienter (14%) med komplet respons og fire (19%) med partial respons.	
Høj-malign ESS og uddifferentieret								

uterint sarkom (UUS):								
Gronchi et al.	2021	ESMO Soft tissue and visceral sarcomas guideline	B			Bløddelssarkomer	Der findes ingen data på adjuverende kemoterapi men det kan diskuteres i udvalgte tilføjede som f.eks patienter med høj-risiko sygdom.	
Meurer M. et al	2019	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende kemoterapi og stråleterapi		Høj-malign ESS og UUS	Kemoterapi, korrelerede med forbedret samlet overlevelse (P = 0,034, P = 0,002, P = 0,006). I den multivariate analyse var adjuverende stråleterapi en uafhængig prognostisk faktor for samlet overlevelse (P = 0,012) og for sygdomsfri overlevelse (P = 0,036).	
Koh WJ. et al	2016	NCCN international guideline. Uterine sarkomer. Version 1. 2016	B			Uterine sarkomer	Ved stadie I HG-ESS og UUS anbefales enten observation eller adjuverende kemoterapi. Ved stadie II og III HG-ESS og UUS med komplet resekerede tumorer, anbefales at systemisk adjuverende kemoterapi plus/minus adjuverende stråleterapi bør overvejes. Ved stadie	

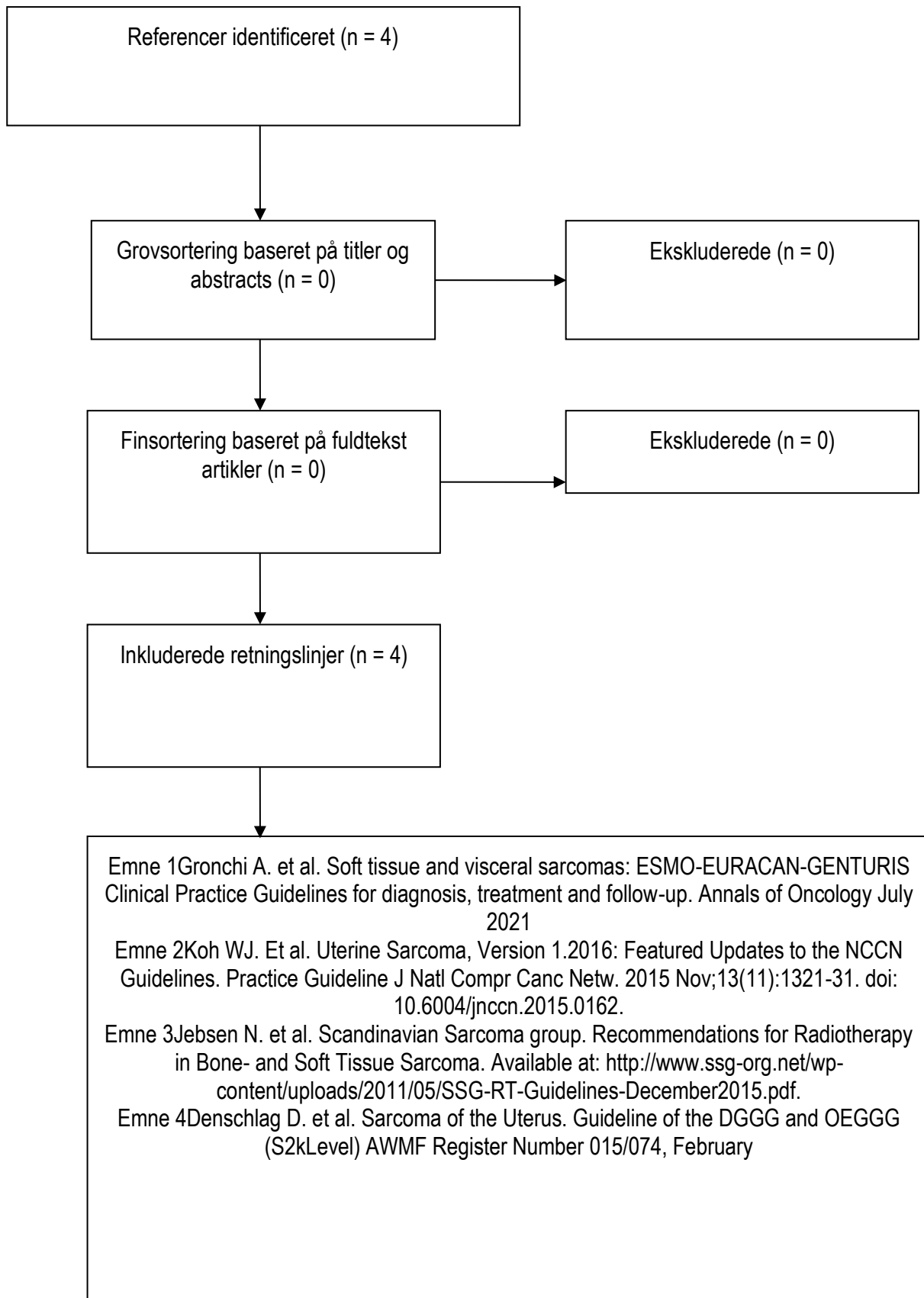
							IVA HG-ESS og UUS skal kemoterapi og stråleterapi gives. Ved stadie IV5 HG-ESS og UUS skal kemoterapi plus/minus pallierende stråleterapi gives.	
Philip CA et al	2014	Retrospektivt studie	2b	Kirurgi, onkologisk behandling og stråleterapi		Høj-malign UUS	Ved avanceret/metastatisk sygdom er doxorubicin baseret behandling standard.	
Schick U. et al	2012	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende stråleterapi		ESS	Den multivariate analyse viste, at i den samlede patientpopulation (ESS og UUS) var stråleterapi mod bækkenet forbundet med en signifikant forbedret samlet overlevelse (P = 0.007) og sygdomsfri overlevelse (P = 0.013).	
Barney B. et al	2009	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende stråleterapi		ESS	5-årige OS og årsags-specifikke overlevelse for patienter, der blev opereret plus adjuverende stråleterapi var 72.2% og 80.1% versus 83.2% og 90.7% for kirurgi alene.	
Denschlag D. et al	2019	Retningslinje	2a			Uterine sarkomer	Ved avanceret/metastatisk HG-ESS og UUS	

