

Endometriecancer och Uterussarkom

Regional tillämpning av nationellt vårdprogram

Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro (RCC)
Publiceras endast på RCC:s hemsida www.rccuppsalaorebro.se
Regionalt vårdprogram för sarkom
Uppsala januari 2014

Innehållsförteckning

1. VÅRDPROGRAMMETS SYFTE	4
2. ARBETSGRUPPEN	4
3. ENDOMETRIECANCER	5
3.1 STADIEINDELNING	5
3.2 PRE-OPERATIV RISKGRUPPSINDELNING	5
3.3 SAMMANFATTANDE REKOMMENDATIONER	6
3.4 POSTOPERATIV RISKGRUPPERING	7
3.5 KOMPLETTERANDE BEHANDLING	7
3.5.1 Stadium IV samt stadium III med känd kvartumör	9
3.6 RECIDIV	9
3.7 UPPFÖLJNING	10
3.8 FLÖDESSCHEMA	10
3.9 KVALITETSREGISTRERING	14
3.10 ENDOMETRIEHYPERPLASI	14
3.11 TERAPIFÖRSLAG	15
4. UTERUSSARKOM	17
4.1 STADIEINDELNING	17
4.2 INCIDENS OCH KLASSIFIKATION	18
4.3 ETIOLOGI	18
4.4 PATOLOGI	19
4.4.1 Leiomyosarkom	19
4.4.2 Endometriestromasarkom	21
4.4.3 Adenosarkom	21
4.4.4 Odifferentierat sarkom (inklusive höggradigt endometriestromasarkom)	22
4.4.5 Heterologa sarkom	22
4.5 PROGNOTISKA FAKTORER	23
4.6 KLINISKA SYMTOM OCH DIAGNOSTIK	23
4.7 KIRURGISK BEHANDLING	23
4.7.1 Leiomyosarkom	23
4.7.2 Endometriestromasarkom	24
4.7.3 Odifferentierat sarkom	24
4.8 ADJUVANT TERAPI	24
4.9 TERAPI VID METASTASER/RECIDIVERANDE SJUKDOM	24
4.10 UPPFÖLJNING	24
5. REFERENSER	25

1. VÅRDPROGRAMMETS SYFTE

Det regionala vårdprogrammet för endometrieccancer är baserat på och underordnat det nationella vårdprogrammet för endometrieccancer. Det regionala vårdprogrammet är en anpassning till de lokala förhållandena i Uppsala - Örebro regionen.

Det regionala vårdprogrammet har utarbetats i samverkan mellan representanter för alla landsting som ingår i regionen. Representanterna framgår av nedanstående lista. Vårdprogrammet är tänkt som ett underlag för att kunna skapa ett enhetligt omhändertagande inom regionen för utredning, kirurgiskt- och onkologiskt behandling, samt en enhetlig uppföljning av patienter med endometrieccancer. Vårdprogrammet är också ett arbetsredskap för patologer och radiologer för att kunna skapa en enhetlig beskrivning av sjukdomen som kan underlätta samverkan mellan regionens sjukhus.

Det är arbetsgruppens målsättning att vårdprogrammet skall revideras ca vartannat år och uppdateras i relation till det nationella vårdprogrammet.

2. ARBETSGRUPPEN

Rene Bangshøj	Vårdprogramansvarig, KK USÖ
Louise Bohr	Onkologen, USÖ
Fatma Bäckman	KK, USÖ
Bengt Tholander	Onkologen, UAS
Karin Stålberg	KK, UAS
Ann Wettervik	KK, UAS
Leif Holm	KK, Falun
Ruth Hermansson	KK, Falun
Alvaro Castillio	KK, Gävle
Christine Hess	KK, Hudiksvall
Barbro Hallberg	KK, Karlstad
Margareta Lood	KK, Karlstad
Margareta Bergdahl	KK, Karlstad
Anne-Marie Lejon	KK, Västerås
Kaj Wedenberg	KK, Västerås
Antonina Bergman	Radiolog, UAS

3. ENDOMETRIECANCER

3.1 STADIEINDELNING

FIGO kirurgisk stadiindelning för endometriecancer (2009)

Stadium I	Tumören är begränsad till corpus uteri
IA	Ingen myometrieinvasion eller < 50 % av myometriet
IB	Invasion ≥ 50 % av myometriet
Stadium II	Tumören invaderar stromat i cervix, ingen spridning utanför uterus*
Stadium III	Lokal och/eller regional utbredning av tumören**
IIIA	Tumören invaderar serosan på corpus uteri och/eller adnexa
IIIB	Utbredning till vagina och/eller parametrier
III C	Metastaser till pelvina och/eller paraaortala lymfkörtlar
IIIC1	Positiva pelvina körtlar
IIIC2	Positiva paraaortala lymfkörtlar med/utan positiva pelvina körtlar
Stadium IV	Tumören invaderar blås- och/eller tarmmukosa, och/eller distansmetastaser
IVA	Tumörinvolvering av blås- och/eller tarmmukosa
IVB	Fjärrmetastaser, inkluderande intraabdominala metastaser och/eller inguinala lymfkörtelmetastaser

* Endocervikal utbredning som enbart involverar slemhinna och körtlar skall hänföras till stadium I.

** Positiv cytologi skall rapporteras separat och föranleder ingen ändring av stadium

3.2 PRE-OPERATIV RISKGRUPPSINDELNING

Preoperativ högrisk (Cirka 25-30 % av alla patienter)

- Seropapillär eller **klarcellig** histologisk typ eller
- **FIGO grad 3** (lågt diff. endometrioid typ) eller
- **Non-diploid DNA-profil** eller
- Uppenbart **kliniskt cervixengagemang** (inte bara i skrap)
- **Preoperativ lågrisk**, ingen av ovannämnte kriterier. (cirka 70 – 75 % av alla patienter)

3.3 SAMMANFATTANDE REKOMMENDATIONER

Utredning

Vid misstanke om endometriecancer bör transvaginalt ultraljud och endometriebiopsi/fraktionerad abrasio utföras. Vid oklart svar/kvarstående misstanke om endometriecancer eller fortsatta blödningar trots benigt PAD bör hysteroskopi med riktad provtagning ske.

Vid verifierad endometriecancerdiagnos skall:

- CT buk och thorax utföras
- Om kliniskt uppenbart cervixengagemang även MR bäcken
- DNA ploidiestämning på skrapmaterialet beställas

Primär behandling

Alla patienter som bedöms vara operabla bör genomgå primär operation utförd av van tumörkirurg.

