

PROTOCOL Regio Gynaecologische Oncologie Amsterdam

Uteriene sarcomen 2020

RICHTLIJNEN VOOR ONDERZOEK EN BEHANDELING VAN MALIGNE MESENCHYMALE
TUMOREN VAN DE UTERUS

Inhoud

Samenvatting.....	4
Hoofdstuk 1 Inleiding	5
Hoofdstuk 1.1 Inleiding	5
Hoofdstuk 1.2 Incidentie	5
Hoofdstuk 1.3 Overleving.....	6
Hoofdstuk 1.4 Risicofactoren	7
Hoofdstuk 2 FIGO stadiumindeling en TNM classificatie	8
Hoofdstuk 3 Diagnostiek	9
Hoofdstuk 3.1 Anamnese	9
Hoofdstuk 3.2 Lichamelijk onderzoek	9
Hoofdstuk 3.3 Laboratoriumdiagnostiek	9
Hoofdstuk 3.4 Preoperatieve histologie.....	9
Hoofdstuk 3.5 Beeldvormende diagnostiek.....	10
Hoofdstuk 4 Organisatie van zorg	11
Hoofdstuk 4.1 Organisatie van zorg	11
Hoofdstuk 5 Pathologie resectiepreparaat en verslag.....	11
Hoofdstuk 5.1 Leiomyosarcomen	12
Hoofdstuk 5.2 Endometrium stroma sarcomen.....	12
Hoofdstuk 5.3 Ongedifferentieerde sarcomen	13
Hoofdstuk 6 Therapie.....	14
Hoofdstuk 6.1 Chirurgie	14
Hoofdstuk 6.2 Adjuvante therapie uterinen leiomyosarcoom	15
Hoofdstuk 6.3 Adjuvante therapie endometrium stroma sarcoom	15
Hoofdstuk 6.4 Varia.....	16
Hoofdstuk 7 Recidieven.....	17
Hoofdstuk 7.1 Diagnostiek	17
Hoofdstuk 7.2 Behandeling recidief.....	17

Hoofdstuk 7.2.1. Uterien leiomyosarcoom	17
Hoofdstuk 7.2.2. Endometriaal stromaal sarcoom.....	18
Hoofdstuk 7.3 Gemetastaseerd hooggradig uterien sarcoom.....	18
Hoofdstuk 8 Follow-up	19
Hoofdstuk 9 Referenties.....	20
Hoofdstuk 10 Studies	22
Hoofdstuk 11 Flowcharts	23
Hoofdstuk 11.1. Flowchart voor uterien leiomyosarcoom	23
Hoofdstuk 11.2. Flowchart voor endometriaal stromaal sarcoom	26

Samenvatting

Verrichtingen bij patiënten met de diagnose uterien sarcoom

- Anamnese: abnormaal vaginaal bloedverlies, fluor, mictie en defecatie klachten, pijn, vermagering, algehele malaise;
- Lichamelijk onderzoek: gewicht, lengte, WHO-performance status, palpatie lymfklieren inguinaal/supraclaviculair, auscultatie hart en longen op indicatie, abdomen, gynaecologisch onderzoek incl. rectaal toucher, -indien van toepassing- cervixcytologie, endometriumbiopsie
- Laboratoriumonderzoek: routine (preoperatief) bloedonderzoek
- Beeldvormend onderzoek:
 - o Standaard: transvaginale echografie
 - o MRI-pelvis ter overweging mits uterus nog in situ
 - o CT-thorax/abdomen
 - o Bij specifieke mictie- of defecatieklachten: cystoscopie/rectoscopie
 - o Bij (locoregionaal of unifocaal) recidief: overweeg PET
- Bespreken in MDO CGOA pre- en postoperatief met verslaglegging in het patiëntdossier en aan huisarts, verwijzers

Organisatie van zorg

Diagnostiek vindt plaats in het regioziekenhuis en patiënte wordt voor de primaire behandeling verwezen naar het CGOA. Wij hanteren de SONCOS normering zoals beschreven in het normeringsrapport, versie 8 2020.

Behandeling

Patiënten waarbij slechts zeer minimale verdenking op een uterien sarcoom bestaat, ondergaan geen uterusextirpatie d.m.v. morcellatie. De primaire behandeling van patiënten met een uterien sarcoom bestaat uit een uterusextirpatie met bilaterale salpingectomie en bilaterale oöphorectomie (BSO) bij vrouwen >45 jaar. Een BSO draagt niet bij aan een betere overleving en wordt daarom niet geadviseerd bij vrouwen <45 jaar.

Bijkomende systematische chirurgische stadiëring is niet aangewezen. Verdachte peritoneale laesies of lymfeklieren worden wel verwijderd. Het chirurgische beleid bij peritoneale ziekte is hoofdzakelijk afhankelijk van het histologisch type sarcoom. Bij stadium I ziekte is er geen indicatie voor adjuvante behandeling. Bij hogere stadia wordt het nut van adjuvante behandeling op individuele basis besproken.

Follow up

- Door verwijzend gynaecoloog in het regioziekenhuis of alternerend met centrumziekenhuis
- Schema: jaar 1 elke 3 maanden, jaar 2 elke 4 maanden, jaar 3 elke 6 maanden, jaar 4&5-jaarlijks
- Te verrichten onderzoek: algemeen en gynaecologisch onderzoek. Alleen op indicatie is aanvullend onderzoek geïndiceerd (echo, CT, MRI, PET). Op basis van het risicoprofiel kan al dan niet sneller overgegaan worden tot een aanvullend onderzoek.
- Bij recidief wordt patiënte besproken in het regionale MDO gynaecologie en MDO sarcomen.

Hoofdstuk 1 Inleiding

Hoofdstuk 1.1 Inleiding

Het hierna beschreven beleid vormt de basis voor de behandeling van patiënten met een uterinen sarcoom^{1,2}. Hiervan kan gedocumenteerd worden afgeweken.

Hoofdstuk 1.2 Incidentie

In Nederland wordt jaarlijks bij circa 90 vrouwen een uterinen sarcoom gediagnosticeerd. Maligne mesenchymale tumoren (sarcomen) en maligne mixed tumoren (carcinosarcomen) van de uterus zijn zeldzaam en omvatten ongeveer 5% van alle uterustumoren. Maligne mesenchymale tumoren, tezamen uterussarcomen genoemd, zijn o.a. leiomyosarcomen, endometrium stroma sarcomen en ongedifferentieerde endometriumsarcomen.³ Binnen de groep van de maligne mesenchymale tumoren komt het leiomyosarcoom (50%) het meest voor gevolgd door het endometrium stroma sarcoom (30%). Het (embryonaal/alveolair) rhabdomyosarcoom is extreem zeldzaam en komt het meest voor bij pasgeborenen en jonge meisjes (vaginaal, soms cervicaal). De andere sarcomen komen vaker, maar zeker niet louter, voor op latere leeftijd (gemiddeld ± 65 jaar).

Carcinosarcomen worden gezien als metaplastische carcinomen met zowel een sarcomateuze als een carcinomateuze component. Carcinosarcomen worden behandeld als een hooggradig endometrium carcinoom, en vallen daarmee buiten deze richtlijn³.

De endometriale stromale nodulus is een goedaardige stromale tumor.

Leiomyosarcomen (LMS)

Leiomyosarcomen (LMS) gaan uit van het gladde spierweefsel. Onderscheid tussen laaggradig en hooggradig LMS is in de meest recente WHO indeling vervallen.³ LMS metastaseren vooral naar de longen en slechts zeer zelden naar de lymfeklieren. Onderscheid tussen leiomyoom, een leiomyoom met onzeker maligne potentieel ("STUMP= Smooth muscle Tumor of Unknown Malignant Potential") en leiomyosarcoom wordt gemaakt op basis van cel- en kernatypie, aantal mitosen en voorkomen van coagulatievrije necrose.

Endometrium stroma sarcomen: laaggradig

Endometrium stroma sarcomen (LG-ESS, laaggradig) hebben vrijwel altijd oestrogeen en progesteron receptoren, worden meestal in vroeg stadium gediagnosticeerd en hebben een relatief goede prognose.