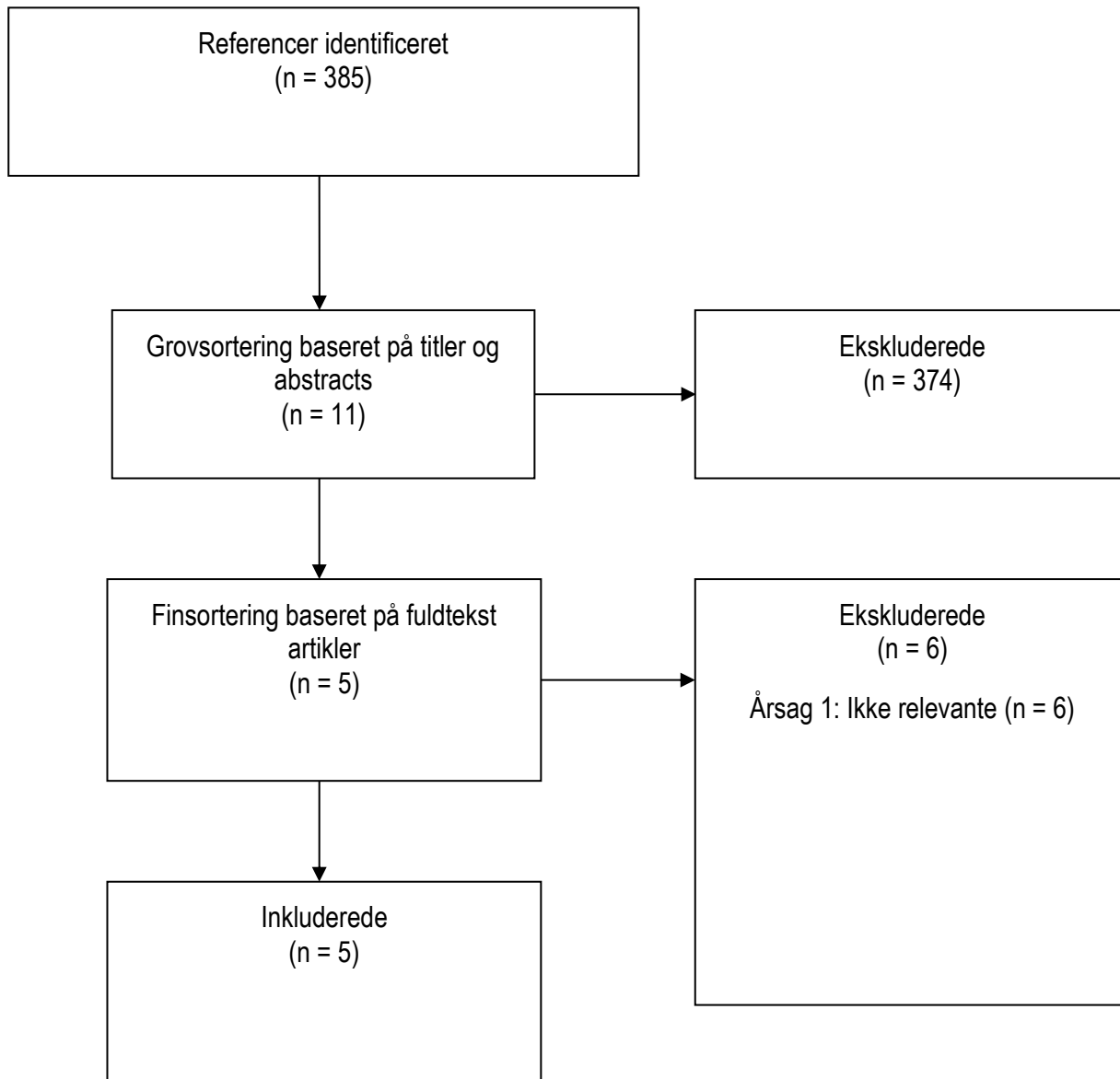
							anbefales kemoterapi på lige fod med bløddelssarkomer	
Baniak N. et al	2018	Retrospektivt studie	2b			Metastatisk høj-malign og lav-malign ESS	I to tilfælde med høj-malign ESS viste histopatologien også områder med lav-malign komponent.	
Uterint adenosarkom:								
Seagle BL. et al	2016	Database studie	2c	Adjuverende stråleterapi og kemoterapi.		Uterint adenosarkom. N=1884	Adjuverende stråleterapi var associeret med nedsat OS HR 2.14 (95% CI (1.38–3.33), P=0.0007 og adjuverende kemoterapi var ikke signifikant associeret med OS HR 2.09 (95% CI 1.57-2.78), P=3.5 × 10 ⁻⁷ .	N=164, der modtog adjuverende kemoterapi.
Denschlag D. et al	2019	Retningslinje	2a			Uterine sarkomer	Ved sarkomatøs overvækst kan der eventuelt tilbydes kemoterapi med samme behandlingsregime som for andre høj-maligne bløddelssarkomer. Ved recidiv uden sarkomatøs overvækst men med positiv ekspression af hormonreceptor, kan der eventuelt tilbydes	