Det fåtal patienter som inte bedöms kunna genomgå primär kirurgi ska diskuteras multidisciplinärt för ställningstagande till annan terapi. Om patienten är inoperabel p.g.a. interkurrent sjuklighet och har en endometriecancer som bedöms vara begränsad till uterus bör brachybehandling övervägas.

I första hand rekommenderas laparoskopiskt ingrepp omfattande:

- Hysterektomi + SOE bilat.
- Buksköljvätska ska tillvaratas för cytologi.
- Buken ska alltid kartläggas och lymfkörtelstatus bedömas. Om metastasmissänkta körtlar skall dessa om möjligt avlägsnas med clipsmarkering av tagstället eller åtminstone biopseras och clipsmarkeras. All makroskopisk tumör bör så långt som möjligt avlägsnas.
- Om patienten tillhör den **preoperativa högriskgruppen** (icke endometrioid typ eller FIGO grad 3 eller är icke diploid) och preoperativ utredning inte talat för extrauterin spridning bör patienten genomgå adekvat pelvin och paraaortal (upp till njurkärnen) lymfkörtelutrymning. I detta vårdprogram definieras adekvat pelvin lymfkörtelutrymning som resektion av minst 10 körtlar i bäckenet och adekvat paraaortal lymfkörtelutrymning som minst 5 utförskaftade paraaortala körtlar. Ingreppet förutsätter att patienten inte har kontraindikationer för kirurgi av denna omfattning. S.k. lymfkörtelsampling rekommenderas inte.
- Vid typ II histologi (serös, klarcellig, FIGO grad 3) bör omentresektion utföras och peritoneala biopsier tas som vid ovarialcancerkirurgi.
- Vid kliniskt uppenbart cervixengagemang av tumören rekommenderas radikal hysterektomi.
- Följande frågor till patologen ska finnas i PAD remissen:
 - Histologisk typ
 - FIGO grad
 - Myometrieinvasion
 - Tumörstorlek

- Lymfovaskulär invasion
- Cervikalt engagemang inklusive stromainvasion
- Extrauterin spridning
- Antal lymfkörtlar per station
- Antal lymfkörtlar med metastaser
- Periglandulär växt
- DNA ploidi

3.4 POSTOPERATIV RISKGRUPPERING

Lågrisk

- Stadium I, endometrioid histologi utan någon av nedanstående riskfaktorer:
 - Non-diploidi
 - Myometrieinfiltration (MI) \geq 50 % av uterusväggen
 - FIGO grad 3

Medelrisk

- Stadium I, endometrioid histologi och med högst en av nedanstående riskfaktorer:
 - Non-diploidi
 - Myometrieinfiltration (MI) \geq 50 % av uterusväggen
 - FIGO grad 3

Högrisk

- Stadium I, endometrioid histologi med två eller fler av nedanstående riskfaktorer:
 - Non-diploidi
 - Myometrieinfiltration (MI) \geq 50 % av uterusväggen
 - FIGO grad 3
- Samtliga stadium II
- Samtliga stadium III–IV
- Samtliga med icke-endometrioid histologi oavsett stadium*

* (UPSC, klarcellscancer, carcinosarkom eller skivepitelcancer. Observera att adeno-skvamös räknas till endometrioida.)

3.5 KOMPLETTERANDE BEHANDLING

Postoperativ behandling är oftast adjuvant och patienten är opererad till makroskopisk tumörfrihet. Det bedöms föreligga tillräckligt starka evidens för att rekommendera adjuvant behandling till flera grupper men det fulla värdet av tilläggsbehandling är ofullständigt känt. Många med den aktuella diagnosen är

äldre multisjuka kvinnor. Flera av nedanstående förslag innebär en intensiv behandling och det är viktigt att väga risk mot potentiell nytta i det enskilda fallet.

Behandlingsrekommendationer

Stadium I

Endometrioitt adenocarcinom

Kir stadiindelning (FIGO)	Grad	Ploidi	Behandling *
Lågrisk			
IA ej körtelutrymd	1-2	Diploid	Ingen adjuvant behandling
Medelhög risk			
IA körtelutrymd	1-2	Aneuploid	HDR 3 Gy x 6
IA ej körtelutrymd	1-2	Aneuploid	HDR 3 Gy x 6
IA körtelutrymd	3	Diploid	HDR 3 Gy x 6
IA ej körtelutrymd	3	Diploid	HDR 3 Gy x 6
IB ej körtelutrymd	1-2	Diploid	HDR 3 Gy x 6
Hög risk			
IB körtelutrymd	3	Diploid	TP x 4 + HDR 3 Gy x 6
IB ej körtelutrymd	3	Diploid	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy
IB körtelutrymd	1-2	Aneuploid	TP x 4 + HDR 3 Gy x 6
IB ej körtelutrymd	1-2	Aneuploid	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy
IA-IB körtelutrymd	3	Aneuploid	TP x 4 + HDR 3 Gy x 6
IA-IB ej körtelutrymd	3	Aneuploid	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy

Serös, klarcellig eller carcinosarkom

Kir stadiindelning (FIGO)	Grad	Ploidi	Behandling*
IA-B körtelutrymd	-	-	TP x 4 + HDR 3 Gy x 6
IA-B ej körtelutrymd	-	-	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy

Stadium II

Endometrioid, serös, klarcellig eller carcinosarkom

Kir stadiindelning (FIGO)	Grad	Ploidi	Behandling *
II körtelutrymd	-	-	TP x 4 + HDR 3 Gy x 6
II ej körtelutrymd	-	-	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy + HDR 2,5 Gy x 4

Stadium III

Endometrioid, serös, klarcellig eller carcinosarkom

Kir stadieindelning (FIGO)	Grad	Ploidi	Behandling *
IIIA	-	-	TP x 6
IIIB	-	-	TP x 4 + BF 45 Gy/1,8 Gy + HDR individ. dos (om vaginal spridning)
IIIC1-2	-	-	TP x 4-6 +/- BF +/- para aortalt fält 45 Gy/1,8 Gy

*Vaginal brachy ges vanligtvis med HDR teknik, fler likvärdiga fraktioneringar används. Patienter i medelhög riskgrupp bör rekommenderas vaginal brachyterapi, men ska informeras om att det finns olika terapimöjligheter med för- och nackdelar och att pat kan välja att avstå. brachybehandling. Vid stadium II och IIIB med vaginal spridning rekommenderas brachybehandling starkt utan detta förbehåll. Viktigt att göra patienten delaktig i behandlingsupplägget. Viktigt att informera patienten om att det finns olika terapimöjligheter, att informera om för- och nackdelar vid olika behandlingar. Att göra patienten delaktig i behandlingsupplägget.