Endometrium stroma sarcomen: hooggradig

Hooggradige endometrium stroma sarcomen (HG-ESS) zijn meestal hormoonreceptor negatief en hebben een slechtere prognose.

Hooggradig Ongedifferentieerd sarcoom

Ongedifferentieerde sarcomen (US) zijn meestal hormoonreceptor negatief en hebben de slechtste prognose.

Adenosarcomen

Adenosarcomen zijn bifasisch met een benigne epitheliale component en een maligne mesenchymale component.

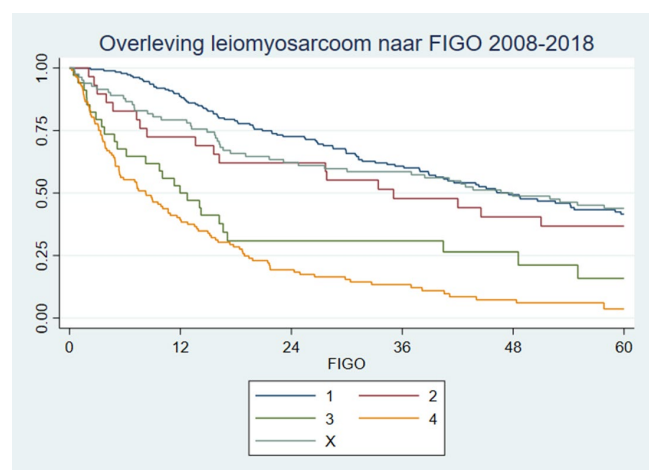
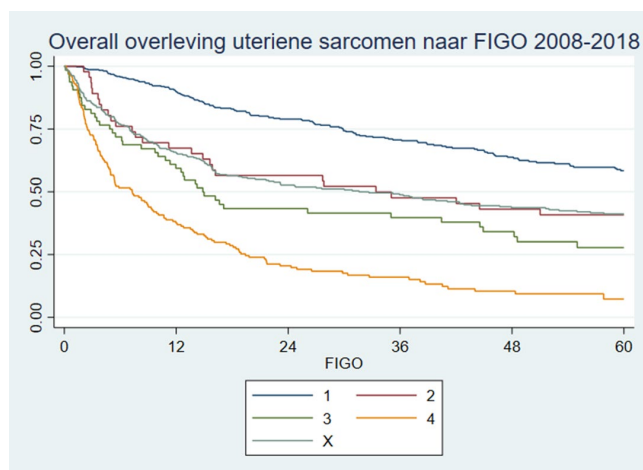
Stadium	1	2	3	4		Totaal
Tumorsoort						
Leiomyosarcoom	187	29	34	112	83	445
Stromasarcoom van het endometrium	112	16	28	44	65	265
Adenosarcoom	76	1	2	1	14	94
Ongespecificeerde sarcomen	0	0	0	0	29	29
Overige sarcomen	0	0	0	0	80	80
Total	375	46	64	157	271	913

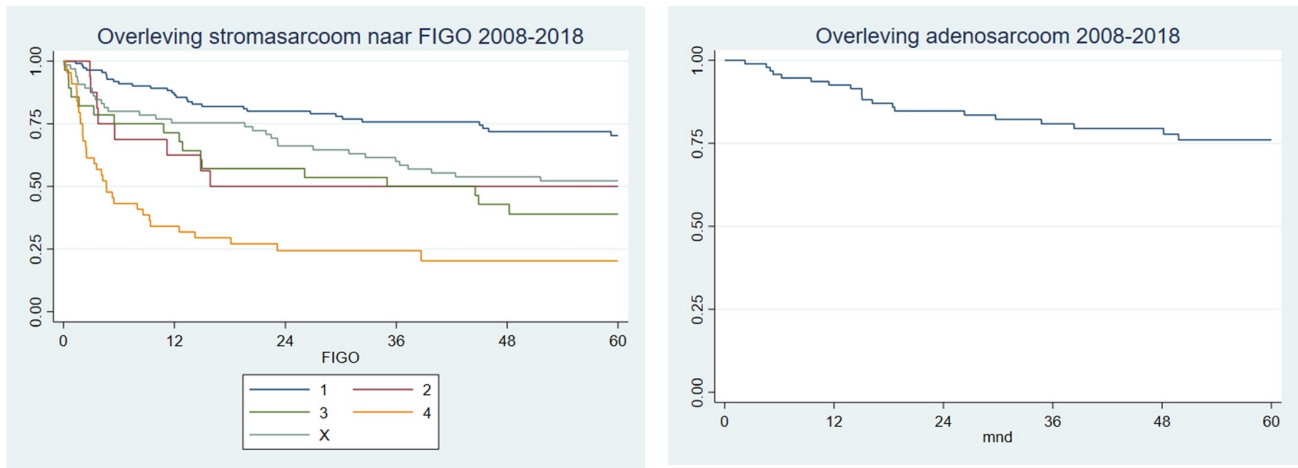
Tabel 1: Incidentie van subtypes uteriene sarcomen in Nederland (2008-2018) op basis van IKNL gegevens bij volwassenen.

Hoofdstuk 1.3 Overleving

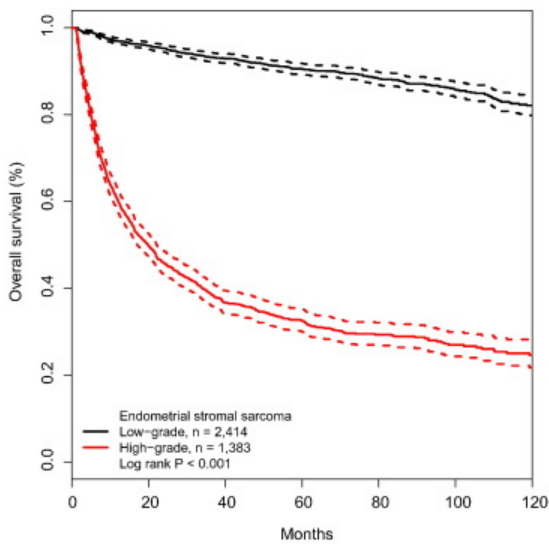
Voorspellers voor recidief van het endometrium stroma sarcoom zijn het stadium en de maligniteitsgraad (LG of HG ESS). LG ESS in stadium I recidiveert in 36 % van de gevallen en heeft een 5 jaars-overleving van 92%. De langere termijn uitkomst is somberder aangezien late recidieven mogelijk zijn en gezien het trage verloop van de ziekte. Tumoren in stadium III en IV recidiveren in 76% en hebben een overleving van 66%. Deze tumoren recidiveren meestal laat en voornamelijk in bekken of abdomen. Het HG ESS heeft een vergelijkbaar slechte prognose als het ongedifferentieerd sarcoom.

De 5 jaars-overleving bij het uterinen leiomyosarcoom en ongedifferentieerd uterinen sarcoom kan geschat worden op $\pm 50\%$ in stadium I en II en op $\pm 10\%$ in de stadia III-IV. Zuivere mesenchymale tumoren metastaseren snel en hematogeen (frequent naar longen en lever). De prognose is bijzonder somber wanneer bij de primaire ingreep resttumor achterblijft.





Figuur 1: Overleving voor verschillende subtypes uteriene sarcomen in Nederland op basis van IKNL data.



Figuur 2: Het verschil in prognose tussen LG-ESS en HG-ESS⁴

Hoofdstuk 1.4 Risicofactoren

Over de etiologie is relatief weinig bekend. De meeste patiënten met een uterine sarcoom hebben geen duidelijke risicofactor hoewel bekkenbestraling en tamoxifen het risico verhogen. Er zijn geen aanwijzingen voor genetische factoren.