							endokrin behandling som for LG-ESS.	
Natheson MJ et al	2016	Review	2a	Kirurgi, stråleterapi, kemoterapi og endokrin behandling		Uterint adenosarkom	Uterine adenosarkomer er ER positive hos 33 til 75 % og PR positive hos 50 % til 76 %	Endokrin behandling kan overvejes hos patienter med avanceret/metastatisk sygdom.
Nathanson MJ. et al	2017	Retrospektivt studie	2b	Kirurgi, stråleterapi, kemoterapi og endokrin behandling		Uterint adenosarkom. N=78.	Den samlede overlevelse blev ikke påvirket af kemoterapi, P = 0,58, palliativ stråleterapi, P = 0,58 eller endokrinbehandling, P = 0,15. Respons rate (CR + PR) var 31,2% for doxorubicin baserede regimer og 14,3% for gemcitabin/docetaxel.	Første-linje kemoterapi blev givet til 59 patienter. Kun 21 patienter havde skanninger, der var evaluerbare for respons.
Tanner E. et al	2013	Retrospektivt studie	2b	Kirurgi, stråleterapi, kemoterapi og endokrin behandling		Uterint adenosarkom. N=31.	Ingen adjuverende behandlingsmodalitet var identificerbar. Ved lokal avanceret/dissemineret uterint adenosarkom plus/minus sarkomatøs overvækst havde standard kemoterapi regimer effekt som ved andre bløddelssarkomer.	