TP = paklitaxel 175 mg/m² och karboplatin AUC5

BF = bäckenfält fler likvärdiga fraktioneringar såsom 46 Gy/2 Gy kan användas.

3.5.1 Stadium IV samt stadium III med känd kvartumör

Individuell behandling beroende på lokalisation och omfattning av fjärrmetastasering samt om det finns kvarvarande tumör efter kirurgi. Patienten bör diskuteras vid multidisciplinär konferens och kombinationer av radioterapi, kemoterapi och/eller hormonell behandling övervägas. Primär kemoterapi är vanligtvis TP x 6.

3.6 RECIDIV

Samtliga patienter bör bedömas av gyn-onkolog/tumörkirurg. Behandlingen av recidiv är individualiserad och kan bestå av kirurgi, radioterapi, kemoterapi, endokrin behandling eller kombinationer av dessa modaliteter.

- Vid recidiv bör man i första hand utreda om kurativt syftande kirurgi eller strålbehandling är möjlig.
- Enbart kemoterapi eller hormonell behandling får i första hand betraktas som palliativ behandling.

- Som första linjens kemoterapi föreslås paklitaxel (175 mg/m²) och karboplatin (AUC 5) 6 kurer om patienten bedöms klara den behandlingen.
- I andra linjen kan man överväga liposomalt doxorubicin (40 mg/m²), doxorubicin (60 mg/m²) eller epirubicin (60 mg/m²). Observera maxdos 550 mg/m² för doxorubicin, och 1000 mg/m² epirubicin.
- Utöver dessa två linjers kemoterapi finns ingen evidens för nytta av ytterligare kemoterapi.
- Hormonell behandling kan framför allt vara av nytta vid högt differentierade, hormonreceptor positiva tumörer med spridning. I första hand föreslås medroxyprogesteronacetat 200mg x 1.

3.7 UPPFÖLJNING

Regelbunden uppföljning av endometriecancer patienter föreslås under 5 år (vid varje återbesök).

Högrisk-patienter = Postop onk behandling given

Lågrisk-patienter = Ingen postop onk behandling given

- Kontrollbesökets medicinska huvudsyften är att tidigt detektera lokala recidiv, identifiera och behandla biverkningar av behandling, samt efterhöra symtom på fjärrmetastasering.
- Följa upp och lindra behandlingsrelaterade biverkningar, psykosociala besvär, sexuell dysfunktion mm

Kontrollintervaller:

- Var 3:e-4:e månad upp till 2 år efter avslutad behandling
- Var 6:e månad upp till 5 år efter avslutad behandling

3.8 FLÖDESSCHEMA

Beskrivning av flödet för patienter med endometriecancer. Angivna tider är målvärden samt

1. **Tid från remissutfärdande till första besök hos läkare på specialistmottagning.**
Många patienter söker direkt till gynekolog vid post menopausal blödning. Om patienten söker annan läkare först bör patienten omgående remitteras till gynekolog för vidare utredning. Detta ska ske skyndsamt.

Tiden från gynekologisk undersökning med endometrieprovtagning till PAD-svar och därpå följande information till patienten bör hållas kort.

Tiden från gynekologisk undersökning/ remisskrivning till radiologisk undersökning till svar och därpå följande information till patienten bör hållas kort

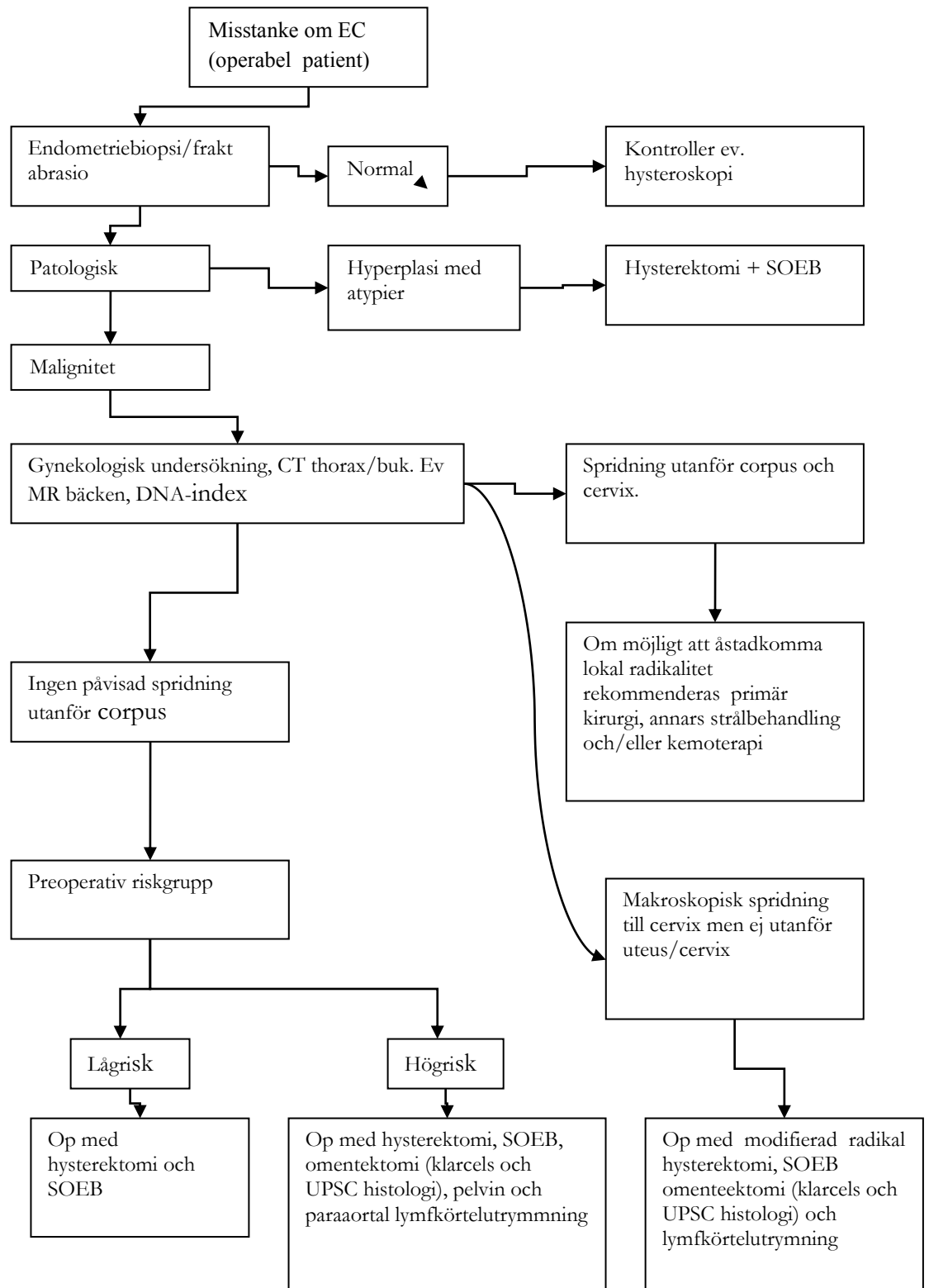
2. Tid från 1:a besök på KK till primär terapeutisk åtgärd vid nyupptäckt cancer