Hoofdstuk 2 FIGO stadiumindeling en TNM classificatie

Stadiumindeling voor leiomyosarcoom en endometrium stroma sarcoom⁵

Klinisch	FIGO 2009	FIGO Corpus Uteri 2009	TNM
I	I - IA - IB	Tumor beperkt zich tot corpus uteri - kleiner dan 5 cm - groter dan 5 cm	T1 T1a T1b
II	II -IIA -IIB	Tumoruitbreiding buiten de uterus, nog binnen het bekken Adnexen betrokken Betrokkenheid van andere pelviene structuren	T2 T2a T2b
III	III -IIIA -IIIB -IIIC	Tumor breidt uit en groeit in abdominale weefsels 1 locatie Meer dan 1 locatie Metastasen naar bekken en/of para-aortale lymfeklieren	T3 T3a T3b T1-3N1
IV	IV -IVa -IVb	Tumor met ingroei in blaas en/of darm, en/of metastasen op afstand - Beperkt tot ingroei in blaas/darm - Metastasen op afstand	T4 en/of M1 T4 T1-4NxM1

Stadiumindeling voor uterinen adenosarcoom⁵

Klinisch	FIGO 2009	FIGO Corpus Uteri 2009	TNM
I	I - IA - IB -IC	Tumor beperkt zich tot corpus uteri - Tumor beperkt tot endometrium/endocervix zonder myometriale invasie - Minder dan 50% myometriale invasie - meer dan 50% myometriale invasie	T1 T1a T1b T1c
II	II -IIA -IIB	Tumoruitbreiding buiten de uterus, nog binnen het bekken Adnexen betrokken Betrokkenheid van andere pelviene structuren	T2 T2a T2b
III	III -IIIA -IIIB -IIIC	Tumor breidt uit en invadeert naar abdominale weefsels 1 locatie Meer dan 1 locatie Metastasen naar bekken en/of para-aortale lymfeklieren	T3 en/of N1 T3a T3b T1-3N1
IV	IV -IVa -IVb	Tumor met ingroei in blaas en/of darm, en/of metastasen op afstand - Beperkt tot ingroei in blaas/darm - Metastasen op afstand	T4 en/of M1 T4 T1-4NxM1

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

Hoofdstuk 3.1 Anamnese

Bij de anamnese dient er aandacht en rapportage te zijn van de volgende punten:

- Abnormaal vaginaal bloedverlies
- Fluor
- Mictie- en defecatieklachten
- Pijn, vermagering, algehele malaise

Uteriene sarcomen kunnen zich presenteren met abnormale bloedingen uit de baarmoeder, drukklachten (bv. drukgevoel, mictieklachten, obstipatie), vergrote baarmoeder of een opgezette buik. De hoeveelheid bloedverlies varieert en kan gepaard gaan met een vieze geur. Uteriene sarcomen kunnen ook asymptomatisch zijn en toevallig ontdekt worden als een uteriene massa bij klinisch bekkenonderzoek of beeldvorming. Zeker voor leiomyosarcomen wordt vaak in eerste instantie gedacht aan een goedaardig uterinen leiomyoom. Op basis van de klachten en klinische presentatie kan geen onderscheid gemaakt worden tussen een goedaardig leiomyoom en een uterinen sarcoom. Botmetastasen van een sarcoom kunnen ook leiden tot de eerste klachten.

Hoofdstuk 3.2 Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek dient het volgende te worden verricht:

- Gewicht, lengte, algemene conditie (WHO-ECOG-performance status)
- T: gynaecologisch onderzoek inclusief rectaal toucher, afnemen cervixcytologie (indien niet recent uitgevoerd) en endometriumsampling (Pipelle/VABRA)
- N: palpatie lymfklieren inguinaal/supraclaviculair
- M: onderzoek abdomen, onderzoek longen op indicatie

Hoofdstuk 3.3 Laboratoriumdiagnostiek

Routinematig wordt preoperatief bloedonderzoek verricht (incl. Hb, lever- en nierfunctie, bloedgroep, antistoffen). Er is geen tumormerker voor uteriene sarcomen. Bij hooggradige sarcomen kan het LDH verhoogd zijn (en als marker tijdens behandeling worden gebruikt).

Hoofdstuk 3.4 Preoperatieve histologie

Gynaecologische sarcomen zijn zeldzaam. Ze kunnen voorkomen in alle gynaecologische organen (uterus, ovarium, cervix, vagina of vulva), ze komen echter het meest frequent voor in het corpus uteri.

Vaak is voor de definitieve classificatie van uteriene sarcomen het hysterectomie specimen nodig (hoofdstuk 5).

De kans dat er (aanwijzingen voor) maligniteit wordt gedetecteerd in een endometriumbiopt bij

een patiënt met een uterinen sarcoom (middels pipelle of curettage) varieert tussen 39 en 86%^{6,7,8,9}. De kans dat een endometriumbiopt correct de diagnose sarcoom stelt is lager. Een pipelle wordt vaker verricht bij vrouwen met abnormaal vaginaal bloedverlies dan bij vrouwen met mechanische klachten of pijn⁷. Een endometriumbiopt toont vaker een (verdenking op) maligniteit bij postmenopauzale vrouwen met abnormaal vaginaal bloedverlies en een leiomyosarcoom (73%) dan bij premenopauzale vrouwen (32%)⁷. Een kleine studie toonde aan dat bij retrospectieve herbeoordeling van endometriumbiopsen bij vrouwen met een uterinen sarcoom er nagenoeg altijd afwijkingen verdacht voor maligniteit worden gevonden¹⁰.

Het advies is om bij verdenking uterinen sarcoom laagdrempelig een endometriumbiopt te verrichten. Noteer in de vraagstelling duidelijk dat het een verdenking sarcoom betreft. Een negatieve uitslag sluit het aanwezig zijn van een sarcoom niet uit.

Hoofdstuk 3.5 Beeldvormende diagnostiek

Standaard

- Transvaginale echografie door ervaren echografist waarbij systematisch kenmerken zoals weergegeven in panel beoordeeld worden. Verder prospectief onderzoek is nodig om de waarde van deze kenmerken juist in te schatten maar tot die gegevens er zijn kunnen klinische en echografische kenmerken zoals in het panel weergegeven richtinggevend zijn.

Panel: Ultrasonographische kenmerken van uteriene tumoren

Goedaardige kenmerken	Kwaadaardige kenmerken
<ul style="list-style-type: none"> - Ronde laesie - Verschillende laesies - Grote verscheidenheid van kleine en grote laesies - Afwezigheid van centrale necrose - Regelmatige aflijning - Afwezige of beperkte groei (over een periode van 3 maanden) - Beperkte bloedvoorziening - Calcificaties met schaduwvorming 	<ul style="list-style-type: none"> - Ovale laesies - Eén laesie - Grote laesie - Centrale necrose - Onregelmatige of gelobuleerde aflijning - Snelle groei (over periode van 3 maanden) - Sterke bloedvoorziening - Afwezigheid van calcificaties en schaduwvorming - Atypische groei (post-menopauzaal, post-embolisatie, en groei tijdens behandeling met gonadotropin-releasing hormoon agonisten)

Tabel 2 Echografische en klinische kenmerken die preoperatief het onderscheid helpen maken tussen een leiomyoom en sarcoom¹¹

Aanvullend

- MRI-pelvis voor karakterisatie tumor¹² (indien uterus nog in situ)
- CT-thorax/abdomen voor locoregionale uitbreiding
- Bij specifieke mictie- of defecatieklachten: cystoscopie/rectoscopie

Hoofdstuk 4 Organisatie van zorg

Hoofdstuk 4.1 Organisatie van zorg

Bij de organisatie van de zorg is de betrokkenheid van specialisten met bijzondere bekwaming op het gebied van sarcomen cruciaal.

Rhabdomyosarcomen bij jonge meisjes en pasgeborenen en adolescenten worden behandeld in het Prinses Maxima Centrum.

Hoofdstuk 5 Pathologie resectiepreparaat en verslag

De verplichte items in het pathologieverslag van het uterus resectiepreparaat zijn gebaseerd op de WHO classificatie (WHO 2014) en de relevante items in het TNM classificatie (8^e editie 2017)³. Er is nog geen PALGA protocol module ('synoptic reporting') beschikbaar voor endometrium sarcomen.