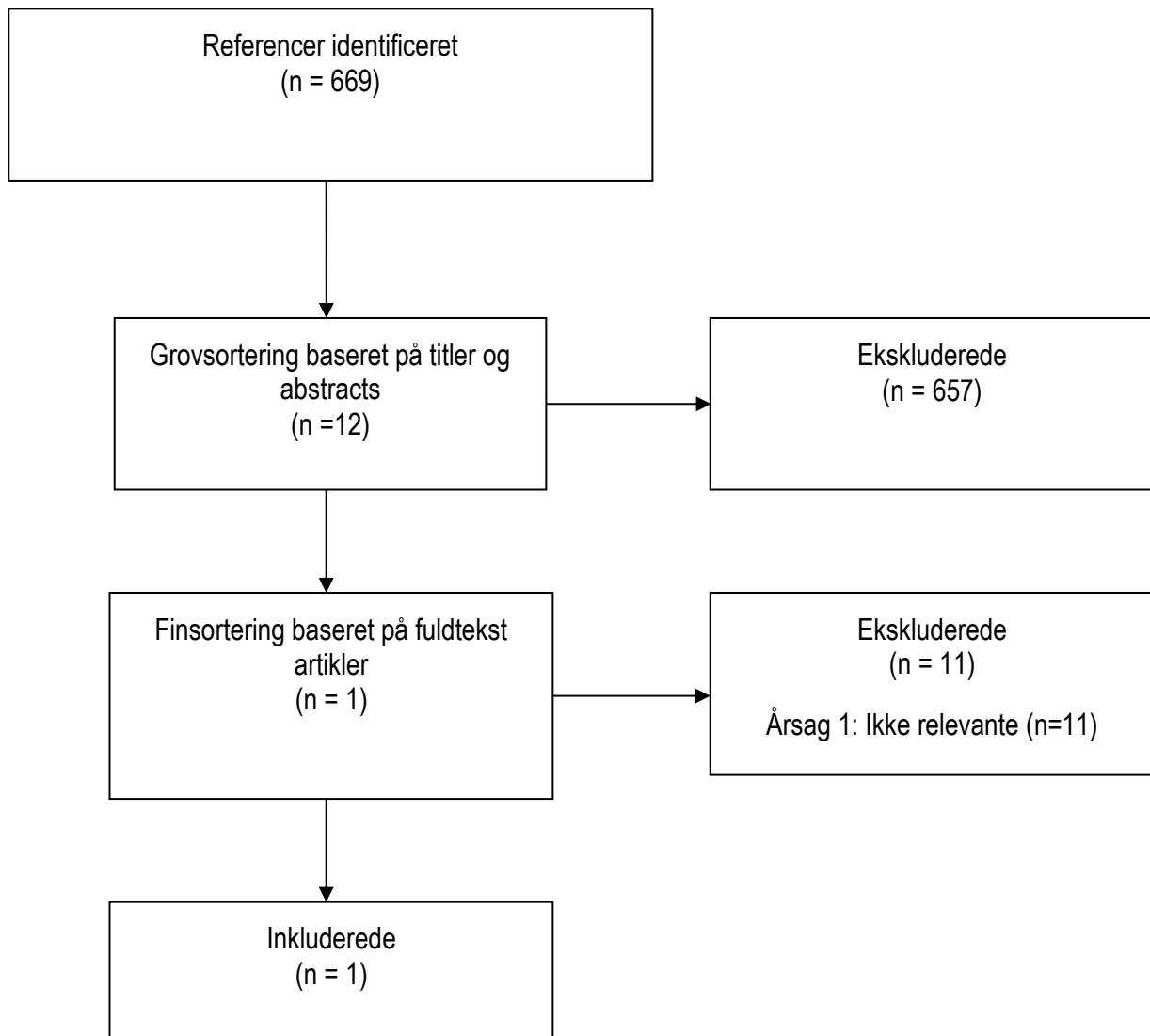
Bilag 3 – Flowchart over artikler til onkologiafsnittet

Flowchart – Guidelines



Flowchart – Systematiske oversigtsartikler, primære studier og case serier filtreret på clinical trials, RCT, systematiske reviews og metaanalyser

Flowchart – Systematiske oversigtsartikler, primære studier og case serier filtreret på alder (+18 år)



8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdoms område: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.