Tiden mellan 1:a besök på KK och primär terapeutisk åtgärd som vanligtvis är kirurgi bör hållas så kort som möjligt.

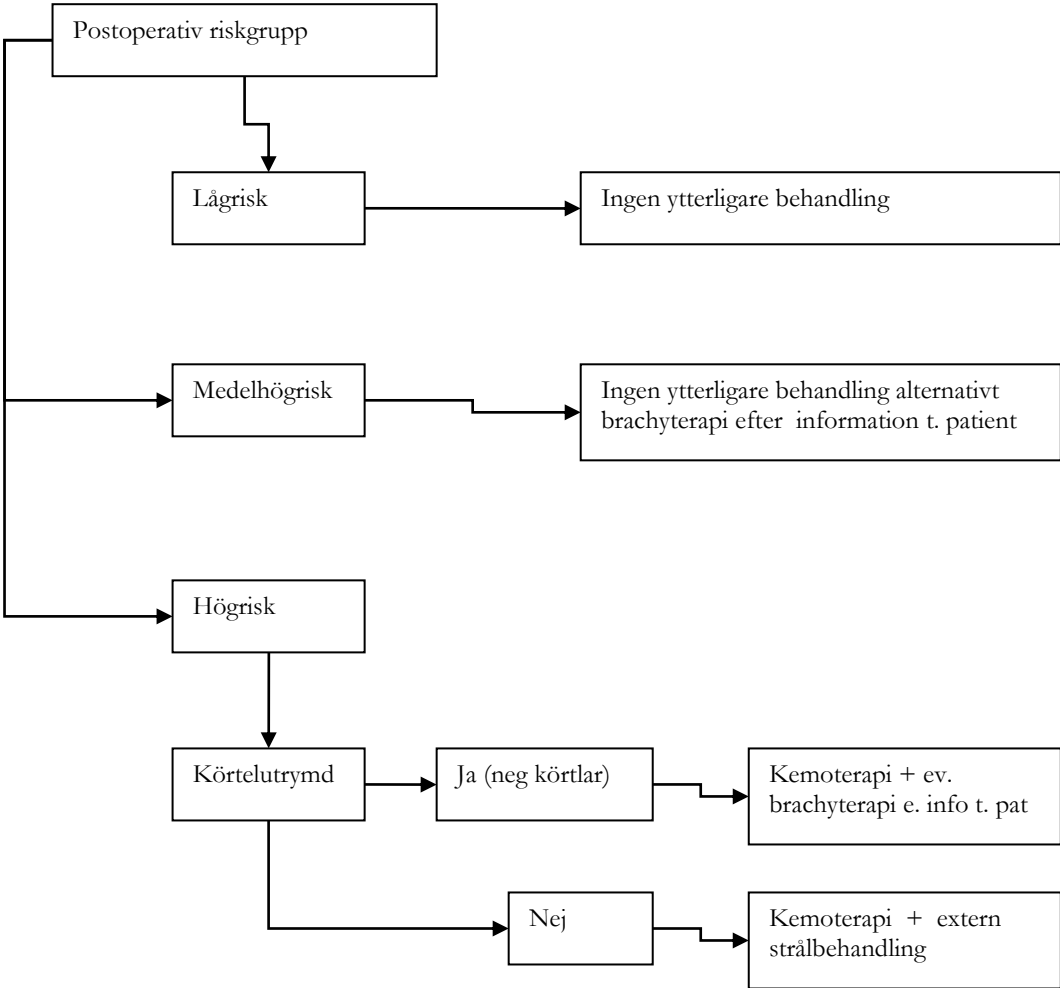
Förslag till ledtider vid olika åtgärder

Åtgärd	Arbetsdagar mellan aktiviteter	Kommentarer
Remiss från VC eller kontakt från patient till besök hos gynekolog	2 veckor	
Diagnostisk åtgärd – till första terapeutisk åtgärd – oftast operation	4 veckor	
Operation till PAD svar	2 veckor	
Beslut om efterbehandling/remiss onkolog	2 veckor	
Behandlingsstart på kompletterande behandling	2 veckor	

Utredning - operation



Postoperativ behandling. Kirurgiskt stadium I



3.9 KVALITETSREGISTRERING

Det är väsentligt att alla kliniker/mottagningar som tar hand om endometrieccancer patienter har rutiner för ifyllande av uppgifter till det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk onkologi, <http://www.vinkcancer.se/inca/>
Varje patient ska registreras i med en blankett för:

- Anmälan
- Kirurgisk behandling
- Avslutad primärbehandling
- Icke – kirurgisk recidivbehandling

Detaljer och ingående kontrollmodaliteter framgår av nationellt vårdprogram för endometrieccancer.

Kontrollbesök och utfall ska registreras i nationellt register.

3.10 ENDOMETRIEHYPERPLASI

Malignt potential

Hyperplasi innebär att endometriet är överaktivt och uppvisar större och ett klart ökat antal prolifererande körtlar. Beroende på körtlarnas arkitektur klassificeras hyperplasin som enkel eller komplex. Risken för cancerutveckling vid enkel hyperplasi är mycket låg (1 %). Även vid komplex hyperplasi är risken låg (3 %). Atypisk hyperplasi grundar sig på cytologiska kriterier och risken för utveckling till cancer är 8 % vid enkel atypisk hyperplasi och 29 % vid komplex atypisk hyperplasi (6). Dessutom visas i många studier att diagnosen komplex atypisk hyperplasi ändras efter hysterektomi till endometrieccancer i 30 % - 50 % av fallen (3).