De volgende items worden tenminste gerapporteerd:

- Histologisch type volgens de WHO 2014*
- Grootte en/of uitbreiding in myometrium
- Aanwezigheid vaso-invasie
- Status adnexen
- Status resectievlakken

* WHO classificatie (2014) van de mesenchymale tumoren van de uterus

- Leiomyoom
- 'Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential (STUMP)'
- **Leiomyosarcoom**
- Endometrium stroma en gerelateerde tumoren**:
 - Endometrium stroma nodus
 - **Laaggradig endometrium stroma sarcoom**
 - **Hooggradig endometrium stroma sarcoom**
 - **Ongedifferentieerd uterinen sarcoom**
 - **'Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour (UTROSCT)'**
- Overig mesenchymaal
 - **Rhabdomyosarcoom**
 - Perivasculair epithelioide cel tumor (PEComa)
 - Benigne
 - **Maligne**
- Gemengde mesenchymaal
 - **Adenosarcoma**

 - Andere tumoren die voor kunnen komen in de uterus zijn: lipomen, haemangiomen, lymphangiomen, liposarcoom, angiosarcoom, osteosarcoom, chondrosarcoom, alveolair soft part sarcoom en rhabdoide tumoren.

Hoofdstuk 5.1 Leiomyosarcomen

Voor uteriene gladde spiercel tumoren zijn infiltratieve groei, aantal mitosen, atypie en coagulatieneecrose belangrijke parameters voor classificatie en prognose. Er is onderscheid te maken tussen oa. celrijke leiomyomen, mitotisch actieve leiomyomen, gladde spierceltumoren met ongekende maligne potentiaal (STUMP) en leiomyosarcomen. Voor leiomyosarcomen worden de parameters hierboven beschreven. Voor de diagnose epithelioïd of myxoid leiomyosarcom is infiltratieve groeiwijze de belangrijkste parameters.

Er is geen prognostisch goede gradering. Het stadium is gerelateerd aan prognose.

Hoofdstuk 5.2 Endometrium stroma sarcomen

In 2014 heeft de World Health Organization (WHO) tumortypes onder de categorie "endometriale stromale en verwante tumoren" als volgt geïnclassificeerd³:

- Endometriale stromal nodule (ESN)
- Laag-gradig endometrium stroma sarcoom (LG-ESS)
- Hoog-gradig endometrium stroma sarcoom (HG-ESS)
- Ongedifferentieerd uteriene sarcoom (UUS)
- Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT)
- Het histologisch beeld van de benigne endometriale stromale nodulus en het laaggradig maligne endometriaal stroma sarcoom (LG ESS) is gelijkaardig. Het onderscheid tussen beiden ligt in de scherpe grens met het omgevend myometrium voor de stromale nodulus, terwijl een ESS met onregelmatige uitlopers het myometrium op een niet-destructieve manier infiltreert, vaak met invasie van lymfevaten en venen. Het onderscheid tussen een nodulus en een LG ESS kan dus enkel op een hysterectomiespecimen gemaakt worden.

Er moet onderscheid gemaakt worden tussen laag en hooggradig ESS, en de diagnose USS is een diagnose per exclusie.

Bij twijfel over laag- dan wel hooggradig endometrium stroma sarcoom kan aanvullend moleculair onderzoek worden ingezet. Verschillende translocaties kunnen worden bepaald middels Archer FusionPlex Sarcoma NGS .

Tumor type	Translocatie	Gen
ESN & LG ESS	t(7;17)(p21;q15)	JAZF1-SUZ12
LG ESS	t(6;7)(p21;p15)	JAZF1-PHF1
	t(6;10;10)(p21;q22;p11)	EPC1-PHF1
	t(1;6)(p34;p31)	MEAF6-PHF1
	t(X;22)(q13;p11)	ZC3H7-BCOR
	t(X;17)(p11;q21)	MBTD1-CXorf67
HG ESS	t(10;17)(q22;p13)	YWHAE-FAM22A/B (YWHAE-NUTM2A/B)

Ali, Rouzbahman (2015) Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classificatio¹³.

- De aanwezigheid van hormonale receptoren (ER (oestrogeen receptor), PR (progesteron receptor)) is typisch voor LG-ESS. Deze kleuring voor hormonale receptoren heeft zowel

diagnostisch als therapeutisch belang. HG-ESS en UUS zijn meestal hormoonreceptor negatief en niet gevoelig voor hormonale therapie. Als het interval met de vorige bepaling te groot is, in orde grootte van 2-3 jaar, is het aangewezen om een biopsie te nemen van het recidief. Reden is dat de LG-ESS kunnen de-differentiëren naar hooggradige sarcomen met verlies van de hormonale receptoren en hormoontherapiegevoeligheid.

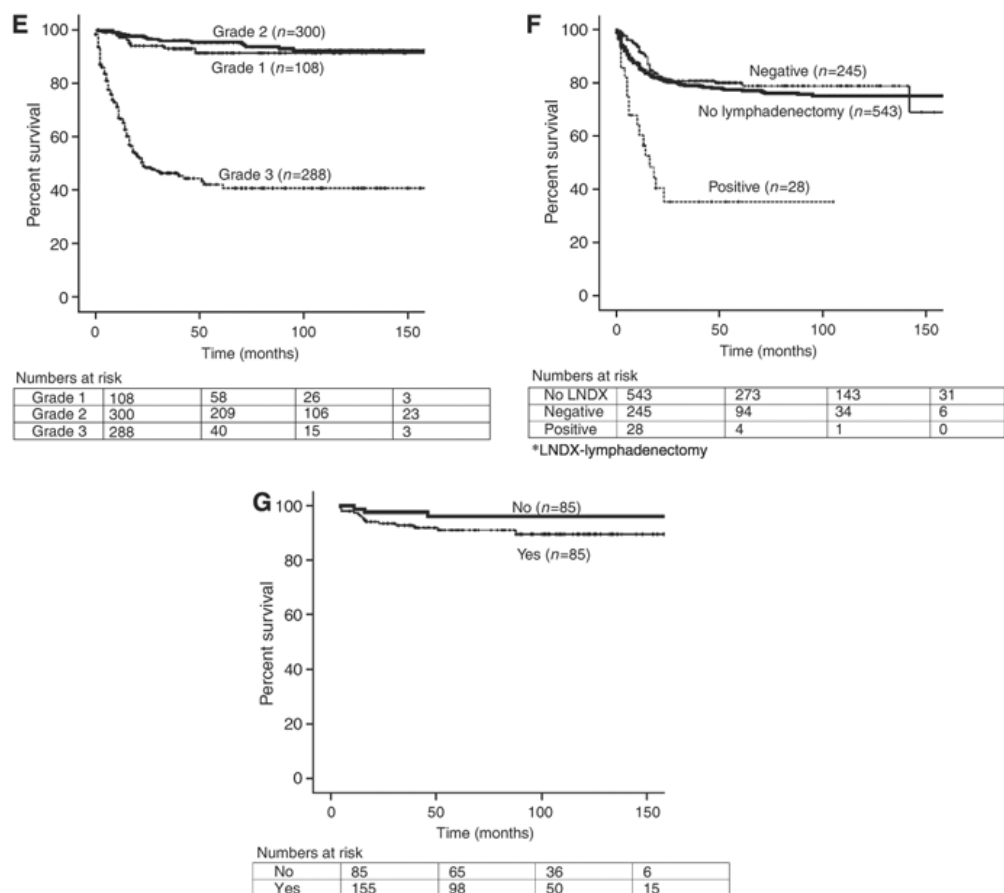
Hoofdstuk 5.3 Ongedifferentieerde sarcomen

De diagnose ongedifferentieerde uteriene sarcoom is een diagnose per exclusie. Deze sarcomen worden gekenmerkt door belangrijke nucleaire pleiomorfie. De typische kenmerken van een LG ESS ontbreken compleet en er is steeds destructieve myometriale invasie. De mitotische activiteit is hoog, met aanwezigheid van aberrante mitosefiguren.

Hoofdstuk 6 Therapie

Hoofdstuk 6.1 Chirurgie

Hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie is de standaardbehandeling. Het is uiteraard cruciaal om peroperatieve spill bv door morcellatie te voorkomen¹¹. Bij jonge patiënten (< 45 jaar) met uterine leiomyosarcom en endometriaal stromaal sarcom kunnen de ovaria in situ blijven^{14,15}. Het verwijderen van de eierstokken leidt wel tot een lagere recidief kans, maar niet tot een betere overall of ziekte gerelateerde overleving^{16,17,18}. Lymfadenectomie van bekkenklieren met normaal aspect op imaging is niet aangewezen omdat het de kansen op genezing niet beïnvloedt^{14,15}.



Figuur 3: Lymfadenectomie en salpingo-oophorectomie beïnvloeden de prognose niet¹⁴.

Echter is het wel aangewezen om pre- of peroperatief verdachte of pathologische klieren te verwijderen¹⁹.

Bij een primair gemetastaseerd uLMS kan hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie mogelijk bijdragen tot lokale controle en betere kwaliteit van leven. Daarom kan deze ingreep per patiënt overwogen worden rekening houdend met aard en hoeveelheid gemetastaseerde ziekte en de algemene toestand van de patiënt. Bij hooggradige mesenchymale sarcomen heeft het verwijderen van metastasen of lokalisaties verspreid in de buikholte weinig zin aangezien de meeste patiënten (microscopische) metastasen op afstand hebben. Anderzijds kunnen eenvoudig

te verwijderen tumoren gereseceerd worden voor een betere lokale controle (bijvoorbeeld darmobstructie)²⁰. Om dezelfde reden kunnen makkelijk te debulken klieren ook verwijderd worden. Indien er geen restziekte is bedraagt de winst in progressievrije overleving 7,4 maanden en de winst in algemene overleving 11,7 maanden²⁰.

Bij het primair gemetastaseerd LG-ESS kan hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie mogelijk bijdragen tot lokale controle en betere kwaliteit van leven. Daarom kan deze ingreep per patiënt overwogen worden rekening houdend met aard en hoeveelheid gemetastaseerde ziekte en de algemene toestand van de patiënt. Eveneens worden eventuele metastatische laesies mee verwijderd, mede gezien het traaggroeiend verloop en verschillende vormen van hormonale therapie die beschikbaar zijn. Eventueel worden in een tweede/aparte operatie ook longmetastasen verwijderd (bij voorkeur als beperkte resectie longweefsel nodig is). Gezien deze tumorbiologie proberen we alle ziekte waar mogelijk en haalbaar qua techniek en morbiditeit te verwijderen.

Hoofdstuk 6.2 Adjuvante therapie uterien leiomyosarcoom

- Bij leiomyosarcomen is geen nut aangetoond van routine adjuvante chemotherapie. Daarom wordt ook bij deze tumoren geen adjuvante chemotherapie gegeven.^{21,22}
- Pelviene bestraling vermindert de kans op lokaal recidief, echter zonder verschil in overleving^{23,24}. Daarom wordt routinematig geen adjuvante radiotherapie toegediend doch evaluatie per patiënt is aangewezen.

Er zijn weinig gerandomiseerde studies naar de rol van adjuvante radiotherapie bij uterussarcomen. Naast meerdere retrospectieve studies²⁵ is de beste informatie over de rol van radiotherapie afkomstig uit de EORTC 55874 studie, die gepubliceerd is door Reed et al²³. In deze studie werden 224 patiënten met uterus sarcoom stadium I en II (elk type) na chirurgie (TAH-BSO met in 30% lymfadenectomie) gerandomiseerd tussen postoperatieve radiotherapie (RT) of controle. RT gaf (net als bij de epitheliale tumoren) een significante vermindering van de kans op recidief in het bekken (5-jaar bekkenrecidief 22% met RT versus 40% in de controle group, $p=0.004$), echter zonder verschil in overleving (5-jaars overleving 58% en 56%, $p=0.92$). Deze trial toonde het belang van gedifferentieerde behandeling van de verschillende typen sarcomen. Terwijl RT bij carcinosarcomen de kans op bekkenrecidief significant verminderde (24 vs 47%), was er voor leiomyosarcomen geen voordeel van RT (20 vs 24%), en was er bij LMS een hogere kans op metastasering op afstand. Er waren te weinig endometrium stroma sarcomen geïnccludeerd om specifieke aanbevelingen te doen.

Bij het leiomyosarcoom en ongedifferentieerd carcinoom kan radiotherapie worden overwogen bij microscopische of macroscopische irradicaliteit om de lokale controle te verbeteren.

Hoofdstuk 6.3 Adjuvante therapie endometrium stroma sarcoom

- Bij endometriaal stromale nodule en gladde spierceltumoren verschillend van het leiomyosarcoom heeft adjuvante behandeling geen toegevoegde waarde.

Hoofdstuk 6.4 Varia

- Adenosarcomen hebben een benigne epitheliale component en een maligne mesenchymale component. De mesenchymale component is laaggradig en lijkt in 66% van de gevallen op het LG-ESS. Daarom worden deze adenosarcomen behandeld zoals het LG-ESS.
- HG-ESS, adenosarcomen met sarcomateuze overgroei en ongedifferentieerde sarcomen zijn hooggradig. Er is geen bewezen voordeel van adjuvante chemotherapie hoewel het hoog risico profiel het toepassen van adjuvante chemotherapie –in overleg met patiënte- kan verdedigen . (Hyperthermische) intraperitoneale is niet bewezen effectief en is enkel een experimentele optie.
- Angiosarcomen, rhabdomyosarcomen, en andere zeldzame weke delen tumoren worden behandeld zoals de betreffende wekedelen sarcomen in de rest van het lichaam.
- Ongedifferentieerde uteriene sarcomen worden behandeld zoals het uterinen leiomyosaroom.

Rhabdomyosarcomen bij jonge meisjes en pasgeborenen en adolescenten vergen een multidisciplinaire aanpak , die altijd in het Prinses Maxima Centrum plaats vindt.

Hoofdstuk 7 Recidieven

Hoofdstuk 7.1 Diagnostiek

Recidieven worden besproken in het MDO van de gynaecologen en sarcoom experten. Er moet onderscheid worden gemaakt tussen een lokaal recidief in de vaginatop, een regionaal recidief in het kleine bekken en metastasen op afstand. Recidieven van HG sarcomen zijn zelden nog curatief te behandelen. Recidieven van LG-ESS zijn globaal gezien beter behandelbaar. Een lokaal recidief wordt aangetoond met een biopt.

Bij elke verdenking van een locoregionaal recidief dient uitgebreid onderzoek plaats te vinden ter uitsluiting van metastasen op afstand door middel van:

- Algemeen lichamelijk onderzoek
- Gewicht, lengte, algemene conditie (WHO-ECOG-performance status)
- T: gynaecologisch onderzoek inclusief rectaal toucher, afnemen histologisch biopt op indicatie
- N: palpatie lymfklieren inguinaal/supraclaviculair
- M: onderzoek abdomen, onderzoek longen op indicatie
- Gynaecologisch onderzoek, zo nodig onder narcose ter bepaling van de grootte van het recidief en de uitbreiding naar lateraal
- Algemeen bloedonderzoek (incl. Hb, lever- en nierfunctie)
- CT-thorax/abdomen
- PET-scan bij curatieve intentie (locoregionaal of uniloculair recidief)
- Bij verdenking op uitbreiding naar blaas/rectum: cystoscopie/rectoscopie
- Overweeg noodzaak biopt eventuele (verdenking op) metastasen op afstand

Hoofdstuk 7.2 Behandeling recidief

Hoofdstuk 7.2.1. Uterien leiomyosarcoom

- De eerste-lijn behandeling van een irresectabel of gemetastaseerd recidief leiomyosarcoom is meestal chemotherapie. De beste balans tussen effectiviteit en toxiciteit wordt bereikt met monotherapie met adriamycine. Ondanks een betere response rate is er geen bewezen nut op de overleving van combinatietherapie met ifosfamide. De combinatie wordt in het algemeen alleen gegeven indien bij respons alsnog resectie wordt overwogen. Tweedelijns behandelopties zijn

docetaxel-gemcitabine^{27,28,29}, de orale tyrosine kinaseremmer pazopanib, intraveneus trabectedine of continue infusie van ifosfamide (als dit niet eerder is toegepast).