Symptom och Diagnostik

Symptomatologin och den diagnostiska utredningen vid endometriehyperplasi är principiellt densamma som vid endometrieccancer.

Behandling

Övergången från hyperplasi utan atypi till hyperplasi med atypi och cancer kan betraktas som ett "continuum" över tid, där det kan vara svårt att i enskilda fall ge prognos för denna utveckling. Ofta är hyperplasin hos en pre- eller perimenopausal kvinna associerad med blödningsproblem som i sig kan motivera operativ åtgärd. Utvecklingen av hyperplasin är ibland associerad med hormonell substitution. Därför kan utsättning av östrogen få en hyperplasi att gå tillbaka. Vid val av åtgärd bör patientens ålder, fysiska status och operabilitet beaktas. Det tar en viss tid för en atypisk hyperplasi att utvecklas till endometrieccancer och därför kan en äldre, sjuk kvinna behandlas med gestagener för att reducera blödningsproblemen. Patienten bör följas upp och uppmanas att söka vid blödning.

Hyperplasi utan atypi

Hos pre- eller perimenopausala kvinnor rekommenderas vid enkel hyperplasi i första hand medicinsk behandling, ex. cyklisk behandling med gestagen (12-14 dagar per månad), eventuellt med en östrogen-gestagenkombination vid klimakteriella besvär. Vid terapivikt (blödningsrubbning) eller vid påvisad övergång i komplex hyperplasi (3 % risk för utveckling av cancer) kan hysterektomi eller endometriresektion övervägas.

Hyperplasi med atypi

På grund av den uppenbara risken för cancerutveckling på sikt samt faktum att i 30 % av fallen handlar det redan nu om en samexisterande högt differentierad cancer bör hysterektomi utföras.

Hos äldre kvinnor måste ålder, allmän kondition och operabilitet beaktas innan beslutet om hysterektomi kan fattas. Konservativ behandling med kontinuerlig gestagen kan många gånger förordas. Endometriebiopsi kan utföras för utvärdering av terapieffekt. Behandlingen kan pågå livslångt och blödningsfrihet är ett uttryck för att hyperplasin gått i regress. Vid blödningsrubbning eller konstaterad kvarvarande atypi kan gestagendoser modifieras eller hysterektomi omvärderas.

Hos yngre kvinnor med fertilitetsönskan kan man överväga en konservativ strategi under övervakning med hydrosonografi och/eller hysteroskopisk riktade resektionsbiopsier från endometriet. (7,8,9).

3.11 TERAPIFÖRSLAG

(Källa: vårdprogram OC syd, Jan Persson)

Enkel hyperplasi utan atypi

Premenopausala kvinnor:

- Cykliskt gestagen såsom T Primolut Nor 5 mg 1 x 2, T Provera 10 mg 1 x 1 12–14 dagar/cykel till symtomfrihet (3–6 månader).
- P-piller.
- Depo-provera.
- Mirena-spiral.
- Endometriresektion.

Postmenopausala kvinnor:

- Sätt ut eventuellt östrogen.
- Uteslut hormonproducerande ovarialtumör.
- Viktnedgång.
- T Provera 10 mg x 1 i 3 månader, med ny endometriebiopsi därefter.

Komplex hyperplasi utan atypi

Premenopausala kvinnor:

- Cykliskt gestagen enligt ovan eller kontinuerligt gestagen.
- Mirena-spiral.

Postmenopausala kvinnor:

- Som ovan.
- Kan ges under flera år. Vid utsättning skall ultraljud av endometriet göras efter 1 år och vid behov biopsi av endometriet.
- Överväg hysterektomi om inte blödningskontroll uppnås.

Enkel och komplex hyperplasi med atypi

Önskan om bibehållen fertilitet:

- Verifiera diagnosen med fraktionerad abrasio (inte endast endometriebiopsi) för att utesluta malignitet.
- Behandling med kontinuerligt gestagen (T Megace 160 mg x 1, T Provera 100 mg x 2).
- Endometriebiopsi efter 3 månader. Kvarstående atypi räknas som terapivikt.
- Vid regress av atypin ges T Provera 10 mg cykliskt enligt ovan.
- Fortsatta endometriebiopsier regelbundet.
- Hysterektomi vid terapivikt eller vid avslutad fertilitetsönskan.

Postmenopausal kvinna eller då ingen fertilitetsönskan kvarstår

- Hysterektomi + SOEB + buksköljvätska som vid corpuscancer.
- Eventuellt fryssnitt per-operativt för att utesluta malignitet.
- Om patienten icke är operabel kan man ge gestagen kontinuerligt enligt ovan med upprepade endometriebiopsier. Glöm ej att verifiera diagnosen med en fraktionerad abrasio.
- Även brachyterapi kan ges till icke operabla patienter.

Vid hysterektomi utfört på grund av komplex hyperplasi med atypi finner man en övergång till endometrie cancer i 17–51 % av fallen.

4. UTERUSSARKOM

(Källa: vårdprogram OC syd, Jan Persson)

4.1 STADIEINDELNING

Uterussarkomen har tidigare stadiindelats som endometrieccancer men sedan 2009 finns en särskild FIGO-stadieindelning för de olika histologiska typerna av uterussarkom.

FIGO stadiindelning för sarcoma uteri (uterussarkom) 2009

Leiomyosarkom, endometriestromasarkom och adenosarkom*

Stadium I Tumören begränsad till uterus

- IA Tumörstorlek <5 cm
- IB Tumörstorlek >5 cm

Stadium II Tumörutbredning i bäckenet

- IIA Tumörutbredning till adnexa
- IIB Tumörutbredning till andra extrauterina pelvina vävnader

Stadium III Tumörutbredning till abdominala vävnader

(att tumören p.g.a. sin storlek sticker upp i buken utan överväxt på bukorgan berättigar inte att en tumör klassificeras som stadium III)

- IIIA En tumörförändring
- IIIB Mer än en tumörförändring
- IIIC Metastaser till pelvina och/eller paraaortala lymfkörtlar

Stadium IV

- IVA Tumören invaderar blåsa och/eller rectum
- IVB Spridning av tumörväxt till avlägsna organ (fjärrmetastaser)

Carcinosarkom

CS i corporis uteri stadielindelas som carcinom i corporis uteri.

* Anmärkning: Samtidiga tumörer i corporis uteri och ovarium/pelvis associerade med ovariell/pelvin endometriosis skall klassificeras som multipla primära tumörer.

4.2 INCIDENS OCH KLASSIFIKATION

Uterussarkom är ovanligt och visar allmänt en aggressiv och dålig prognos. De utgör < 1 % av de gynekologiska maligniteterna och endast 2–5 % av maligniteter i uterus. Drygt 100 nya fall diagnostiseras årligen i Sverige. Uterussarkomen indelas i fem grupper som skiljer sig åt beträffande histopatologi, klinisk bild och prognos:

- **Carcinosarkom (CS)**, tidigare kallad Mixed Mesodermal Malignant Tumor eller Müllersk Blandtumör, uppstår från odifferentierade celler från Müllerska systemet och innehåller såväl maligna epiteliala celler som maligna stroma-celler. *Carcinosarkomen betraktas som en högmalign epitelial tumör och behandlas i detta vårdprogram under avsnittet endometrie-cancer.*
- **Leiomyosarkom (LMS)** utgår från glatta muskelceller.
- **Endometriestromasarkom (ESS)**, tidigare lågradig ESS, utgår från bindvävs-celler.
- **Adenosarkom** ovanlig blandtumör med benign epitelial komponent och malign sarkomkomponent.
- **Odifferentierat sarkom** (tidigare höggradig ESS), saknar differentiering.

Carcinosarkomen är vanligast och utgör cirka 50 % av uterussarkomen, leiomyosarkomen utgör 40 % och endometriestromasarkomen 8 %.

Det finns olika klassifikationssystem för uterussarkom utarbetade av bl a International Society of Gynecologic Pathologists/WHO och Gynecologic Oncology Group. I dessa system beskrivs tumörerna som endera icke-epiteliala eller blandade epiteliala/icke-epiteliala. Skillnaden mellan systemen är att man inkluderar samtliga tumörer från vävnader normalt förekommande i uterus i den första och alla primära uterusalignteter i den sistnämnda. I Sverige används företrädesvis WHO-klassifikationen.

4.3 ETIOLOGI

Etiologin är till största delen okänd. En ökad risk att utveckla såväl carcinosarkom som endometrioid adenocarcinom föreligger efter långtidsbehandling med

tamoxifen. Ökad risk av framför allt CS har även rapporterats efter tidigare bäckenbestrålning.

4.4 PATOLOGI

Förslag till mall för PAD-svar

- Typ (leiomyosarkom, stromacellssarkom m m)
- Storlek
- Mitosförekomst/10 HPF (High Power Field)
- Cellatypi (lätt, måttlig, grav/fokal, generell)
- Nekroser
- Kärlinvasion
- Radikalitet med marginaler
- Infiltrerande randzon ("pushing border")
- Extrauterin förekomst

4.4.1 Leiomyosarkom

Makroskopi

50–75 % solitära utan leiomyom. Oftare grå-gul/rosa snittyta, större och mjukare med nekros, blödning. Mer oregelbunden avgränsning mot omgivande myometrium än leiomyom. Vid "ovanlig myombild" – tag 1 bit/cm.

Mikroskopi

Mitoser: vanligen > 15/10 HPF, 5–9/10 HPF – kan ses vid leiomyom, 10–20/10 HPF kan ses men är ovanligt vid leiomyom.

Celltäthet åtminstone måttlig.

Tumörcellsnekroser ses i 80 %. Abrupt övergång från viabla celler till nekrotiska celler utan mellanliggande granulationsvävnad eller fibros. Kvarvarande atypiska celler kan ibland ses i nekrosen, oftast perivaskulärt. Differentiera från infarkt- eller hyalina nekroser. Blödningar är vanligt. Oftast utan akut inflammation.

Gradering kontroversiellt: Prognos bygger på spridning, alternativt storlek och mitotiskt index.

Färgningar, differentialdiagnoser: Positiv för muskelmarkörer (Actin, Desmin)mest specifik, men inte helt sensitiv är Caldesmon. Kan innehålla CAM5.2 +EMA + celler. Kan även likna stromasarkom vid förlust av fibrillär eosinofil cytoplasma och rundare kärnor, trikromfärgningar kan locka fram den fibrillära tegelröda cytoplasman. Både stromaceller och glattmuskelceller kan vara actin- och desminpositiva. Leiomyosarkom kan, liksom lågradigt endometriestromasarkom, vara ER+.

Myxoida leiomyosarkom

Makroskopi

Gelatinös, kan te sig välavgränsad.

Histologi: Infiltrativt växande i oregelbundna tungor, ibland i vener. Ofta lågt antal mitoser, 2 eller mer/10 HPF p.g.a. glest liggande celler. Rikligt matrix, svagt basofilt eller eosinofilt.

För malignitetsgradering av leiomyomatösa tumörer rekommenderas nedanstående schema.

Nekros	Atypi	Mitoser/10 HPF	Diagnos
Ja	Diffus, måttlig, grav	Alla nivåer	Leiomyosarkom
	Ingen, lätt	≥ 10	Leiomyosarkom
	Ingen, lätt	< 10	STUMP (OBS diff mot infarcerat leiomyom)
Nej	Diffus, måttlig, grav	≥ 10	Leiomyosarkom
	Diffus, måttlig, grav	< 5	Atypiskt leiomyom med låg recidivrisk
	Diffus, måttlig, grav	5–9 eller atypiska mitoser	STUMP
	Ingen, lätt	< 5	Leiomyom
	Ingen, lätt	≥ 5	Mitotiskt aktivt leiomyom (enligt WHO > 5)
	Fokal, måttlig till grav	≥ 5	STUMP
	Fokal, måttlig till grav	< 5	Atypiskt leiomyom

STUMP = Smooth muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential

4.4.2 Endometriestromasarkom

Endometriekomponenten är mjuk, beige, jämn. Polypoid, intramural växt dominerar ofta. Initialt diffust förtjockat endometrium, senare nodulär härd, slutligen stor, dåligt avgränsad tumör.

Histologi: Celler som vid endometriestroma i proliferationsfas, minimal atypi, sparsamt med mitoser som invaderar i myometriet. Rikligt med tunnväggiga kärl, liknar spiralartärerna, jämnt fördelade. Svåravgränsad, invaderar ibland myometriet extensivt. Invasion av lymf- och kärlrum är karakteristiskt, därav det äldre namnet ”**endolymfatisk stromamyos**”. Ibland spolcellig. I 20 % extensiv nekros. Oftast mindre än 3/10 HPF, vid benign cytologi har samma benigna klinik setts vid upp till 24 mitoser/10 HPF. Ej atypiska mitoser. Retikulin ses i specialfärgning kring enskilda celler eller små grupper av celler. Hyaliniserade zoner och plack samt aggregat med skumceller eller foci med nekros kan ses. Deciduavandling kan ses, samt myxoida varianter. I 11–40 % finns körtlar av endometrietypp. ”Sex-cord” liknande områden kan också ses.