- Bij botmetastasen heeft radiotherapie een plaats in geval van oligo-metastasering en/of symptomatologie.
- Hormonale therapie kan worden overwogen bij het ER/PR positieve gemetastaseerde leiomyosarcomen, zeker in geval van trage groei en/of een lang interval tussen primaire tumor en metastasen.
- Chirurgie heeft over het algemeen geen plaats bij een recidief uterinen leiomyosarcoom. Bij een solitair recidief in het kleine bekken en zeker na een lang ziektevrij interval kan chirurgie en/of radiotherapie overwogen worden. Ook kan chirurgie (al dan niet na neoadjuvante chemotherapie) overwogen worden bij traaggroeiende recidieven rekening houdend met aantal en morbiditeit van resectie³⁰. Chirurgie heeft enkel een meerwaarde indien dan alle ziekte verwijderd kan worden.

Hoofdstuk 7.2.2. Endometriaal stromaal sarcoom

- Indien patiënte premenopausaal is en de ovaria nog niet verwijderd zijn, worden deze in eerste instantie verwijderd bij het recidief. Eventueel kan hormonale castratie dmv GnRH agonisten overwogen worden.
- Bij voorkeur operatief verwijderen van het recidief. Chirurgie heeft enkel een meerwaarde indien dan alle ziekte verwijderd kan worden.
- De eerste-lijn behandeling zijn hoge dosis progestagenen (medroxyprogesterone acetaat, 200 mg/d of megestrolacetaat, 160 mg/d). De behandeling wordt doorgegeven zolang de respons aanhoudt. Bij stabilisatie wordt de aanpak individueel bepaald, rekening houdend met de bijwerkingen.
- Bij progressie na respons op progestagenen kan overgeschakeld worden op een aromatase inhibitor.

Hoofdstuk 7.3 Gemetastaseerd hooggradig uterinen sarcoom

Gemetastaseerd hooggradig uterinen sarcoom wordt in het algemeen behandeld als een extra-uterinen gemetastaseerd weke delen sarcoom²⁷.

Hoofdstuk 8 Follow-up

Het doel van de follow up is de evaluatie van therapieresultaat, het opsporen van een behandelbaar (a)symptomatisch recidief, evaluatie van bijwerkingen, de coping van patiënte en de psychoseksuele gevolgen van diagnose en behandeling. Er is geen wetenschappelijk bewijs dat follow-up leidt tot een betere overleving.

In overleg met patiënte wordt de follow-up verricht door de verwijzende gynaecoloog in het regioziekenhuis of alternierend met de verwijzend gynaecoloog. Bij recidief van hooggradige en laaggradige sarcomen wordt patiënte zowel in het MDO tussen het centrum ziekenhuis en het verwijzend ziekenhuis als in het MDO sarcomen besproken.

De controles bestaan uit algemeen en gynaecologisch onderzoek. Er bestaat geen indicatie voor het routinematig afnemen van vaginatop cytologie. Aanvullend onderzoek (CT, MR, PET, echo) dient alleen op indicatie te worden verricht. Eventueel kan het risicoprofiel mee in rekening gebracht worden.

LG-ESS recidiveren vooral in het abdomen en longen, HG-sarcomen komen vooral terug in lever en longen. Aangezien er geen levensvoordeel is bij vroege detectie van recidieven in de lever wordt de deze niet systematisch onderzocht. Conform de sarcoom richtlijn kan een X-Thorax het eerste jaar driemaandelijks, het tweede jaar viermaandelijks, het derde jaar zesmaandelijks, nadien jaarlijks tot 5 j overwogen worden.

Het is te overwegen voor de frequentie van follow-up bezoeken het volgende schema aan te houden:

Eerste en tweede jaar: controle elke drie tot vier maanden

Derde jaar: controle elke zes maanden

Vierde en vijfde jaar: controle elke twaalf maanden

Hoofdstuk 9 Referenties

1. Amant F et al., Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10:1188-98.
2. Sarcoom en Carcinosarcoom van de Uterus, Landelijke richtlijn, https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/sarcoom_en_carcinosarcoom_van_de_uterus/algemeen.html
3. Kurman RJ et al., WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th edn. Volume 6. Lyon, France: IARC Press, 2014.
4. Seagle BL et al., Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017;146:254-62.
5. Prat J, FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:179.
6. Bansal N, et al., The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*. 2008.
7. Hinchcliff EM, et al., The Role of Endometrial Biopsy in the Preoperative Detection of Uterine Leiomyosarcoma. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016.
8. Skorstad M, et al., Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016.
9. Wais M, et al., A Multicentre Retrospective Review of Clinical Characteristics of Uterine Sarcoma. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017. Clinical Trial.
10. Nogami, M., Kodama, K., Oda, Y., Kato, K., Re-evaluation of preoperative endometrial smears for the cytodiagnosis of uterine leiomyosarcoma. *European Journal of gynaecological oncology*, 2020, Vol.41(2), p.167-170.
11. Amant F et al., Morcellation of uterine leiomyomas: a plea for patient triage. *Lancet Oncol* 2015;16:1454-1456.
12. Santos, P. and T. M. Cunha (2015)., Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. *Diagn Interv Radiol* 21(1): 4-9.
13. Ali, R.H., Rouzbahman, M., Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *Journal of Clinical Pathology* 2015; 68: 325-332.
14. Chan JK et al., Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2008; 99:1210-1215.
15. Shah, J.P. et al., Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1102-1108.
16. 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. *International Journal of Gynecological Cancer* 2019 Jan;29 (1);126-132.
17. Nasioudis, D., et al., Safety of ovarian preservation in premenopausal women with

- stage I uterine sarcoma. *J Gynecol Oncol* 2017.
18. Stewart, L.E. et al., Impact of oophorectomy and hormone suppression in low grade endometrial stromal sarcoma: A multicenter review. *Gynecol Oncol*. 2018. Clinical Trial.
 19. Leitao, M.M. et al., Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91:209-212.
 20. Leitao, M.M. et al., Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol* 2012;125:409-413.
 21. Rizzo, A. et al., Current Status of the Adjuvant Therapy in Uterine Sarcoma: A Literature Review. *World J Clin Cases* 2019;7:1753-1763.
 22. Friedman, C.F., Hensley, M.L., Options for Adjuvant Therapy for Uterine Leiomyosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19:7.
 23. Reed, N.S. et al., Phase III randomized 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. *Eur J Cancer* 2008;44:808-818.
 24. Yuan Li et al., Outcome of Adjuvant Radiotherapy After Total Hysterectomy in Patients With Uterine Leiomyosarcoma or Carcinosarcoma, a SEER-based Study. *BMC Cancer* 2019;19:697.
 25. Smith, D., The impact of adjuvant radiation therapy on survival in women with uterine carcinosarcoma. *Radiother Oncol* 2008;88:227-232.
 26. Amant, F. et al., Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S67-72.
 27. Casali, P.G. et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment. *Ann Oncol* 2018; suppl: iv1–iv17
 28. D’Ambrozio, L. 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; Mar 4.
 29. Desar, I.M.E. et al., Systemic treatment in adult uterine sarcomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;122:10-20.
 30. Hensley, M.L. et al., Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review: Uterine and Ovarian Leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S61-66.

Link naar studies binnen de DGOG:

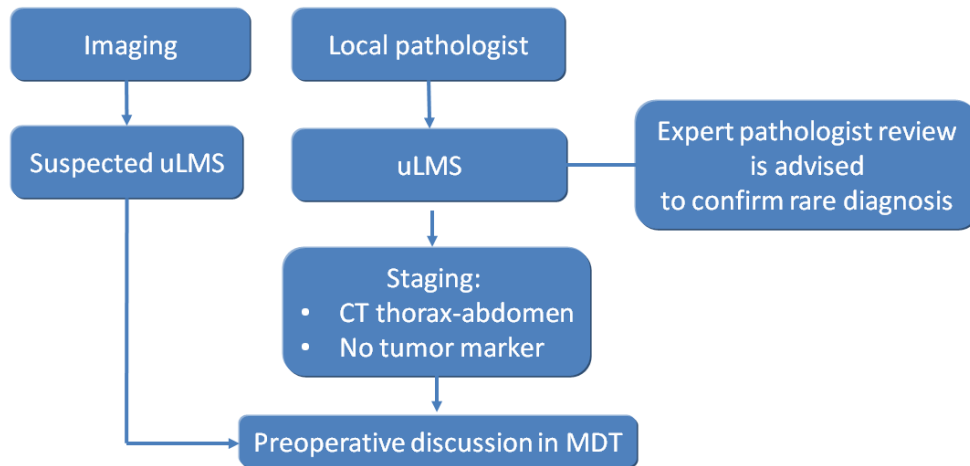
<https://www.nvog.nl/organisatie/pijler-oncologie/dgog/studies/>

Hoofdstuk 11 Flowcharts

De European Reference Networks (ERN) stelden volgende flowcharts op die kunnen gebruikt worden bij de diagnose en behandeling van uteriene sarcomen

Hoofdstuk 11.1. Flowchart voor uterinen leiomyosarcoom

Diagnosis and staging uterine leiomyosarcoma (uLMS):



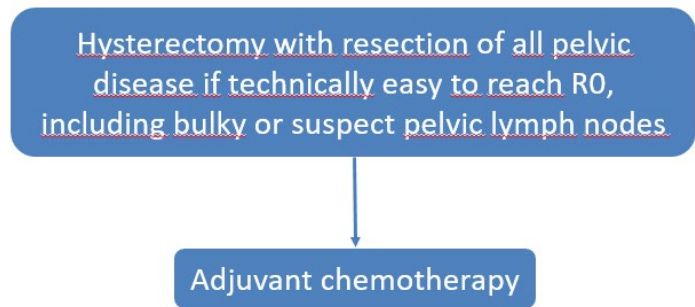
Treatment stage I uLMS:

Hysterectomy with bilateral salpingo oophorectomy in menopausal women, hysterectomy in premenopausal women*

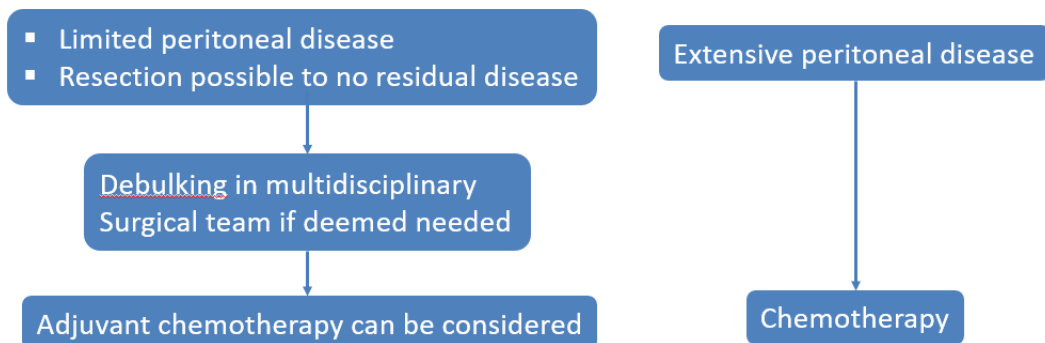
No adjuvant treatment, neither chemotherapy nor radiotherapy

*In case bilateral salpingo oophorectomy was not performed, there is no need to complete this with repeat surgery

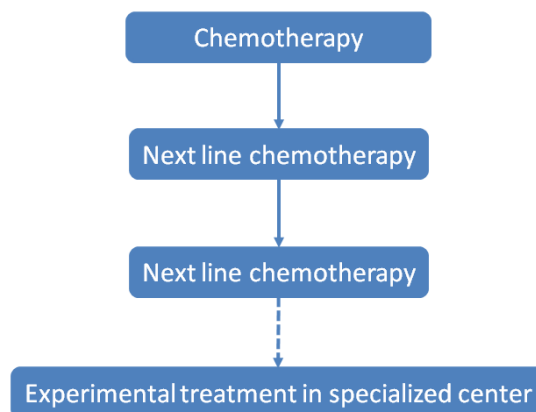
Treatment of stage II uLMS



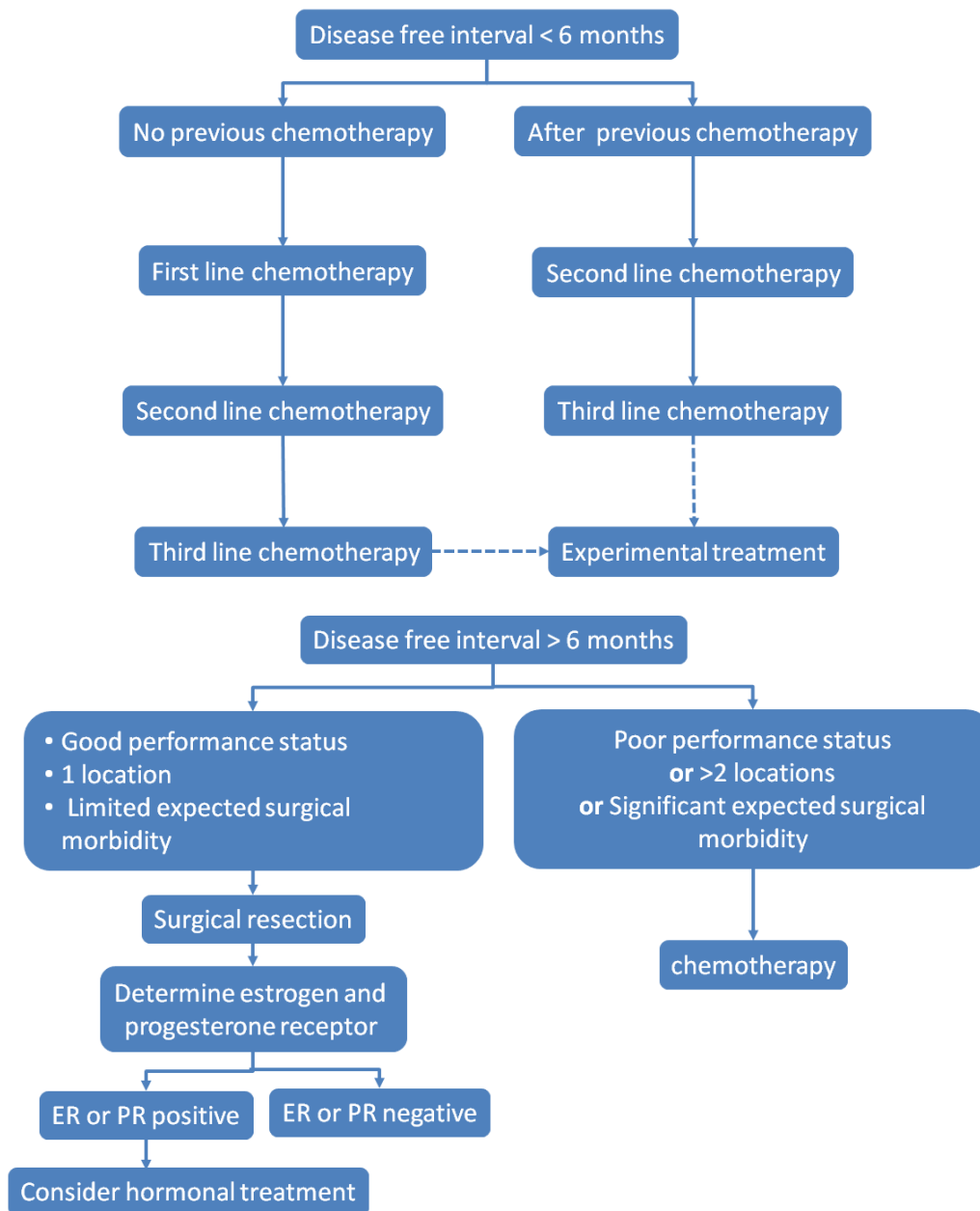
Treatment of stage III uLMS



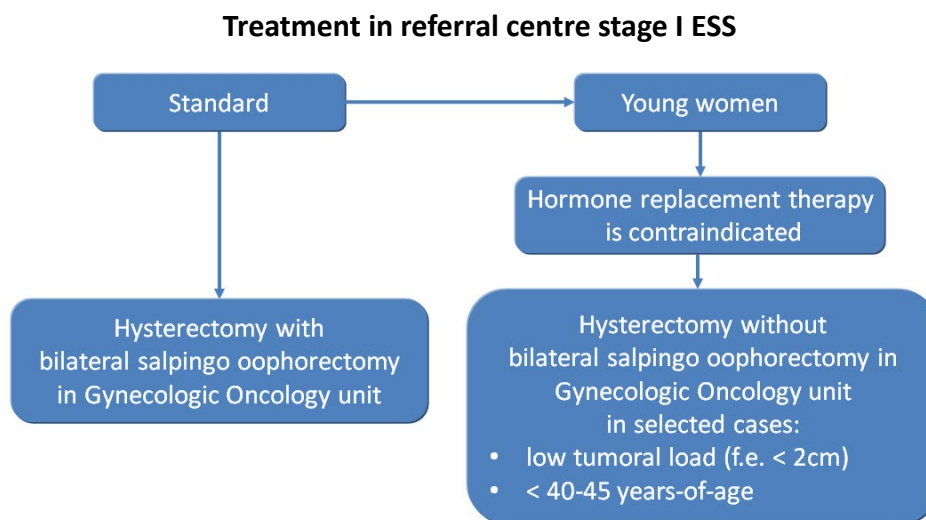
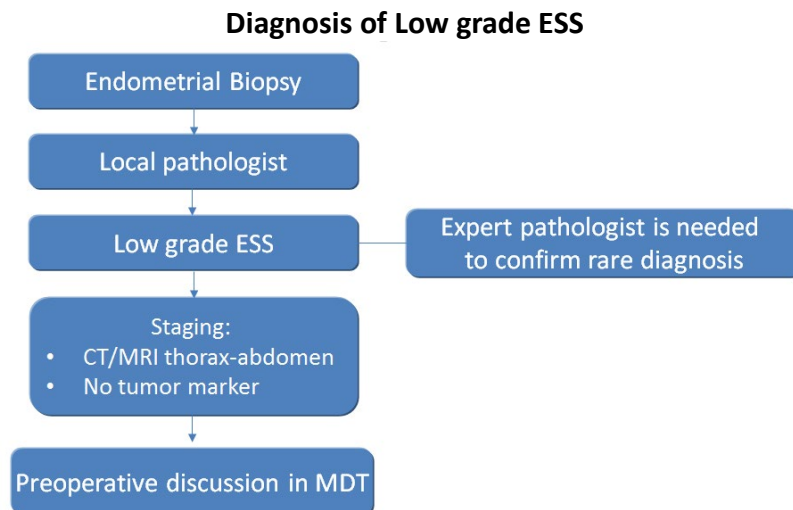
Treatment of stage IV or progressive uLMS



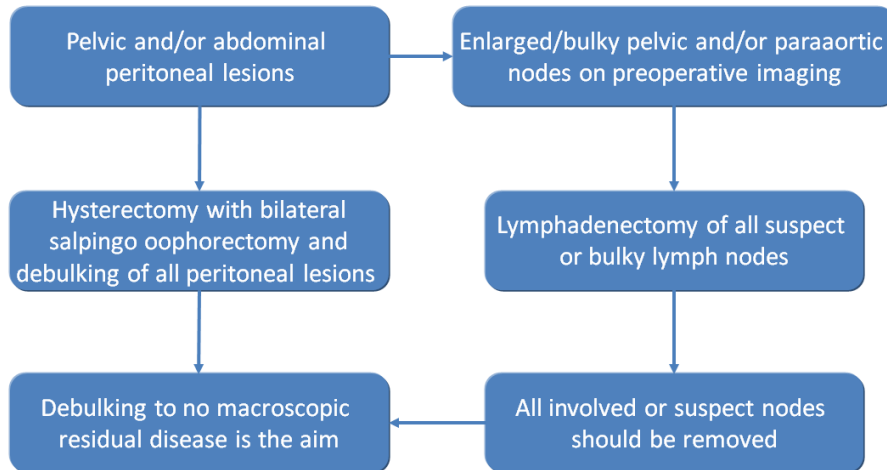
Recurrent uLMS



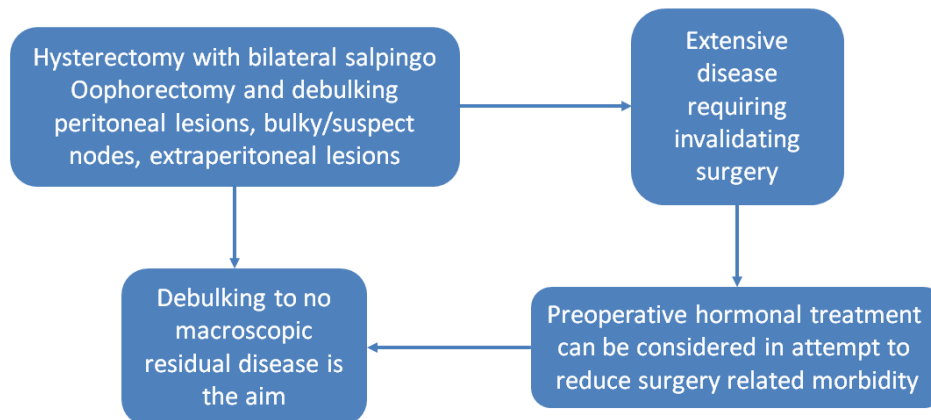
Hoofdstuk 11.2. Flowchart voor endometriaal stromaal sarcoom



Treatment in referral centre Stage II-III ESS

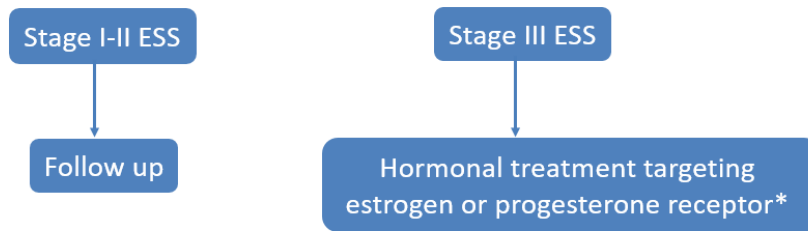


Treatment in referral centre operable stage IV ESS*



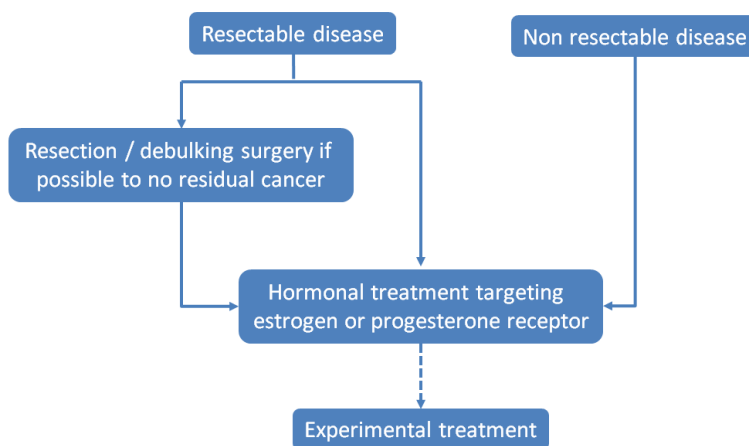
*In selected cases, hormonal treatment only can be used

Adjuvant treatment in referral centre after surgery



* There are no data on the duration of this treatment and whether interruption for example in case of side effects can be considered

1st, 2nd and 3rd recurrent low grade ESS



Primary metastatic ESS where surgery is not possible