Immunhistokemi: Positiva för vimentin och CD10, och vanligen för ER och PGR. Fokal eratin- (framför allt CK19), aktin- och desminpositivitet kan ses. Vanligen negativa för caldesmon.

Differentialdiagnoser: Jämn kant (pushing margin) vid stromal nodulus, diploida med låg S-fas. Körtelfattig adenomyos, framför allt hos äldre. Diffus stark infärgning för 2 glattmuskelmärkörer ex actin och desmin talar för leiomyomatös tumör, ex HCL (Highly Cellular Leiomyoma) eller leiomyosarkom, vanligen endast fokal positivitet i stromasarkom. Positiv CD10-färgning kan ses i leiomyosarkom (10). Kombinerad glattmuskel-stromatumör finns. Områden med ”sex-cord like elements” kan vara positiva i inhibin, CD99, desmin och keratinfärgningar. Hemangiopericytom eller vaskulärt leiomyom (mindre celltätt) kan misstänkas vid riklig vaskularisering.

4.4.3 Adenosarkom

Oftast polypoida kring 6 cm (1–20 cm) i diameter, beige-brun med multipla små hemorragier eller nekros i 25 %, eventuellt små cystor. 25–30 % invaderar myometriet ibland med kärlinväxt. Vanligare än adenofibrom eller adenomyom.

Histologi: Bild kan likna phyllodestumörer med dilaterade eller tilltryckta körtlar. Karakteristiskt är stromakondensation kring körtlar och klyftor och här ses den mest uttalade atypin och mitosrikedom, detta skiljer adenosarkom från de flesta övriga blandtumörer. Här ses $2 \geq 20$ mitoser/Hpf, > 10 mitoser/10 Hpf i de hypercellulära områdena. Vanligen endast lätt cytologisk atypi, ibland måttlig. Spolformade eller runda celler som liknar endometriestroma eller fibroblaster. Glattmuskellceller och skumceller ses också. Fall med riklig fibros och bedrägligt benign bild i delar av tumören finns. Kan uppstå i ordinär corpuspolyp. ”Sarcomatous overgrowth” om ren sarkomatös komponent utan körtlar, ofta höggradig, ses i mer än 25 % av den totala tumörvolymen, prognostiskt sämre med 44–70 % recidiv (jfr 14–25 % recidiv och 10–26 % dödsfall). Benigt epitel

eventuellt atypi OK men inte invasion. Ibland ses adenocarcinom i intilliggande endometrium.

IHC: Fokalt CD10, mer positivitet vid låggradiga, varierande positivitet för glattmuskelmärkörer kan ses. Ki67 hög vid sarkomatös överväxt men ingen signifikant höjning vid låggradig. P53 kan vara positivt framför allt i höggradiga, negativt i endometriepolyper, endometriosis, adenofibrom och ESS. Förlust av PGR vid sarkomatös överväxt.

Diff: Adenofibrom (kräver < 2 mitoser/10 Hpf, inte uttalad stromal cellularitet och inte mer än lätt cellatypi, AFIP s. 165), carcinosarkom. APA (Atpiskt Polypoidt Adenomyom) som ofta har rikligt med skivepitelmetaplasi (morula) kan ha mitoser i stromat, < 2/10 Hpf.

Recidiv: vanligast i vagina, pelvis och abdomen. Hematogen spridning ovanligt.

4.4.4 Odifferentierat sarkom (inklusive höggradigt endometriestromasarkom)

Histologi: Heterogen grupp. Oftast > 10 mitoser/10 HPF, 85 % med atypiska mitoser. 66 % extensiv nekros. Subtypen höggradigt ESS kan man benämna fall som överlappar med områden med låggradig ESS. Stark positivitet för CD10 och frånvaro av (eller sparsam) positivitet för muskelmärkörer har också rekommenderats som diagnostiska för stromacellssarkom. Destruktiv infiltration med blödning och nekros samt inslag av stora bisarra, eventuellt multinukleära celler och foci med glattmuskel-differentiering kan ses. Heterolog komponent kan finnas, observera frånvaro av epitelial komponent differentierat carcinosarkom.

Differentialdiagnoser: Andra mjukdelssarkom – rhabdomyosarkom, osteosarkom, liposarkom, malignt fibröst histiocytom.

Immunhistokemi: Positiv i Vimentin. Positivitet ses för CD10 framför allt i låggradiga ESS, ibland i höggradiga. Dessa kan också vara ER+, negativ i EMA och caldesmon. Inhibin-negativ, men områden med ”sex-cord like elements” kan vara positiva. Fokal keratinpositivitet har setts i ett fåtal fall. Ibland svag positivitet i desmin och aktin.

4.4.5 Heterologa sarkom

Rhabdomyosarkom är det vanligaste rena heterologa sarkomet följt av kondrosarkom, osteosarkom, liposarkom eller med blandade komponenter.

4.5 PROGNOTISKA FAKTORER

Den viktigaste prognostiska faktorn för samtliga sarkomtyper är stadium vid diagnos. Över 50 % av sarkomen upptäcks i stadium I. Spridningen sker både hematogent (framför allt LMS) och lymfogent (CS). Fjärrmetastaseringen sker främst till lungor samt till lymfkörtlar i bäckenet och paraaortalt. Vid recidiv är fjärrmetastasering vanligare än lokoregionala recidiv. 5-årsöverlevnaden för leiomyosarkom är 15–25 %. Mycket högt antal mitoser (> 20 per 10 HPF) är förenat med sämre prognos men skall bedömas i relation till atypigraden (se ovan, kapitel Patologi). För ESS i stadium I är 5-årsöverlevnaden omkring 80 %.

4.6 KLINISKA SYMTOM OCH DIAGNOSTIK

De vanligaste symtomen är blödningsrubbningsar och lågt sittande buksmärter. Uterus är nästan alltid förstörad vid leiomyosarkom och LMS kan inte kliniskt skiljas från benigna myom. Sarkom bör misstänkas hos en kvinna vars uterus tillväxer efter menopaus. Vid CS är uterus ofta normalstor och diagnosen kan ofta ställas med endometriebiopsi eller via abrasio. LMS diagnostiseras däremot sällan via endometriebiopsi/abrasio, eftersom tumören kan växa i uterusväggen utan att bryta igenom livmoderslemhinnan.

Datortomografi av buk, bäcken och thorax skall ingå i den primära utredningen. Sarkomen sprids tidigt hematogent och små lungmetastaser kan upptäckas vid CT-undersökning.

4.7 KIRURGISK BEHANDLING

I stadium I kan kirurgi vara kurativ behandling. Optimal cytoreduktion i stadier med spridning utanför corpus uteri har evaluerats i endast ett fåtal studier och resultaten är inte entydiga. Det är inte heller klart definierat vad som är optimal cytoreduktion vid sarkom.

4.7.1 Leiomyosarkom

Total hysterektomi, SOEB, buksköljvätska för cytologi, lymfadenektomi/biopsi av förstörade lymfkörtlar samt biopsi av metastassuspekta förändringar. Hos premenopausala kvinnor kan ovarierna kvarlämnas. Spridning till lymfkörtlar eller adnexa finns endast hos 3 % i tidigt stadium. Vare sig SOEB eller lymfkörtelutrymning har dock kunnat påvisas vara oberoende prognostiska faktorer för överlevnad. Postmenopausalt utföres oftast SOEB p.g.a. att det trots allt finns en liten risk för metastasering. Dessutom förekommer lågradigt hormon känsliga leiomyosarkom.

4.7.2 Endometriestromasarkom

Adekvat hysterektomi, SOEB, buksköljvätska för cytologi, lymfadenektomi vid förstörade körtlar i cytoreducerande syfte samt biopsi av metastassuspekta förändringar. 65–86 % diagnosticeras i st I–II. 30–50 % recidiverar och oftast i lilla bäckenet. Radikal hysterektomi görs vid flertal nordiska centra. Incidensen av lymfkörtelengagemang varierar från 0–33 %. Systematisk lymfkörtelutrymning har ej kunnat påvisas leda till förlängd överlevnad.

4.7.3 Odifferentierat sarkom

Total hysterektomi, SOEB, buksköljvätska för cytologi, adenektomi/biopsi av förstörade lymfkörtlar samt biopsi av metastassuspekta förändringar. Få data finns angående incidens av lymfkörtelspridning. Ytterligare data behövs men hittills finns ej evidens för systematisk lymfkörtelutrymning.

4.8 ADJUVANT TERAPI

Någon överlevnadsvinst med adjuvant kemo- eller radioterapi vid uterusarkom har inte påvisats i randomiserade studier. Avsaknaden av överlevnadsvinst med adjuvant radioterapi vid LMS förklaras åtminstone delvis av att fjärrmetastasering är vanligare än lokoregionala recidiv. Adjuvant gestagenterapi har rekommenderats vid lågradigt ESS, men konklusiva studier saknas.

4.9 TERAPI VID METASTASER/RECIDIVERANDE SJUKDOM

Vid recidiv av endometriestromasarkom skall aromatshämmare alternativt gestagenterapi övervägas i första hand beroende på den höga förekomsten av östrogen- respektive progesteronreceptorer. Vid metastaserande leiomyosarkom ges cytostatikabehandling och i terapival sker samarbete med kollegor inom allmänonkologin, vilka behandlar mjukdelssarkom. Fas 2-studier har visat en något förbättrad överlevnad med kombinationen gemcitabin-docetaxel i såväl första som andra linjen vid recidiverande LMS, dock med påtaglig toxicitet. Fortfarande är dock kombinationen doxorubicin-ifosfamid att betrakta som förstaval givet i 4–6 cykler beroende på terapisvar. Strålbehandling används mot lokalrecidiv samt i palliativa situationer medan kirurgi kan övervägas exempelvis vid en enskild lungmetastaser.

4.10 UPPFÖLJNING

Alla patienter följs enligt samma schema som vid högrisk endometrie-cancer. Om radiologiska kontroller i det individuella fallet är indicerade, bör thorax inkluderas.

5. REFERENSER

Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *The Lancet Oncology* 2009; 12: 1188-1198

Blackmon SH, Shah N, Roth JA et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 877-884

Cancer Incidence in Sweden 2009: Socialstyrelsen

Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94:256-266

Dinh TA, Olivia EA, Fuller Jr AF et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10 year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. *Gynecol Oncol* 2004; 92:648-652

DiSaia PJ, Percorelli S. Gynecological sarcomas. *Semin Surg Oncol* 1995; 10:369-373

Fang Z, Matsumoto S, Ae K et al. Postradiation soft tissue sarcoma: a multiinstitutional analysis of 14 cases in Japan. *J Orthop Sci* 2004; 9:242

Gadducci A. The management of patients with uterine sarcoma: A debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65:129-142

García-Martínez E, Prefasi LE, García-Donas J et al. Current management of uterine sarcomas. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 307-314

Guintoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89:460-469

Hensley ML, Blessing JA et al. [Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial.](#) *Gynecol Oncol* 2008; 109:329-34

Jaffe ES, Harris NL, Stein H and Vardiman JW (eds.): WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon 2003

Kanjeekal S, Chambers A, Fung Kee Fung M et al. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: A systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97:624-6

Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and

oophorectomy. *Cancer* 2008; 112:820-830

Kurman RJ (ed.): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Fifth edition. Springer Verlag 2002

Memarzadeh S, Mundt A, Plaxe S, Goff B, Savarese D, Falk S. Uterine sarcoma: Staging and treatment. Up to Date Publication. Review.

McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Oncol* 2002; 12:687-690.

McCluggage et al. CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathol* 2001 Sep; 39(3):273-8

Oliva E, Young RH, Amin MB et al. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus. A study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:403-412

Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 177-178

Reich O, Regauer S. [Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma](#). *Curr Opin Oncol* 2007; 19:347-52

Santos L, Garg K, Diaz J, Soslow R, Hensley M, Alektiar K, Barakat R, Leitao M. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecologic Oncology* 2011; 121:319-322

Shah JP, Bryant CS, Kumar S et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1102-1108

Silverberg SG and Kurman RJ. *Atlas of Tumor Pathology – Third Series Fascicle 3. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1992

Sorbe B, Johansson B. [Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in uterine sarcomas](#). *Int J Oncol* 2008; 32:1111-1117

Zagouri F, Dimopoulos A-M, Fotiou S et al. Treatment of early uterine sarcomas:



Tillämpningsanvisningarna är utarbetade av en regional arbetsgrupp och fastställda av Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro.