Gynækologiske sarkomer

– Onkologisk behandling

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
14. januar 2026 (DSG),
Administrativ godkendelse
04. februar 2026

REVISION
Planlagt: 14. januar 2028

INDEKSERING
Uterine leiomyosarkomer, endometriestroma sarkom, udifferentieret uterint sarkom og uterint adenosarkom,

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version "Uterine Sarkomer Version 1.0"

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	Ny titel er "Gynækologiske sarkomer-onkologisk behandling". Gammel titel er "Uterine Sarkomer"
Anbefalinger	Anbefalingerne er blevet opdelt i forskellige retningslinjer hvor denne omhandler den onkologiske behandling af gynækologiske sarkomer fremfor som tidligere at være samlet i en fælles retningslinje.
Godkendelse	

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Onkologisk behandling 3
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
Onkologisk behandling 6
4. Referencer 26
5. Metode 33
6. Monitorering 35
7. Bilag 36
8. Om denne kliniske retningslinje 66

1. Anbefalinger (Quick guide)

Onkologisk behandling

UTERINT LEIOMYOSARKOM:

1. **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)**

2. **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)**

3. **Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint leiomyosarkom skal første-linje behandling bestå af doxorubicin baseret behandling (A) evt. med darcabazin som neoadjuverende kombinationsbehandling (B). Se litteratur gennemgang for videre behandlingsmuligheder samt retningslinjen "Pallierende kemoterapi og targeteret behandling til patienter med bløddelssarkom".**

LAV-MALIGNT ENDOMETRIESTROMA SARKOM:

4. **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)**

5. **Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (C)**

6. **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)**

7. **Hos patienter med avanceret/metastatisk lav-malign endometriestroma sarkom bør første-linje behandling bestå af enten en aromatase hæmmer eller gestagener (B)**

8. **Tamoxifen er kontraindiceret hos patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (B)**

HØJ-MALIGNT ENDOMETRIESTROMA SARKOM ELLER UDIFFERENTIERET SARKOM:

9. **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)**

10. **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)**

11. **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:

12. **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)**

13. **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)**

14. **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)**

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 uterine leiomyosarkomer, 60 endometriestroma sarkomer, 48 udifferentierede sarkomer 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: uterint leiomyosarkom (uLMS), endometriestromasarkom (ESS), udifferentieret uterint sarkom (UUS) og uterint adenosarkom (UAS).
De mere sjældne typer er rhabdomyosarkom, giant celle sarkom, fibrosarkom, PECom, synovialcellesarkom og alveolar soft part sarkom. Disse typer er ikke inkluderet i denne retningslinje (1) [2A].
Beslægtede med leiomyosarkom er STUMP (Stromal Tumor af Ukendt Malignitet Potentiale). STUMP har i varierende grad lavmalignt potentiale og betragtes som et kirurgisk anliggende. Alle gynækologiske sarkomer samt STUMP registreres i Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er en evidensbaseret gennemgang af onkologisk behandling til uterine sarkomer i Danmark.

Patientgruppe

Patienter med histologisk verificeret uterint sarkom. Retningslinjen dækker kun voksne patienter med uterint sarkom, dvs. patienter over 18 år.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Retningslinjen er vejledende og må aldrig træde i stedet for en individualiseret lægelig vurdering. Denne retningslinje er primært udarbejdet til sundhedspersonalet.

3. Grundlag

Onkologisk behandling

Sarkomer i uterus er sjældne og udgør ca. 3-5 % af alle maligne tumorer i uterus. Randomiseret kliniske studier er 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:

1. **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)**

2. **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)**

3. **Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint leiomyosarkom skal første-linje behandling bestå af doxorubicin baseret behandling (A) evt. med darcabazin som neoadjuverende kombinationsbehandling (B). Se litteratur gennemgang for videre behandlingsmuligheder samt retningslinjen "Pallierende kemoterapi og targeteret behandling til patienter med bløddelssarkom".**

Litteratur og evidensgennemgang

UTERINT LEIOMYOSARKOM (uLMS):

Adjuverende kemoterapi:

Litteratur og evidensgennemgang

To internationale retningslinjer (2, 3) [B], fire reviews/metaanalyser (4-7) [2a], tre fase III forsøg (8-10) [1b], to fase II forsøg (11, 12) [2b] og fire retrospektive analyser (13-16) [2b]. (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefalinger vedrørende adjuverende kemoterapi.

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) (8-10)[1b],[1b],[1b].

Evidensen er derudover sparsom og yderligere baseret på fire reviews/metaanalyser, et fase II forsøg, 4 retrospektive analyser og en international retningslinje.

Et review/metanalyse (n= 360 med stadie I-II uLMS) 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 (4) [2a]. Alle studierne blev klassificeret som lav kvalitets studier og rapporteret som evidens niveau B i henhold til OXFORD, GRADE (17) og ACOG retningslinjer (18).

Et review/metanalyse (n= 545 med stadie I-II uLMS) 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 anbefalingen var derfor, at resultaterne skulle fortolkes med forsigtighed (6) [2a].

En metaanalyse (n= 747 med stadie I-II uLMS) 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 I2= 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 I2= 40.4). Data var baseret på 12 studier, heraf 3 randomiserede prospektive forsøg og 9 ikke randomiserede studier (7)[2a]. Kvaliteten af de randomiserede forsøg blev beregnet til 3 (minus Omura et al) ud fra ”the Jadad/Oxford quality scoring system” (19). 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.

Et review/metaanalyse (n=5690 med stadie 1 uLMS) viste at adjuverende kemoterapi ikke var associeret med en bedre OS (HR 1.02, 95 %CI 0.77–1.35) eller bedre sygdomsfri overlevelse (HR 0.78, 95 %CI 0.53–1.13). Følgende kemoterapi regimer blev brugt doxorubicin, ifosfamid og cisplatin alene eller i kombination, eller gemcitabin plus docetaxel.

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

Et fase 2 forsøg af Hensley et al. 2012 (n=46 med uLMS radikalt opereret) viste at fire serier adjuverende gemcitabin og docetaxel efterfulgt af fire serier adjuverende doxorubicin gav en median tid til recidiv på 27.4 måneder (range 3–40 måneder). 78 % (95% CI= 67%–91%) var progression-fri ved 2 år, og 57% (95% CI 44%– 74%) ved 3 år (12) [2b].

En retrospektiv analyse af Littel et al, 2017 (n=111 med stadie I uLMS) viste at hos de 33 patienter med uLMS, som fik adjuverende gemcitabin og docetaxel var der ingen overlevelses gevinst.

En retrospektiv analyse viste (n= 108 med stadie I-II uLMS), at 73.5% i observationsgruppen fik recidiv, 65.7% i stråleterapi gruppen og 71.8% i kemoterapigruppen, 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 (13) (2b).

En retrospektiv analyse (n=7455 med uLMS) viste at blandt kvinder med stadie I uLMS var adjuverende kemoterapi ikke associeret med forbedret OS (Event time ratio (ETR) (95% CI) 0.91 (0.78–1.05); p= 0.18) (14) [2b].

En retrospektiv analyse med adjuverende doxorubicin/ifosfamid +/- strålebehandling, hvoraf 52 patienter modtog kemoterapi og 12 fik kemoterapi plus strålebehandling viste for den samlede gruppe af patienter en median sygdomsfri-overlevelse (DFS) ved 5 år på 43% og en median OS ved 5 år på 65%. Samlet havde 60.9% af patienterne tilbagefald af deres sygdom, hvoraf 15.6 % var lokaliseret. Efter 5 års opfølgning var 68.7% med kemoterapi i live (±RT) versus 65.6% med observation (p = 0.521). Adjuverende kemoterapi var ikke signifikant associeret med en forbedret overlevelse.

ESMOs retningslinjer anbefaler at adjuverende kemoterapi til uLMS ikke er standard behandling, da den gavnlige effekt fortsat er uafklaret (2) [B].

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

I et randomiseret fase III forsøg (n= 81 med stadie I-III uterine sarkomer, hvoraf 53 havde uLMS, 9 havde høj-malign endometristroma sarkom og 19 havde karcinosarkom) modtog arm A adjuverende doxorubicin/ifosfamid/cisplatin plus stråleterapi (n= 39) versus arm B, der kun modtog stråleterapi (n= 42). Man fandt en 3-årig 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 (10) [1b].

De to fase II forsøg (n= 25 med stadie I-IV uLMS) og (n= 47 med stadie I-IIIA uLMS) 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 (11, 12) [2b, 2b].

National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) retningslinjer anbefaler ved stadie I uLMS observation eller overvejelse af adjuverende kemoterapi. Ved stadie II og III uLMS anbefales overvejelse af adjuverende kemoterapi og/eller adjuverende stråleterapi. Ved stadie IVA uLMS anbefales adjuverende kemoterapi og/eller stråleterapi (3) [B].

Et stort planlagt randomiseret fase III forsøg (n= 38 med uLMS) 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. Antal patienter var for få til at kunne drage nogle entydige konklusioner (8) [1b], hvilket viser hvor udfordrende det er at få sat et stort internationalt studie op i denne sygdomsgruppe.

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

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier anbefales det at:

1. 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:

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkeligt med data til at anbefale brugen af adjuverende endokrin behandling til uLMS. Evidens er sparsom og baseret på et review (20) [2a].

Et review konkluderede at man kan overveje adjuverende endokrin behandling hos patienter der er østrogen (ER) eller progesteron (PR) receptor positive efter grunding dialog med patienten.

Adjuverende stråleterapi:

Litteratur og evidensgennemgang

To internationale retningslinjer (2, 21) [B og 1a], to reviews (7, 22) [2a], et randomiseret fase III forsøg (23) [2b] og otte retrospektive analyser (22, 24-30) [2c-2b] (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefalinger vedrørende adjuverende stråleterapi.

Adjuverende stråleterapi bør ikke tilbydes patienter med stadie I-II uLMS efter komplet resektion. Evidensen er sparsom og baseret på et randomiseret fase III forsøg, et review og to retrospektive analyser.

En retrospektiv analyse viste (n=1088 med uLMS) at adjuverende strålebehandling havde ingen effekt på OS for tidlig stadie uLMS (HR 1.1, 95% CI 0.9-1.4)

En anden retrospektiv analyse (n=566 med uLMS) viste at adjuverende strålebehandling ikke forbedrede OS.

Et randomiseret fase III forsøg (n= 224 stadie I-III uterine sarkomer, heraf 99 med uLMS, 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 uLMS (n= 99) blev der ikke fundet nogen effekt på hverken frekvensen af lokalt recidiv (20% med stråleterapi versus 24% uden stråleterapi) eller OS (23) [2b].

Et review viste (n=425 med uLMS) at adjuverende strålebehandling ikke nedsatte risikoen for recidiv sammenlignet med observation (OR = 1.11, 95% CI = 0.56–2.21, P = 0.76; P = 0.10 and I 2 = 40.4)

Adjuverende stråleterapi kan dog overvejes i udvalgte tilfælde. Evidensen er sparsom og baseret på to internationale retningslinjer, et review og 6 retrospektive analyser. Der er påvist en tendens til en forbedret lokal kontrol efter adjuverende stråleterapi, men ingen klar effekt på OS.

I et review 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 (31) [2a].

En retrospektiv analyse (n= 3650 med uterine sarkomer, heraf 1877 med karcinosarkom, 920 med uLMS, 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 (22) [2c].

En anden retrospektive analyse viste (n=140 med uLMS) at recidivraten var lavere i gruppen der modtog adjuverende stråleterapi (18% versus 49%, p=0.02)

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier anbefales det at:

1. Adjuverende stråleterapi bør ikke 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

Fem reviews/metaanalyser (32-36) [2a], 10 randomiserede fase III forsøg (8, 37-45)[1b,2b], 29 fase II forsøg (46-48) [2b], to fase I forsøg (49, 50) og syv retrospektive analyser (51-57) [2b] (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefaling vedrørende behandling af avanceret/metastatisk sygdom.

Hos patienter med avanceret/metastatisk uLMS skal første-linje behandling bestå af doxorubicin baseret behandling. Der findes ikke tilstrækkeligt med data til at anbefale rækkefølgen af de videre linjer behandlinger. En videre anbefaling er at man ser retningslinjen ”Pallierende kemoterapi og targeteret behandling til patienter med bløddelssarkom”. Evidensen er baseret på fem reviews/metaanalyser, 10 randomiserede fase III forsøg, 29 fase II forsøg, to fase 1 forsøg og syv retrospektive analyser.

Doxorubicin er den mest aktive behandling hos patienter med avanceret/metastatisk uLMS. Derudover findes der flere 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 uLMS) viste en objektiv respons rate (RR) på cirka 25% med doxorubicin alene og 30% for doxorubicin plus dacarbazin hos patienter med uterint LMS (41) [1b].

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) (43) [1b]. Olaratumab blev derfor taget af markedet i 2019 (43) [1b].

Doxorubicin plus ifosfamid:
Et fase II forsøg hvor man så på effekten af doxorubicin plus ifosfamid for 34 patienter med uLMS viste at 9/33 have PR og 1/33 CR. ORR var 30.3% og DCR 82% med en median PFS på 4.1 måneder (58).

En retrospektiv analyse med doxorubicin plus ifosfamid viste en median PFS på 6 måneder (range 2.7-79.9) hos patienter med leiomyosarkom i anden linje behandling. DCR var 66.7% og den mediane OS var 33 måneder. 52 patienter havde uLMS (52).

Doxorubicin plus dacarbazine:
En retrospektiv multicenter analyse (n= 303 med leiomyosarkom heraf 90 med uLMS) viste en samlet respons rate på 30.9% for doxorubicin plus dacarbazine, 19.5% for doxorubicin plus ifosfamid og 25.6% for doxorubicin. PFS var signifikant længere for doxorubicin plus dacarbazine 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) (51) [2b]

Et randomiseret fase III forsøg viste også, at kombinationen doxorubicin og dacarbazine versus doxorubicin monoterapi havde en signifikant højere responsrate hos patienter med leiomyosarkom, men ingen forbedret OS. Det anbefales derfor, at patienter med lokal avanceret/metastatisk uLMS (hvor en tumorreduktion potentielt vil kunne muliggøre en kirurgisk intervention) kan være kandidater til neoadjuverende kombinations behandling med doxorubicin og dacarbazine (41) [1b],

Doxorubicin plus darcarbazine er forsøgt kombineret med nivolumab i som første linje behandling af leiomyosarkom. For alle leiomyosarkom patienterne så man en median PFS på 8.7 måneder. I studiet indgik 23 patienter med leiomyosarkom, hvoraf 11 havde uLMS (49).

I et fase I forsøg er darcarbazine forsøgt kombineret med unesbulin hos patienter med uLMS, hvilket gav en ORR på 27% og DCR på 50%. I studiet indgik 21 uLMS patienter og data er angivet for uLMS (50).

Kombinationen behandlingen med dacarbazine, mitomycin, doxorubicin og cisplatin er blevet testet i fase II ikke randomiseret forsøg med 18 patienter med uLMS. Det viste en PFS ved 6 måneder på 50% (59)

Trabectedin:
Et randomiseret fase II forsøg med trabectedin (n= 270 med bløddelssarkom, heraf 60 med uLMS) viste aktivitet både hos patienter med lipo- og leiomyosarkom. Median PFS var 3.3 måneder med trabectedin givet hver tredje uge over 24 timer versus 2.3 måneder givet hver tredje uge over 3 timer (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) (47) [2b]. Data er for alle subtyper.

Et randomiseret fase III forsøg med trabectedin versus dacarbazine (n=577 med enten leiomyosarkom eller liposarkom) viste for patienter med leiomysarkom en median PFS på 4.3 måneder (95% CI, 3.6-5.0 måneder) i trabectedin armen versus 1.6 måneder (95% CI, 1.5-2.8 måneder) i dacarbazine armen (p < .001). Antallet af patienter med uLMS som fik dacarbazine var (n= 88) og som fik trabectedin var (n= 144) (44).

En subgruppe analyse for patienter over 65 år (n= 131 med leiomyosarkom, heraf 35 med uLMS) viste en signifikant forbedret PFS hos dem som fik trabectedin versus dacarbazine 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) (40) [2b].

En yderligere subgruppe analyse for patienter med uLMS viste at trabectedin resulterede i signifikant længere PFS versus dacarbazine (4.0 versus 1.5 måneder) uden forskel i OS (14.4 versus 12.9 måneder). Objektiv respons rate var 11% med trabectedin versus 9% med dacarbazine (p=0.82 og klinisk kontrol rate for trabectedin var 31% vs. 18% med dacarbazine (p=0.05))(60)

Et retrospektivt studie (n=66 med uLMS) viste at 11 (16%) patienter behandlet med trabectedin havde partielt response og 23 (35%) patienter havde stabil sygdom. PFS var 3.3 måneder (CI 95% 2–5), og progression-fri rate ved 3 and 6 måneder var 53% og 33%(53)

Et fase II forsøg fra Monk et al. med 20 patienter med lokaliseret eller metastatisk uLMS behandlet med trabectedin viste SD ved 50% og PR på 2% og en median PFS på 5.8 måneder og OS 26.1 måneder (61).

Et andet randomiseret fase II forsøg med trabectedin versus gemcitabin og docetaxel (n= 168 med recidiverende/metastatisk uLMS) viste en PFS ved 6 måneder på 35.2% (95% CI= 26.2 - 45) (62) [2b].

Pautier et al har udgivet en del fase 2 og et fase 3 forsøg med doxorubicin plus trabectedin. Hvis man så på den samlede gruppe af leiomyosarkom patienter var der partielt respons hos 59.6% og stabil sygdom hos 27.7%, I det første studie var der 47 patienter der havde et uLMS (63).

Et senere forsøg med de samme patienter viste en median PFS på 8.3 måneder (95%CI: 7.4-10.3) og median OS på 27.5 måneder (95%CI:17.9-38.2)(64).

I 2022 kom fase III forsøget som undersøgte doxorubicin versus doxorubicin plus trabectedin. For doxorubicin alene var ORR 15% og for kombinationen 36%. Median PFS for kombination var 10 måneder (95%CI: 4.9-16.6) og median OS var 27.5 måneder (95% CI 17.9-38.2)(45) .

I 2024 kom opdateringen hvor man gav trabectedin som vedligeholdsbehandling. PFS for doxorubicin alene var 6 måneder (95%CI: 4-7) og for kombinations behandling plus vedligeholdsbehandlingen med trabectedin 12 måneder (95%CI: 10-16). OS for doxorubicin behandlet patienter var 24 måneder (95%CI: 19-31) og for kombinations behandlingen 33 måneder (95%CI: 26-48). Data er for alle leiomyosarkom patienter som indgik i studiet, hvoraf 67 havde uLMS. En del af de patienter, der fik doxorubicin som monoterapi fik efterfølgende trabectedin som anden linje behandling (37) .

Ifosfamid:
Et fase II forsøg med ifosfamid (n = 35 med uLMS) viste en lav respons rate på cirka 17% (97) [2b]. Brugen af ifosfamid anbefales derfor ikke til leiomyosarkom. Dette er ligeledes bekræftet i andre retrospektive analyser (51, 65) [2b] [2b].

Eribulin:
Et randomiseret fase III forsøg med eribulin versus dacarbazine hos patienter med avanceret lipo- og leiomyosarkom viste i subgruppe analysen (n= 309 patienter med leiomyosarkom, heraf 131 med uLMS) en median OS på 12.7 måneder for eribulin versus 13.0 måneder for dacarbazine (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). Den mediane OS for uLMS var 9.4 versus 12.3 måneder for eribulin og dacarbazine (HR = 1.25 [95% CI 0.83–1.87]). Effekten af eribulin kan sammenlignes med dacarbazine (38) [2b].

Eribulin er forsøgt kombineret med gemcitabin ved leiomyosarkom og liposarkom patienter (n= 10 uLMS patienter). Dette fase II forsøg viste at PFS ved 12 uger var 80% (66).

Eribulin plus pembrolizumab har vist en ORR på 10.2% og en DCR på 52.6% og PFS ved 12 uger på 36.8% (95%CI: 22.5-60.4). Studiet inkluderede (n=19 leiomyosarkom heraf havde 11 uLMS). Data er for alle subtyper(67).

Pazopanib,sunitunib og alisertib:
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) (68) [1b]. Der var 44 patienter med uterine sarkomer hvor pazopanib viste en bedre median OS (12.5 måneder versus 10.7 måneder).

En retrospektiv analyse af Benson et al, 2016 (n=44 med bløddelssarkomer, heraf 39 med uLMS) behandlet med pazopanib viste en median PFS på 3.0 måneder (95% CI=2.5–4.7) hos uLMS versus 4.5 (95% CI= 3.7–5.1) hos non-uterint bløddelssarkom. Median OS var 17.5 måneder (95% CI 11.1–19.6) versus OS på 11 (95% CI= 10.2–12.0; p = 0.352)(54).

En retrospektiv analyse af Hensley et al, 2009 (n=23 med uLMS) viste at sunitinib medførte en median PFS på 1.5 måneder og 6 måneders PFS rate på 17.4% som anden eller tredje-linje behandling. To (8.7%) patienter havde et partielt respons(55).

Alisertinib er i et fase II forsøg viste SD hos 38.1% af uLMS patienter med en PFS på 1.7 måneder og en OS på 14.5 måneder. Data bygger på 21 patienter (69).

Axitinib er i et andet fase II forsøg viste en median PFS på 2.8 måneder (95%CI: 2.6-5.1) og median OS på 11.4 måneder (95%CI:9.2-12.6). Data er angivet for alle patienter 36, hvoraf 12 havde uLMS (70).

Everolimus plus ribociclib er undersøgt og har vist en PFS ved 16 uger på 29.2% (95%CI, 12.6-51-1%), en median PFS på 15.7 uger (95%CI: 7.7-NA) og den mediane OS var 15.2 måneder. ORR var 41.7%. Der indgik 24 patienter med leiomyosarkom i studiet hvoraf 11 havde uLMS. Data er angivet for alle leiomyosarkom patienterne (71).

Aflibercept er undersøgt i et fase II forsøg. For uLMS patienterne havde 27% SD, PFS ved 6 måneder på 17% og median tid til progression på 1.8 måneder. Der indgik 41 uLMS patienter i studiet (72).

For behandling med de øvrige TKI'er og targeterede behandlinger henvises til retninglinjen "Pallierende kemoterapi og targeteret behandling til patienter med bløddelssarkom".

Gemcitabin:
Et fase II forsøg (n= 44 med uLMS) med gemcitabin viste en objektiv respons rate på 20.5% (1 (2.3%) med komplet respons og 8 (18.2%) med partielt respons (73) [2b].

Gemcitabin plus docetaxel:
Et randomiseret fase II forsøg (n= 90 med leiomyosarkom, heraf 46 med uLMS) viste en objektiv respons rate hos patienter med uLMS på 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 (74) [2b].

Et randomiseret fase III forsøg (n= 257 med bløddelssarkomer, heraf 71 med uLMS) viste ingen gavnlig effekt af gemcitabin plus docetaxel versus doxorubicin alene til hverken den samlede patientpopulation af bløddelssarkomer eller undergruppen med uLMS. 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) (42) [1b].

Data viser derfor, at behandlingseffekten for gemcitabin plus docetaxel er sammenlignelig med doxorubicin som monoterapi.

Et randomiseret fase III forsøg (n=107 med uLMS) viste ingen gavnlig 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) (39) [1b].

Gemcitabin og pazopanib:

Et fase II forsøg (n= 106 for leiomyosarkom og n=64 med uLMS) viste en 9 måneder PFS rate på 32.1% (95% CI 23.1 - 41.1). Efter en median opfølgning på 14.2 måneder var PFS på 6.5 måneder (95% CI 5.6 - 8.2), og OS på 22.4 måneder (95% CI 16.9 - 26.5). Resultaterne mødte ikke deres primær endepunkt med en 9 måneder PFS rate på mere end ≥ 44%(75).

Paclitaxel, etoposid, topotecan, paclitaxel og andet:
Etoposid, topotecan og paclitaxel er alle mindre effektive som monoterapi med lave objektive respons rater på under 10% (76-79) [2b] [2b] [2b] [2b].

Kombinations-kemoterapi kan give højere responsrater sammenlignet med enkeltstofs behandling, men toksiciteten er generelt også højere (73) (32, 51)[2b], [2b], [2a]. Hver enkelt kombinations behandling er nedenstående beskrevet i detaljer.

Et review/meta-analyse (n=1664 med uLMS) viste at første-linje monoterapi med alkylerende cytostatika (pooled ORR = 0.48; 95% konfidens interval [CI]: 0.44–-0.52) og anden--linje monoterapi med protein kinase hæmmere (pooled ORR = 0.45; 95% CI: 0.39–-0.52) resulterede i en god prognose. Desuden kombinationen af doxorubicin plus et alkylerende cytostatika (pooled DCR = 0.74; 95% CI: 0.67–-0.79) samt kombinationen af gemcitabin plus docetaxel (pooled DCR = 0.70; 95% CI: 0.63–0.75) havde størst effekt når kombinationsbehandlingerne blev brugt som enten første eller anden linje behandling(36).

Et fase II forsøg med Ixabepilone viste stabil sygdom hos 17.4% af uLMS patienterne. En median PFS på 1.4 måneder og OS på 7 måneder. I studiet indgik 23 uLMS patienter (80).

Olaparib i kombination med temozolamid:
Et fase II forsøg (n = 22 med avanceret ulMS) viste lovende en ORR på 27% . Median progression-fri overlevelse på 6.9 måneder og median varighed af reponse på 12 måneder(81).

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 uLMS) viste en median overlevelse på 29.5 - 37 måneder (34) [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 (34) [2a] og (48) [2b].

Den gavnlige effekt af HIPEC til uLMS er på nuværende tidspunkt derfor stadig uafklaret og anbefales ikke.

Immunterapi:
Immunterapi med PD-L1-hæmning er ineffektiv for uLMS. Nivolumab som monoterapi viste ingen aktivitet i et fase II forsøg (n=12 med uLMS) (46) [2b].

Den gavnlige effekt af immunterapi til uLMS 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 uLMS. Det kan dog overvejes hos patienter med indolent/langsomt voksende østrogenreceptor og progesteron receptor positiv sygdom.

Et fase II forsøg (n= 27 med inoperabel/avanceret hormon receptor positiv uLMS) 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 (82) [2b].

En retrospektiv analyse fra Thanopoulou et al., 2014 (n=16 med uLMS) behandlet med aromatase hæmmere (første-line mest letrozole, anden-line mest exemestan) viste en median PFS ved første-linje på 14 måneder. Median varighed af anden-linje var 3 måneder(56).

En retrospektiv analyse fra O'Cearbhaill et al., 2010 (n=34 med avanceret/metastatisk uLMS), hvor 65% var ER+ og 29% var PR+, behandlet med aromatase hæmmere viste en median PFS på 2.9 måneder med partielt respons hos 3 (9%) (alle ER positive). I subgruppen med ER eller PR positive uLMS, var et år progression-fri survival overlevelse på 28%(57).

Et fase II prospektiv forsøg med uLMS og carcinosarkom patienter viste at arometase hæmmere gave en DCR ved 3 måneder på 35% (95CI: 21-53%) og en median PFS på 2.8 måneder. I studiet var inkluderet 32 patienter med uLMS (83).

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

Doxorubicin baseret behandling skal være første-linje behandling til patienter med avanceret/metastatisk uLMS. Patienter, hvor en tumorreduktion potentielt vil kunne muliggøre en kirurgisk intervention, kan være kandidater til neoadjuverende kombinations behandling med doxorubicin og dacarbazin. Ved efterfølgende behandlinger kan forskellige behandlingsregimer anvendes (33) [2a].

<u>Rationale (lille konklusion)</u>

Baseret på ovenstående studier anbefales det:

1. Hos patienter med avanceret/metastatisk uterint leiomyosarkom skal første-linje behandling bestå af doxorubicin baseret behandling (A) evt. med darcabazin som neoadjuverende kombinationsbehandling (B).
2. En videre anbefaling er at man ser retningslinjen "Pallierende kemoterapi og targeteret behandling til patienter med bløddelssarkom".

LAV-MALIGN ENDOMETRIESTROMA SARKOM:

4. **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).**

5. **Adjuverende kemoterapi bør ikke tilbydes patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (C).**

6. **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).**

7. **Hos patienter med avanceret/metastatisk lav-malign endometriestroma sarkom bør første-linje behandling bestå af enten en aromatase hæmmer eller gestagener (B).**

8. **Tamoxifen er kontraindiceret hos patienter med lav-malign endometriestroma sarkom (B).**

LAV-MALIGN ENDOMETRIESTROMA SARKOM (LG-ESS):

Litteratur og evidensgennemgang

Fire internationale retningslinjer (2, 3, 84, 85) [B], tre reviews/metaanalyser (20, 86, 87) [2a], et randomiseret fase III forsøg (23) [1b], et fase II forsøg (88) [2b], 10 retrospektive analyser (22, 89-96) [2b] og to case serier (97, 98) [4] (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefalinger vedrørende onkologisk behandling af LG-ESS:

Adjuverende endokrin behandling:

Adjuverende endokrin behandling bør ikke tilbydes patienter med LG-ESS efter komplet resektion men kan dog overvejes i udvalgte tilfælde. Evidensen er sparsom og baseret på en metaanalyse, to retrospektive analyser og tre internationale retningslinjer.

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 (86) [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 (forskel= 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 (89) [2b].

En retrospektiv analyse fra Leath et al. fra 2007 (n=30 med ESS) viste at adjuverende endokrin behandling (megestrol acetat eller medroxyprogesteron) medførte en median OS på 94 måneder hos dem med endokrin behandling versus 72 måneder hos dem uden (p=0.07)(94).

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 (2) [B].

Den japanske retningslinje fra 2020 anbefaler ikke adjuverende behandling til stadie I LG-ESS(85).

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 (3) [B].

Adjuverende kemoterapi:
Der findes på nuværende tidspunkt ingen data til at anbefale brugen af adjuverende kemoterapi

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 (90) [2b].

Adjuverende stråleterapi kan dog overvejes i udvalgte tilfælde baseret på to retrospektive analyser samt en international retningslinje.

En retrospektiv analyse (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 loko-regionale recidiv-fri overlevelse, som var 97% versus 93% i observationsarmen. Den 8-årige loko-regionale recidiv-fri overlevelse var 97% versus 87% i observations armen; *p*< 0.05 (22) [2b].

En retrospektiv analyse (n=28) viste at komplet kirurgi men ingen adjuverende behandling var signifikant associeret med en dårligere 2-årig sygdomsfri overlevelse på 20% (P < 0.001)(95).

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 (3) [B].

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 (23) [2b].

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 ekspression af østrogen- og progesteronreceptorer bruges enten aromatase hæmmere, gestagen eller GNRH analoger. Evidensen er sparsom og baseret på to reviews, fem retrospektive analyser og to case serier. Case serier defineret i vores retningslinje som n≤ 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 (91) [2b].

En case serie af Dahhan et al. (n= 11 med recidiverende eller inoperabel LG-ESS) viste et objektivt respons hos 9 (82%) patienter, der fik medroxyprogesteronacetat 200 mg dagligt eller megestrolacetat 160 mg dagligt). Median varighed var 48+ måneder (97) [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) (98) [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 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) (92) [2b].

Data fra en retrospektiv analyse (n=13 med LG-ESS) samt et review (n=786 med LG-ESS) viste 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 (93)[2b] (87)[2a].

En retrospektiv analyse fra Thanopoulou et al., 2015 (n=13 med ESS) viste at aromatase hæmmere givet til 11 ude af 13 patienter samt progesteron givet til 2 ud af 13 patienter medførte en median PFS på 4.0 år, med en 5-årig PFS rate på 30.8% (95% CI= 68.3–100.0) (93) .

En retrospektiv analyse fra Ioffe et al. 2009 (n=18 med ESS) viste stabil sygdom, komplet eller partielt respons hos 14 med recidiverende eller progredierende sygdom, der blev behandlet med endokrin behandling(96).

Et andet review viste i 11 små studier at hos receptor positiv lav-malign ESS er standard behandlingen endokrin behandling, da det forbedrer langtidsoverlevelsen og inducerer respons og stabil sygdom(20).

Kemoterapi:
Når sygdommen er blevet resistent over for endokrin behandling, kan kemoterapi være en mulighed. Evidensen er sparsom og baseret på et fase II forsøg (88) [2b] .

Et 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 (88) [2b].

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier 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 ELLER UDIFFERENTIERET UTERINT SARKOM:

9. **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)**

10. **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)**

11. **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)**

HØJ-MALIGN ENDOMETRIESTROMA SARKOM (HG-ESS) OG UDIFFERENTIERET UTERINT SARKOM (UUS):

Litteratur og evidensgennemgang

Tre internationale retningslinjer (2, 3, 84) [B], et fase II forsøg (88)(2b), et review (91) [2a] og fem retrospektive analyser (90, 99-102) [2b]. (Se bilag 2 Evidenstabel. Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefaling vedrørende onkologisk behandling af HG-ESS og UUS:

Adjuverende endokrin behandling:
Der findes på nuværende tidspunkt ingen 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 og en retrospektiv analyse.

En retrospektiv analyse af Malouf et al, 2012 (n=30 med udifferentieret endometristroma sarkom), viste at kun adjuverende strålebehandling korrelerede med forbedret PFS (19.1 versus 6.5 måneder; P = 0.04) og OS (54.5 versus 16.7 måneder; P = 0.01). Hos de patienter som fik adjuverende kemoterapi var PFS 10,3 måneder versus observation 5.9 (P=0.48)(101).

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

En retrospektiv analyse (n= 39 med HG-ESS eller UUS) fra den franske sarkomgruppe viste en overlevelsesgevinst ved både adjuverende kemoterapi (n=11) og adjuverende strålebehandling (n=32) versus observation. Kemoterapi, FIGO stadie I-II og Eastern Cooperative Oncology Group-performance status 0 korrelerede også alle tre med forbedret OS (*p*= 0.034, *p*= 0.002 og *p*= 0.006) (99) [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 (3) [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) viste 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 (90) [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) (99) [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. I alt 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) (100) [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, et fase II forsøg, et review og en retrospektiv analyse.

Et 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 (88) [2b].

En retrospektiv analyse (n=21 med UUS, alle høj-maligne) 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 (102).

Et review af Phillip fra 2014 konkluderede at ved avanceret/metastatisk UUS er første-linje doxorubicin standard behandling.

En international retningslinje anbefaler at behandlingen er på lige fod med bløddelssarkomer, men at man ikke kan komme med mere klare anbefalinger pga sparsomme data på området (84) [B].

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier 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). Se retningslinjen ”Pallierende kemoterapi og targeteret behandling til patienter med bløddelssarkom”.

UTERINT ADENOSARKOM:

12. 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)

13. 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)

14. 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)

UTERINT ADENOSARKOM (UAS):

Litteratur og evidensgennemgang

En international retningslinje (84) [B], et review (103) [2a] og tre retrospektive analyser (104-106) [2b,2b,2c]. (Se bilag 2 - Evidenstabel Onkologisk behandling) danner grundlag for følgende anbefaling vedrørende onkologisk behandling af UAS:

Adjuverende kemoterapi eller stråleterapi:
Adjuverende kemoterapi eller stråleterapi 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 ikke havde 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) (105) [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.

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 (104) [2b].

En anden retrospektiv analyse (n= 31 med uterint adenosarkom) viste respons på kemoterapi og endokrin behandling både hos patienter med og uden sarkomatøs overvækst, men ingen optimal behandlingsstrategi kunne identificeres for nogle af grupperne (106) [2b].

I et review fra Nathenson et al fandt man, at hos patienter med uterint adenosarkom er der 33-75%, som er ER positive og 50-76% som PR positive. Endokrin behandling kan overvejes hos patienter med avanceret/metastatisk sygdom (103) [2a].

Rationale (lille konklusion)

Baseret på ovenstående studier 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). Se retningslinjen "Pallierende kemoterapi og targeteret behandling til patienter med bløddelssarkom".

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingerne er ikke præferencefølsomme. Hvis patienten oplever bivirkninger under den ordinerede behandling, gives understøttende behandling. Hvis 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.

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. 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.
3. 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. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2015;13(11):1321-31.
4. 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.
5. Nagase Y, Matsuo K, Nakao Y, Hisa T, Kamiura S, Yokoi T, et al. Adjuvant therapy de-escalation for stage I uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2024;191:219-27.
6. 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).
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Pautier P, Floquet A, Gladieff 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Littell RD, Tucker LY, Raine-Bennett T, Palen TE, Zaritsky E, Neugebauer R, et al. Adjuvant gemcitabine-docetaxel chemotherapy for stage I uterine leiomyosarcoma: Trends and survival outcomes. Gynecol Oncol. 2017;147(1):11-7.

16. Mancari R, Signorelli M, Gadducci A, Carinelli S, De Ponti E, Sesana S, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I-II uterine leiomyosarcoma: a multicentric retrospective study of 140 patients. Gynecol Oncol. 2014;133(3):531-6.
17. 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.
18. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, Hsu JJ, Ackerman AM, Dal Cin P, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):327-40.
19. 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.
20. Ferrandina G, Aristei C, Biondetti PR, Cananzi FCM, Casali P, Ciccarone F, et al. Italian consensus conference on management of uterine sarcomas on behalf of S.I.G.O. (Societa' italiana di Ginecologia E Ostetricia). Eur J Cancer. 2020;139:149-68.
21. Group SS. Recommendations for Radiotherapy in Bone- and Soft Tissue Sarcoma. 2015.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Wright JD, Seshan VE, Shah M, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, et al. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(5):536.e1-8.
29. Li Y, Ren H, Wang J. Outcome of adjuvant radiotherapy after total hysterectomy in patients with uterine leiomyosarcoma or carcinosarcoma: a SEER-based study. BMC Cancer. 2019;19(1):697.
30. Mahdavi A, Monk BJ, Ragazzo J, Hunter MI, Lentz SE, Vasilev SA, et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. Int J Gynecol Cancer. 2009;19(6):1080-4.
31. Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011;25(6):761-72.
32. 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.
33. Kyriazoglou A, Liontos M, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M. The systemic treatment of uterine leiomyosarcomas: A systematic review. No news is good news? Medicine (Baltimore). 2021;100(13):e25309.

34. 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.
35. Saerens M, Brusselaers 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.
36. Ijaz I, Shahzad MN, Hosseinifard H, Liu S, Sefidan MO, Kahloon LE, et al. Evaluation of the efficacy of systemic therapy for advanced uterine leiomyosarcoma: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. Cancer Med. 2023;12(13):13894-911.
37. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, Chevreau C, Penel N, Firmin N, et al. Doxorubicin-Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma. N Engl J Med. 2024;391(9):789-99.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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. The LancetOncology. 2017;18(10):1397-410.
43. 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.
44. Patel S, von Mehren M, Reed DR, Kaiser P, Charlson J, Ryan CW, et al. Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. Cancer. 2019;125(15):2610-20.
45. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, Chevreau C, Penel N, Firmin N, et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(8):1044-54.
46. Ben-Ami E, Barysauskas 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.
47. 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.

48. 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.
49. Martin-Broto J, Diaz-Beveridge R, Moura D, Ramos R, Martinez-Trufero J, Carrasco I, et al. Phase Ib Study for the Combination of Doxorubicin, Dacarbazine, and Nivolumab as the Upfront Treatment in Patients With Advanced Leiomyosarcoma: A Study by the Spanish Sarcoma Group (GEIS). J Clin Oncol. 2025;43(3):297-307.
50. Van Tine BA, Ingham MA, Attia S, Meyer CF, Baird JD, Brooks-Asplund E, et al. Phase Ib Study of Unesbulin (PTC596) Plus Dacarbazine for the Treatment of Locally Recurrent, Unresectable or Metastatic, Relapsed or Refractory Leiomyosarcoma. J Clin Oncol. 2024;42(20):2404-14.
51. 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.
52. Niu SY, Sun L, Hsu ST, Hwang SF, Liu CK, Shih YH, et al. Efficacy and toxicities of doxorubicin plus ifosfamide in the second-line treatment of uterine leiomyosarcoma. Front Oncol. 2023;13:1282596.
53. Sanfilippo R, Grosso F, Jones RL, Banerjee S, Pilotti S, D'Incalci M, et al. Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: a retrospective case series analysis from two reference centers. Gynecol Oncol. 2011;123(3):553-6.
54. Benson C, Ray-Coquard I, Sleijfer S, Litière S, Blay JY, Le Cesne A, et al. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: A retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) clinical trials 62043 and 62072. Gynecol Oncol. 2016;142(1):89-94.
55. Hensley ML, Sill MW, Scribner DR, Jr., Brown J, Debernardo RL, Hartenbach EM, et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. Gynecol Oncol. 2009;115(3):460-5.
56. Thanopoulou E, Thway K, Khabra K, Judson I. Treatment of hormone positive uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. Clin Sarcoma Res. 2014;4:5.
57. O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA, Leitao MM, Aghajanian C, et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. Gynecol Oncol. 2010;116(3):424-9.
58. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1996;62(2):226-9.
59. Long HJ, 3rd, Blessing JA, Sorosky J. Phase II trial of dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin with sargramostim in uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2005;99(2):339-42.
60. Hensley ML, Patel SR, von Mehren M, Ganjoo K, Jones RL, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. Gynecol Oncol. 2017;146(3):531-7.
61. Monk BJ, Blessing JA, Street DG, Muller CY, Burke JJ, Hensley ML. A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol. 2012;124(1):48-52.
62. 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.

63. Pautier P, Floquet A, Chevreau C, Penel N, Guillemet C, Delcambre C, et al. A single-arm multicentre phase II trial of doxorubicin in combination with trabectedin in the first-line treatment for leiomyosarcoma with long-term follow-up and impact of cytoreductive surgery. ESMO Open. 2021;6(4):100209.
64. Pautier P, Floquet A, Chevreau C, Penel N, Guillemet C, Delcambre C, et al. A single-arm multicentre phase II trial of doxorubicin in combination with trabectedin in the first-line treatment for leiomyosarcoma with long-term follow-up and impact of cytoreductive surgery. ESMO Open. 2021;6(4):100209.
65. 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.
66. Kim CG, Sim NS, Kim JE, Yun KH, Lee YH, Kim SH, et al. Phase II Clinical Trial of Eribulin-Gemcitabine Combination Therapy in Previously Treated Patients With Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma. Clin Cancer Res. 2022;28(15):3225-34.
67. Haddox CL, Nathenson MJ, Mazzola E, Lin JR, Baginska J, Nau A, et al. Phase II Study of Eribulin plus Pembrolizumab in Metastatic Soft-tissue Sarcomas: Clinical Outcomes and Biological Correlates. Clin Cancer Res. 2024;30(7):1281-92.
68. 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.
69. Hyman DM, Sill MW, Lankes HA, Piekarz R, Shahin MS, Ridgway MR, et al. A phase 2 study of alisertib (MLN8237) in recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study 0231D. Gynecol Oncol. 2017;144(1):96-100.
70. Woll PJ, Gaunt P, Gaskell C, Young R, Benson C, Judson IR, et al. Axitinib in patients with advanced/metastatic soft tissue sarcoma (Axi-STS): an open-label, multicentre, phase II trial in four histological strata. Br J Cancer. 2023;129(9):1490-9.
71. Movva S, Matloob S, Handorf EA, Choy E, Merriam P, Flieder DB, et al. SAR-096: Phase II Clinical Trial of Ribociclib in Combination with Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS). Clin Cancer Res. 2024;30(2):315-22.
72. Mackay HJ, Buckanovich RJ, Hirte H, Correa R, Hoskins P, Biagi J, et al. A phase II study single agent of aflibercept (VEGF Trap) in patients with recurrent or metastatic gynecologic carcinosarcomas and uterine leiomyosarcoma. A trial of the Princess Margaret Hospital, Chicago and California Cancer Phase II Consortia. Gynecol Oncol. 2012;125(1):136-40.
73. 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.
74. 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.
75. Pautier P, Penel N, Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, Delcambre C, et al. A phase II of gemcitabine combined with pazopanib followed by pazopanib maintenance, as second-line treatment in patients with advanced leiomyosarcomas: A unicancer French Sarcoma Group study (LMS03 study). Eur J Cancer. 2020;125:31-7.
76. 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.
77. 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.

78. 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. American journal of clinical oncology. 2000;23(4):355-7.
79. 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. Gynecologic oncology. 2003;89(1):48-51.
80. Duska LR, Blessing JA, Rotmensch J, Mannel RS, Hanjani P, Rose PG, et al. A Phase II evaluation of ixabepilone (IND #59699, NSC #710428) in the treatment of recurrent or persistent leiomyosarcoma of the uterus: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2014;135(1):44-8.
81. Ingham M, Allred JB, Chen L, Das B, Kochupurakkal B, Gano K, et al. Phase II Study of Olaparib and Temozolomide for Advanced Uterine Leiomyosarcoma (NCI Protocol 10250). J Clin Oncol. 2023;41(25):4154-63.
82. 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.
83. Edmondson RJ, O'Connell RL, Banerjee S, Mileshkin L, Sykes P, Beale P, et al. Phase 2 study of anastrozole in rare cohorts of patients with estrogen receptor/progesterone receptor positive leiomyosarcomas and carcinosarcomas of the uterine corpus: The PARAGON trial (ANZGOG 0903). Gynecol Oncol. 2021;163(3):524-30.
84. Denschlag D, Ackermann S, Battista MJ, Cremer W, Egerer G, Fehr M, et al. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, April 2021). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2022;82(12):1337-67.
85. Yamagami W, Mikami M, Nagase S, Tabata T, Kobayashi Y, Kaneuchi M, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology 2018 guidelines for treatment of uterine body neoplasms. J Gynecol Oncol. 2020;31(1):e18.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.

94. Leath CA, 3rd, Huh WK, Hyde J, Jr., Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. Gynecol Oncol. 2007;105(3):630-4.
95. Agarwal R, Rajanbabu A, Nair IR, Satish C, Jose G, Unikrishnan UG. Endometrial stromal sarcoma-A retropsective analysis of factors affecting recurrence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;216:92-7.
96. Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan BY, Leuchter R, Forscher C, et al. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. Gynecol Oncol. 2009;115(3):466-71.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Tanner EJ, Garg K, Leitao MM, Jr., Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. Gynecol Oncol. 2012;127(1):27-31.
103. Nathenson MJ, Ravi V, Fleming N, Wang WL, Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. Curr Oncol Rep. 2016;18(11):68.
104. Nathenson MJ, Conley AP, Lin H, Fleming N, Ravi V. Treatment of Recurrent or Metastatic Uterine Adenosarcoma. Sarcoma. 2017;2017:4680273.
105. 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.
106. 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.

5. Metode

Litteratursøgning

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

MesH:
Adenosarcoma
Leiomyosarcoma
Endometrial Stromal sarcoma
Adenosarcoma of the uterus
Endometrial Stromal Tumors
Sarcoma
Uterine Sarcoma

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 retningslinje var begrænset til randomiserede kontrollerede forsøg og systematiske reviews. Den tyske retningslinje var gældende frem til maj 2018.

Fra maj 2018 til februar 2025 har vi i retningslinjegruppen udført en ny og opdateret systematisk litteratursøgning i Pubmed med de samme søgetermer, som der er blevet brugt i den tyske retningslinje samt i den tidligere version af denne retninglinje (se ovenstående for søgetermer). Denne søgning resulterede i 1262 hits. Efterfølgende er søgningen blevet indskrænket til tre separate søgninger. En søgning på 272 hits, hvor der er blevet filteret på systematiske reviews og metaanalyser. En anden søgning på 519 hits, hvor der er

blevet filtreret på primære artikler, og en sidste søgning på 471 hits, hvor der er blevet filtreret på retningslinjer. Via covidence er alle titlerne på abstrakts blevet gennemgået, hvorfra der er foretaget en grov selektion med frasortering af ikke relevante publikationer (se bilag 2).

Retningslinjen er herefter udarbejdet efter en grundig gennemgang af litteraturen. Evidenstabellen (bilag 1) 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≤ 20 patienter.

Revisionen i 2025 betød ligeledes at retningslinjen blev opdelt i flere selvstændige retningslinjer, så den onkologiske behandling blev en selvstændig retningslinje. Litteratur søgningen er fortaget af RKKP og alle de fremsøgte referencer herunder primære studier, reviews og retningslinjer er systematiske gennemgået af Joanna Vitfell-Rasmussen, Anders Krarup-Hansen og Ninna Aggerholm-Pedersen.

Litteraturgennemgang

Den primære litteraturgennemgang er foretaget af Joanna Vitfell-Rasmussen, Anders Krarup-Hansen og Ninna Aggerholm-Pedersen. 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 evidenstabeller er udført.

Formulering af anbefalinger

Joanna Vitfell-Rasmussen, Anders Krarup-Hansen og Ninna Aggerholm-Pedersen som har formuleret anbefalingerne for 'Gynækologiske sarkomer – Onkologisk behandling'. 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

Retningslinjen blev sendt til høring blandt Dansk Sarkom Gruppes (DSG) medlemmer forud for DSG's årsmøde januar 2026. Retningslinjen for ' 'Gynækologiske sarkomer – Onkologisk behandling' blev forelagt og diskuteret ved DSG's årsmøde og efterfølgende godkendt af DSG's medlemmer og bestyrelse.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Dansk Sarkom Gruppes (DSG) medlemmer.

Administrativ godkendelse:
04-02 2026

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.

Behov for yderligere forskning

Ikke relevant.

Forfattere og habilitet

- Joanna Vitfell-Rasmussen (Tovholder), klinisk onkologi, Ph.d.-studerende, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev & Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Anders Krarup-Hansen, klinisk onkologi, overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev & Gentofte Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Ninna Aggerholm-Pedersen, klinisk onkologi, overlæge, Kræftafdelingen, Århus Hospital. Ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen skal med passende intervaller opdateres ud fra nationale og internationale peer review publicerede data. Ansvarlig tovholder for retningslinjen er Joanna Vitfell-Rasmussen.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra *DSG* i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Bilag 1 - Evidenstabel Onkologisk behandling

DMCG: DSG og DGCG	Retningslinjens emne/titel: *Gynækologiske sarkomer*							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenlignings intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
UTERIN LEIOMYOSARKOM (uLMS):								
Adjuverende kemoterapi:								
Omura et al.	1985	Fase 3, randomiseret	1b	Adjuverende adriamycin	Observation	Stadie I og II uLMS	Progressions-fri overlevelse blev ikke forlænget af adriamycin	N= 48 for uLMS
Hornback et al.	1986	Retrospektiv studie	2b	Doxorubicin RT alene RT + Doxorubicin		Stadie I og II uterin sarkom forskellige histologiske typer	Tid til tilbagefald leiomyosarkom Kemoterapi: 16 mdr. Kemo + RT: 6 mdr. Kemoterapi: 12 mdr Kemo + RT: 10 mdr. 2 års overlevelse leiomyosarkom	N= 157 blev analyseret Leiomyosarkom Kemo N=18 Kemo + RT N=9 Andre Kemo N=25 Kemo + RT N=23

							Kemoterapi: 67% (12/18) ved kemo og RT: 56% (5/9) Andre Kemoterapi: 40% (10/25) Kemo + RT: 65% (15/23)	
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 uLMS	Blandt de 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	N= 25 for uLMS
Pautier P. et al	2012	Fase 3, randomiseret	1b	Arm A: Adjuverende doxorubicin, ifosfamid og cisplatin plus adjuverende strålebehandling	Arm B: Adjuverende strålebehandling	ULMS, karcinosarkom og højmalign endometrial stromal sarkom (ESS)	Den 3-årig sygdomsspecifik overlevelse (DFS) var 55% i arm A og 41% i arm B (P = 0.048). Den 3-årig samlede overlevelse (OS) var 81% i arm A og 69% i arm B (P = 0.41)	N= 53 for uLMS
Ricci S. et al	2013	Retrospektivt studie	2b			ULMS	Recidiv sås hos 25/34 (73,5%) med observation, 23/35 (65,7%) med strålebehandling og 28/39 (71,8%) kemoterapi	N=55 for uLMS
Hensley ML. et al	2013	Fase 2, single arm	2b	Adjuverende gemcitabin og docetaxel efterfulgt af	Ingen	Højmalignt uLMS	78% (95% CI, 67%-91%) var progressions- fri ved 2 år, og 57% (95% CI,	N=46 for uLMS

				adjuverende doxorubicin			44%-74%) var progressions-fri ved 3 år	
Mancari et al	2014	Retrospektiv studie	2b	Doxorubicin/ifosfamid primært (54 af alle patienter)		Stadie I-II uLMS	Median DFS ved 5 år er 43% Median OS 5 år 65% Recidiv 60.9% ved kemo eller kemo+RT, hvoraf 15.6% var lokaliseret.	N=52 kemo N=12 kemo +RT
BL. Seagle et al	2016	Retrospektivt studie	2b			ULMS	Adjuverende kemoterapi var ikke associeret med forbedret OS	N=7455 for uLMS
Bogani G. et al	2016	Review og metaanalyse	2a	Adjuverende kemoterapi med og uden adjuverende strålebehandling	Adjuverende strålebehandling eller observation	Tidlig stadie uLMS	Strålebehandling: OR: 0.90 (95%CI: 0.42, 1.94) Observation: OR: 0.79 (95%CI: 0.48, 1.29)	N=360 for uLMS
Koh WJ. et al	2016	NCCN international retningslinje. Uterine sarkomer. Version1. 2016	1a			Uterine sarkomer	Ved stadie I uLMS enten observation eller systemisk adjuverende kemoterapi eller østrogenblokade i tilfælde af ER -positive tumorer. Ved stadie II og III uLMS med komplet resektion da systemisk adjuverende kemoterapi med eller uden strålebehandling	NA
Littell et al	2017	Retrospektiv analyse	2b	Gemcitabin/docetaxel	Ingen behandling	Stadie I leiomyosarkom	Ingen forskel i OS eller DSF mellem dem der fik og dem der ikke fik.	N=31 modtog adjuverende kemoterapi

							2 års DFS 61,8% for kemo og 56% uden kemo.	N=77 fik ikke kemoterapi
Hensley ML. et al	2018	Fase 3, randomiseret	1b	Adjuverende gemcitabin og docetaxel efterfulgt af adjuverende doxorubicin	Observation	Højmalignt uLMS	Lukket før tid pga. manglende rekruttering	N=38 for uLMS
Chae SH et al	2019	Review og metanalyse	2a	Adjuverende kemoterapi og adjuverende strålebehandling	Observation	Tidlig stadie uLMS	Adjuverende kemoterapi reducerede ikke risikoen for recidiv versus observation (odds ratio [OR] = 0.65, 95% konfidensinterval [CI] = 0.37-1.15, P = 0.14; P = 0.09 og I2 = 42.1) . Adjuverende strålebehandling 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)	N=496 for uLMS
Rizzo A. et al	2020	Review og metaanalyse	2a	Adjuverende kemoterapi med og uden adjuverende strålebehandling	Observation	Tidlig stadie uLMS	Adjuverende kemoterapi versus observation reducerede ikke frekvensen af loko-regional eller fjern recidiv med en pooled OR på 1.36 og 0.63	N=545 for uLMS
Ferrandina G et al	2020	Review/konsensus artikel	2a	Kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling		Uterine sarkomer		NA
Yamagami et al	2020	Japansk retningslinje		Kirurgi, adjuverende kemoterapi og strålebehandling			Komplet resektion ved stadie I observation eller	

							kemoterapi ved stadie II-IV kemoterapi eller RT. Inkomplet resektion kemoterapi eller strålebehandling	
Gronchi et al. ESMO	2021	International retningslinje	1a			Bløddelssarkomer	Adjuverende kemoterapi anbefales ikke til uterint LMS	NA
Ngase Y. et al	2024	Review og meta-analyse	2a	Adjuverende kemoterapi		Stadie 1 uLMS	Adjuverende kemoterapi var ikke associeret med OS (HR 1.02, 95% CI 0.77–1.35) og med sygdomsfri overlevelse (HR 0.78, 95% CI 0.53–1.13)	N = for uLMS
Adjuverende strålebehandling:								
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 strålebehandling og steg til 76% efter 2 og 5 år hos de patienter, der modtog adjuverende strålebehandling	N= 42 for uLMS
Livi L. et al	2003	Retrospektivt studie	2b			Uterine sarkomer	Adjuverende strålebehandling med en total dosis højere end 50 Gy er signifikant (P = 0.001) med hensyn til at reducere risikoen for lokal recidiv	N= 72 for uLMS
Reed NS. et al	2008	Fase 3, randomiseret	1b	Adjuverende strålebehandling.	Observation	Stadie I og II uterine sarkomer	I undergruppen af patienter med leiomyosarkom (n= 99) blev der ikke fundet	N=99 for uLMS

				51 GY, 28 fraktioner, 1.8 GY per fraktion givet over 5 uger.			nogen effekt på hverken frekvensen af lokalt recidiv (20% med adjuverende strålebehandling, 24% uden strålebehandling) eller den samlede overlevelse	
Wright JD et al	2008	Retrospektivt studie	2c	Adjuverende strålebehandling		Stadie I-II uLMS	Adjuverende strålebehandling havde ingen effekt på OS for tidlig stadie uLMS (HR 1.1, 95% CI 0.9-1.4)	N=1088
Mahdavi A et al	2009	Retrospektivt stude	2c	Adjuverende strålebehandling		ULMS	Recidiv raten var lavere i gruppen der modtog adjuverende strålebehandling (18% versus 49%, P=0.02)	N=140
Sampath S. et al	2010	Retrospektivt studie	2c			Uterine sarkomer	Strålebehandling var forbundet med forbedret lokal kontrol sammenlignet med kirurgi alene (P <0,001)	N=920 for uLMS
Sampath S. et al	2011	Review	2a	Adjuverende strålebehandling		Uterine sarkomer	Adjuverende strålebehandling førte til forbedring i lokal kontrol men ikke i OS	NA
Group SS. et al	2015	International guideline	1a	Kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling		Bløddelssarkomer		NA
Magnuson WJ. et al	2015	Retrospektivt studie	2b			Stadie 1 uterine sarkomer	Adjuverende strålebehandling forbedrede signifikant lokal kontrol i bækkenet (85% for strålebehandling versus 64% minus strålebehandling; P=0.02) men forbedrede	N=157 for uLMS

							ikke den samlede overlevelse	
Yu T. et al	2015	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende strålebehandling		Uterine sarkomer	Adjuverende strålebehandling reducerede signifikant lokalt eller regionalt recidiv hos patienter med karcinosarkom (10% versus 53.7% uden strålebehandling; P = 0.046), men ikke hos patienter med andre uterine sarkom undertyper (12.5% versus. 9.9%; P = 0,866)	N= 22 for uLMS
Yuan Li et al	2019	Retrospektivt studie	2c	Adjuverende strålebehandling		Stadie I-III uLMS	Adjuverende strålebehandling forbedrede ikke OS	N= 566
Chae et al	2019	Review/meta-analyse	2a	Adjuverende kemoterapi og strålebehandling		Tidlig stadie uLMS	Adjuverende strålebehandling nedsatte ikke risikoen for recidiv sammenlignet med observation (OR = 1.11, 95% CI = 0.56–2.21, P = 0.76; P = 0.10 and I2 = 40.4)	N=425
ESMO	2021	International retningslinje	1a			Bløddelssarkomer	Adjuverende strålebehandling forbedrede ikke RFS og OS. Bør fremadrettet vurderes på individuel basis	NA
Metastatisk sygdom:								
Omura GA. et al	1983	Fase 3, randomiseret	1b	Doxorubicin	Doxorubicin plus Dacarbazin	Avanceret/metastatiske uterine sarkomer	ULMS havde en signifikant længere OS end de andre histologiske subtyper	N= 72 for uLMS

							(12.1 versus 6.0 måneder, P < 0.001)	
Sutton GP. et al	1992	Fase 2, single arm	2b	Ifosfamid	Ingen	Avanceret og recidiverende uLMS	Partielt respons blev observeret hos 6 ud af 35 patienter (17.2%) (95% CI 6.6% - 33.7%.)	N=35 for uLMS
Sutton et al	1996	Fase 2, single arm	2b	Doxorubicin + ifosfamid	Ingen	Metastatisk, ingen tidligere kemoterapi	9/33 PR 1/33 CR ORR: 30.3% DCR: 82% Median PFS: 4.1 mdr.	N=34 for uLMS
Thigpen T. et al	1996	Fase 2, single arm	2b	Etoposid	Ingen	Avanceret og recidiverende uLMS	Median PFS var 2.1 måneder, median OS var 9.2+ måneder. Givet som anden linje behandling	N=28 for uLMS
Rose PG. et al	1998	Fase 2, single arm	2b	Etoposid	Ingen	Avanceret uLMS	Median PFS var 2.1 måneder, Median OS 7.61 måneder. Ingen objektive responser blev observeret. Minimal aktivitet	N=36 for uLMS
Miller D S. et al	2000	Fase 2, single arm	2b	Topotecan	Ingen	Avanceret og recidiverende uLMS	Komplet respons hos 1 (3%), partielt respons hos 3 (8%), stabil sygdom hos 12 (33%), og progression hos 20 (56%)	N=36 for uLMS

Hensley M L. et al	2002	Fase 2, single arm	2b	Gemcitabin og docetaxel	Ingen	Avanceret og metastatisk leiomyosarkom og uLMS	Median PFS på 5.6 måneder (95% CI, 4.3 - 9.9 måneder). Response rate på 53% (95% CI, 35% - 70%)	N= 34 heraf 29 med uLMS Data er for alle subtyper
Gallup D G. et al	2003	Fase 2, single arm	2b	Paclitaxel	Ingen	Avanceret og recidiverende uLMS	Fire (8.4%) patienter havde komplet eller partielt respons og 22.9% havde stabil sygdom. Givet som først-linje behandling. Minimal aktivitet.	N= 52 For uLMS.
Look KY. et al	2004	Fase 2, single arm	2b	Gemcitabin	Ingen	Avanceret og recidiverende uLMS	Én (2,3%) patient opnåede et komplet respons og otte (18,2%) opnåede et partielt respons, med et samlet respons rate på 20,5%	N= 44 for uLMS
Long et al.	2005	Fase 2, single arm	2b	Dacarbazine, mitomycin, doxorubicin og cisplatin	Ingen	uLMS	PFS 6 mdr: 50%	N=18
Hensley et al.	2008	Fase 2, Single arm	2b	Docetaxel + gemcitabin	Ingen	Avanceret uLMS	PFS 6 mdr for førstelinje: 36% PFS 6 mdr senere linjer: 52%	N=42 i første linje N=48 i senere linjer
Hensley et al	2009	Fase 2, single arm	2b	Sunitinib	Ingen	Anvanceret uLMS	PFS 6 mdr: 17%	N=23

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 leiomyosarkom	Median PFS var 3.3 måneder versus 2.3 måneder (HR, 0.755; 95% CI, 0.574 - 0.992; P = 0.0418)	N= 270 heraf 60 med uLMS Data er for alle subtyper
O'Cearbhaill et al	2010	Retrospektivt studie	2b			Avanceret eller metastatisk uLMS	Median PFS på 2.9 måneder	N=34 uLMS
Sanfillippo R. et al	2011	Retrospektivt studie	2b	Trabectedin		ULMS	11 (16%) havde partielt respons og 23 (35%) stabil sygdom. PFS var 3.3 måneder (CI 95% 2–5 måneder), og progression-fri rate ved 3 og 6 måneder var 53% og 33%	N=66 for uLMS
Mackay et al	2012	Fase 2, single arm	2b	Aflibercept (VEGF Trap)	Ingen	Metastatisk uLMS og carcinosarkom	uLMS SD:27% PFS ved 6 mdr: 17% TTP (median time to progression):1.8 mdr Carcinosarkom SD=9% TTP 1.6 mdr	N=41 uLMS N=22 carcinosarkom
Monk et al	2012	Fase 2, single arm	2b	Trabectedin	Ingen	Metastatiske eller lokal avanceret uLMS	PR:2% SD:50% mPFS: 5.8 mdr OS: 26.1 mdr (median tid ikke nået)	N=20

Pautier P. et al	2012	Fase 2, randomiseret, dobbelt arm	2b	Gemcitabin og docetaxel	Gemcitabin	Metastatisk og lokal avanceret uLMS og leiomyosarkom	Objektive respons rate var 19% (gemcitabine) og 24% (gemcitabine plus docetaxel) hos patienter med uLMS. Monoterapi med gemcitabin var mindre toksisk	N= 46 for uLMS
Van der Graaf WT el al	2012	Fase 2, randomiseret	2b	Pazopanib	Placebo	Bløddelssarkomer	Pazopanib viste en bedre median overlevelse på 12.5 måneder versus 10.7 måneder	N = 372 for bløddelssarkomer , heraf 44 med uLMS. Data er kun for uLMS
Gupta AA. et al	2013	Review	2a	Systemisk kemoterapi		Avanceret, recidiverende og metastatisk uLMS	Gemcitabin plus docetaxel har længere median OS (14.7-17.9 måneder versus 12.1 måneder) og højere objektiv respons rate (27-53% versus 25%) end doxorubicin alene. Dog med højere toksicitet.	NA
Thanopoulou, E	2014	Retrospektiv studie	2b	Endokrin behandling		ULMS	Median PFS ved første-linje på 14 måneder. Median varighed af anden-linje var 3 måneder	N= 16 for uLMS
Duska et al	2014	Fase 2, single arm	2b	Ixabepilone	Ingen	Avanceret uLMS	SD_17.4% PFSmedian: 1.4 mdr OS: 7.0 mdr	N=23 uLMS
George S. et al	2014	Fase 2, single arm	2b	Letrozol 2,5 mg dagligt		Avanceret uLMS	Bedste respons var stabil sygdom hos 14 patienter (54%; 90% CI,	N=27 for uLMS

							36%-71%). Den 12-ugers PFS-rate var 46% (90% CI, 29% -64%)	
Pautier et al	2015	Fase2, single arm	2b	Doxorubicin + trabectedin		Metastatisk uLMS første linje + andre leiomyosarkomer	PR: 59.6% SD: 27.7% DCR: 87.3% PFS 6mdr: 72%	N=47 uLMS
Hensley ML. et al	2015	Fase 3, randomiseret	1b	Gemcitabin og docetaxel plus bevacizumab	Gemcitabin og docetaxel plus placebo	Metastatisk uLMS	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 var 23.3 versus 26.9 måneder (HR 1.07, P=0.81)	N=107 for uLMS
Benson et al.	2016	Retrospektiv studie		Pazopanib			PR: 5/39 (11%) PFS: 3.0 mdr OS: 17.5 mdr	N=39
Hyman et al	2017	Fase 2, single arm	2b	Alisertib		uLMS	SD: 38.1% PFS: 1.7 mdr. OS: 14.5 mdr.	N=21
Ben-Ami E. et al	2017	Fase 2, single arm	2b	Nivolumab		Avanceret uLMS	Af de 12 inkluderede patienter responderede ingen på behandlingen. Median progressionsfri overlevelse var 1.8 måneder (95% CI, 0.8-ukendt)	N=12 for uLMS

Seddon B. et al	2017	Fase 3, randomiseret	1b	Gemcitabin og docetaxel	Doxorubicin	Metastatisk bløddelssarkom	Median progression-fri overlevelse for doxorubicin var 23.3 uger (95% CI 19.6 -30.4) versus 23.7 uger for gemcitabine og docetaxel (95% CI 18.1-20). Progression-fri overlevelse (HR 1.28, 95% CI 0.99-1.65, P=0.06). I subgruppe analysen var der ingen forskel i effekt mellem de to behandlings regimer for uLMS (P=0.38)	N= 257 heraf 71 med uLMS. Data er for alle subtyper
Hensley et al	2017	Fase 3, randomiseret	1b	Trabectedin	Dacarbazin	uLMS	En yderligere subgruppe analyse for patienter med uLMS viste at trabectedin resulterede i signifikant længere PFS versus dacarbazine (4.0 versus 1.5 måneder) uden forskel i OS (14.4 versus 12.9 måneder). Objektiv respons rate var 11% med trabectedin versus 9% med dacarbazin (P=0.82 og klinisk kontrol rate for trabectedin var 31% versus 18% med dacarbazine (P=0.05)	N=232 for uLMS
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	N=68 For uLMS
Shreyaskumar P. et al	2018	Fase 3, randomiseret	1b	Trabectedin	Dacarbazin	Avanceret liposarkom eller leiomyosarkom	Patienter med leiomyosarkom havde en median PFS på 4.3 måneder (95% CI, 3.6-	N= 577 heraf 232 med uLMS

							5.0 måneder) i trabectedin armen versus 1.6 måneder (95% CI, 1.5-2.8 måneder) i dacarbazin armen (P < .001)	Data er for alle med leiomyosarkom
Jones RL. et al	2018	Fase 3, randomiseret	1b	Trabectedin	Dacarbacin	Avanceret liposarkom eller leiomyosarkom	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 versus 8.0 måneder; HR = 0.72; P = 0.18)	N= 131 ældre patienter heraf 35 patienter med uLMS Data er for alle subtyper
Gadducci A. et al	2018	Fase 2, randomiseret, dobbelt arm	2b	Trabectedin	Gemcitabin og docetaxel	Recidiverende/metastatisk uLMS	PFS ved 6 måneder på 35.2% (95% CI: 26.2-45) hos patienter der fik trabectedin	N=168 for uLMS
Blay, JY. et al	2019	Fase 3, randomiseret	1b	Eribulin	Dacarbazin	Avanceret lipo- og leiomyosarkom	Median OS for uLMS var 9.4 versus 12.3 måneder for eribulin og dacarbazine (HR = 1.25 [95% CI 0.83–1.87])	N= 309 heraf 131 med uLMS Data er for uLMS
D'Ambrosio L. et al	2020	Retrospektivt studie	2b	Doxorubicin plus dacarbazine versus doxorubicin plus ifosfamide eller doxorubicin alene		Avanceret leiomyosarkom	Doxorubicin plus dacarbazin forbundet med længere OS (median, 36,8 måneder; 95% CI, 27.9-47.2 måneder) sammenlignet 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 med doxorubicin alene (median, 30.3 måneder; 95% CI, 21.0-	N= 303 heraf 90 med uLMS Data er for alle med leiomyosarkom

							36.3 måneder; HR, 0.66; 95% CI, 0.43-0.99)	
Pautier P. et al	2020	Fase 1 studie, single arm	2b	Gemcitabin i kombination med pazopanib efterfulgt af pazopanib		Avanceret leiomyosarkom	En 9 måneder PFS rate på 32.1% (95% CI 23.1 - 41.1). Efter en median opfølgning på 14.2 måneder var PFS på 6.5 måneder (95% CI 5.6 - 8.2), og OS på 22.4 måneder (95% CI 16.9 - 26.5). Resultaterne mødte ikke deres primær endepunkt med en 9 måneder PFS rate på mere end ≥ 44%.	N= 106 heraf 64 med uLMS Data er for alle subtyper
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).	N= 234 heraf 94 med uLMS Data er for alle subtyper
Saerens M. et al		Review	1a	Immun checkpoint hæmmer		Bløddelssarkomer	Begrænset aktivitet for uLMS (ORR 0.06 (95% CI 0.02-0.18)	NA
Kyriazoglou A. et al	2021	Review	2a	Systemisk behandling		ULMS	Første linje behandling bør være doxorubicin baseret	NA
Edmondson RJ et al	2021	Fase 2 Prospektiv single arm		Aromatase inhibitor anastrozole		uLMS og carcinosarkom	DCR ved 3 mdr 35% (95CI: 21-53%) PFS median 2.8 mdr	N=32 for uLMS

Pautier P et al.	2021	Fase 2 prospektiv single arm		Doxorubicin + trabectedin		uLMS og leiomyosarkom i ekstremiteterne	PFS median 8.3 (95%CI: 7.4-10.3) OS median 27.5 mdr (95%CI:17.9-38.2)	N=47 for uLMS Bort operation af metastaser var tilladt.
Kim C et al.	2022	Fase 2, prospektiv single arm		Eribulin + gemcitabin		Leiomyosarkom og liposarkom patienter	PFS ved 12 uger 80%	N=10 for uLMS
Pautier P et al.	2022	Fase 3, open label, randomiseret multicenter forsøg		Doxorubicin	Doxorubicin + Trabectedin	uLMS og leiomyosarkom i ekstraskeletalt	ORRdox: 15% ORRdox_trab: 36% PFSdox_trab median 10. (95%CI: 4.9-16.6) OSdxo_trab median 27.5 mdr (95% CI17.9-38.2)	N=67 for uLMS N=34 dox arm N=33 dox + trab
Ingham M et al.	2023	Fase 2, prospektiv single arm		Olaparib og temozolomide		uLMS	ORR: 27% PFS median 6.9 (95%CI: 5.4-NA)	N=22 for uLMS De fleste patienter havde fået mere end 3 linjer af kemoterapi
Niu S et al.	2023	Retrospektiv, single-center, single arm		Ifosfamide + doxorubicin som anden linje behandling		Leiomyosarkom	Median PFS ifos+dox 6 mdr (range 2.7-79.9 mdr) DCR: 66.7% Median OS: 33 moneder.	N=52 for uLMS 9 pt havde fået ifosfamid
Woll P. et al.	2023	Fase 2, single arm		Axitinib		Metastatiske STS	PFS median 2.8 (95%CI: 2.6-5.1) OS median 11.4 mdr (95%CI:9.2-12.6)	N=12 for uLMS Data er for alle LMS som udgjorde N=36

Ingham M. et al	2023	Fase II, single arm	2b	Olaparib i kombination med temezolamid		ULMS	ORR på 27% . Median progression-fri overlevelse på 6.9 måneder og median varighed af respons på 12 måneder.	N=22 for uLMS
Ijaz, I.	2023	Review og metanalyse	2a	Systemisk behandling		ULMS	Kombinationen af doxorubicin og alkylerende cytostatika (pooled DCR = 0.74; 95% CI: 0.67–0.79) og gemcitabin plus docetaxel (pooled DCR = 0.70; 95% CI: 0.63–0.75) havde størst effekt når brugt som første eller anden linje behandling.	N= 1664 for uLMS
Haddox CL et al.	2024	Fase 2 single arm		Eribulin + pembrolizumab			ORR:10.2% DCR: 52.6% PFS ved 12 uger 36.8% (95%CI: 22.5-60.4)	N=19 LMS heraf 11 uLMS. Data er for alle LMS
Movva S et al.	2024	Fase 2, single arm		Ribociclib + everolimus			ORR: 41.7% DCR 87.5% PFS ved 16 uger 29.2% 95%CI, 12.6-51-1%) mPFS 15.7 uger (95%CI: 7.7-NA) mOS 15.2 mdr	N=24 LMS hvoraf 11 var uterine. Data for alle LMS 5 pt modtog behandling i mere end 6 mdr 3 af disse var uLMS
Pautier et al.	2024	Fase 3, randomiseret		Doxorubicin	Doxorubicin + Trabectedin med trabectedin	Første linje behandling	PFSdox 6 mdr (95%CI: 4-7)	N=67 for uLMS

					vedligeholdbehandlin g		PFSdox_trab 12 mdr (95%CI: 10-16) OSdox 24 mdr (95%CI: 19-31) OS dox_trab 33 mdr (95%CI: 26-48)	Data er for alle LMS En del af de pt der fik dox monoterapi fik efterfølgende trabectedin i 2 linje
Van Tine B et al.	2024	Fase 1b		Unesbulin + Darcarbazine			ORR var 27% for uLMS DCR var 50% for uLMS	N=41 LMS hvoraf 21 var uLMS
Martin-Broto J et al.	2025	Fase 1b		Doxorubicin, Darcarbazine + nivolumab		Første linje behandling	mPFS 8.7 mdr	N=23 LMS hvoraf 11 var uLMS Der e rkun dage for alle LMS
Ray-Coquard et al.	2024	Expert panel retningslinje ESGO/EURACAN/GCIG	1b-5				Alle primære artikler allerede omtalt i evidenstabellen her eller under pallierende kemoterapi til bløddelssarkomer retningslinjen	Dækker alle subtyper og behandlingsmoda -liteter
Pérez-Fidalgo et al.	2022	Spansk retningslinje	2a-4				Alle primære artikler allerede omtalt i evidenstabellen her eller under pallierende kemoterapi til bløddelssarkomer retningslinjen	Dækker alle subtyper og behandlingsmoda -liteter
LAV-MALIGN enometriestroma sarkom (ESS)								

Adjuverende endokrin behandling:								
Leath et al	2007	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende endokrin behandling		ESS	Median OS på 94 måneder hos dem med endokrin behandling versus 72 måneder hos dem uden (p=0.07)	N=30 for ESS
Amant F. et al	2007	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende endokrin behandling		Stadie III-IV ESS	1 ud af 5 (20%) med behandling fik recidiv og 3 ud af 4 (75%) uden behandling fik recidiv (forskel= 55.0%, 95%CI =6.8-81.2%)	N=31 for ESS
NCCN	2016	NCCN International retningslinje. Uterine sarkomer version1. 2016	1a			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	NA
Desar I.M.E et al	2017	Review	2a	Systemisk behandling		Uterine sarkomer	Hos HG-ESS kan man overveje adjuverende endokrin behandling. Ikke hos LG-ESS	NA
Cui R. et al	2019	Metaanalyse	2a	Endokrin behandling		Lav-malign ESS	Sammenlignet med observationsgruppen medførte endokrin behandling at risikoen for recidiv hos LG-ESS-patienter faldt betydeligt (RR = 0.63, 95% CI 0.43–0.92, P = 0,02), mens endokrin behandling ikke havde nogen	N=2847 for ESS

							signifikant effekt på den samlede overlevelse (RR = 0.56, 95% CI 0.16–2.00, P = 0,38)	
ESMO	2021	International retningslinje	1a			Bløddelssarkomer	Adjuverende endokrin behandling kan overvejes	NA
Yamagami et al	2020	Japansk retningslinje		Kirurgi, adjuverende kemoterapi og strålebehandling			Komplet resektion observation evt hormon, kemo eller RT Inkomplet observation eller homon terapi.	
Adjuverende stråleterapi:								
Reed NS. et al	2008	Fase 3, randomiseret	1b	Adjuverende stråleterapi. 51 GY, 28 fraktioner, 1.8 GY per fraktion givet over 5 uger.	Observation	Stadie I og stadie II uterine sarkomer	Median progressionsfri overlevelse var 6.22 år i stråleterapi armen versus 4.93 år i observations armen, HR 1,19 (95% CI = 0.82–1.72; P = 0.3524) Antallet af patienter med ESS var for lille til at tillade nogen analyse.	N= 224 heraf 30 med ESS Data er for alle subtyper
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	N = 1010 for ESS

Sampath S. et al	2010	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende stråleterapi		Uterine sarkomer	Signifikant positiv effekt på loko-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%)	N= 3650 heraf 361 med ESS Data er for ESS
Koh WJ et al	2016	NCCN International retningslinje. Uterine sarkomer version1. 2016	1a			Uterine sarkomer	Adjuverende endokrin behandling bør gives ved stadie I–IV ESS samt adjuverende stråleterapi ved stadie II – IVA ESS	NA
Agarwal et al	2017	Retrospektivt studie	2b	Kirurgi og adjuverende endokrin, systemisk eller strålebehandling		ESS	Komplet kirurgi men ingen adjuverende behandling var signifikant associeret med en dårligere 2-årig DFS på 20% (P < 0.001)	N=28
Behandling for avanceret/metastatisk sygdom:								
Sutton G. et al	1996	Fase 2, single arm	2b	Ifosfamid		Lav-malign recidiverende/ metastatisk ESS	Den samlede respons rate var 33% med tre patienter (14%) med komplet respons og fire (19%) med partielt respons	N=21 For ESS
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	N= 10 for ESS

							behandling (3 PR; 3+, 9+ og 10+ måneder)	
Dahhan T. et al	2009	Case serie	4	Endokrin behandling		Lav-malign ESS	Efter endokrin behandling havde 9 (82%) patienter et objektivt respons (4 komplet respons; 5 partielt respons), en stabil sygdom (26+ måneder) og en progressiv sygdom	N=11 for ESS
Loffe et al	2009	Retrospektivt studie	2b	Endokring behandling		Progredierende og recidiverende ESS		N=14
Cheng X. et al	2010	Retrospektivt studie	2b	Endokrin behandling		Lav-malign ESS	Patienter, der modtog endokrin behandling, havde en samlet responsrate på 27%; yderligere 53% havde stabil sygdom, med en median tid til progression på 24 måneder	N= 74 For ESS
Ryu H. et al	2015	Retrospektiv analyse	2b	Aromatase hæmmere		Inoperabel eller recidiverende ESS	Respons rate på 77.4% (komplet respons, 25.8%; partielt respons, 51.6%). Respons rate for første-linje behandling svarede til den ved anden-linje behandling eller højere (84.6 % versus 72.2%; P = 0.453)	N= 30 for ESS
Thanopoulou E. et al	2015	Retrospektivt studie	2b	Endokrin behandling		Lav-malign recidiverende/ metastatisk ESS	3/13 patienter blev behandlet med tamoxifen på diagnose tidspunktet. Forbedring i sygdommen blev observeret	N=13 for ESS

Nasioudis D. et al	2019	Review og metaanalyse	2a	Bevarelse af ovarier for lav-malign ESS		Lav-malign ESS	Tamoxifen anbefales ikke da det kan associeret med højere risiko for recidiv	N= 786 for ESS
Ferrandina et al	2020	Review	2a	Endokrin behandling		Lav-malign ESS	Hos receptor positive lav-malign ESS er standard behandlingen endokrin behandling da det forbedrer langtidsoverlevelsen og inducerer respons og stabil sygdom	NA
ESMO	2021	International retningslinje	1a				Kemoterapi kan gives når der ikke er effekt af endokrin behandling	
Friedlander et al.	2021	Fase 2 prospektiv singel arm		Endokrin behandling med anastrozole		Lav malign ESS	ORR 26.7% DCR ved 3 mdr 73% (95CI: 48-89%) PFS median ikke nået, ved 18 mdr. Var PFS 66%	N=15 for ESS
Høj-malign ESS og uddifferentieret uterint sarkom (UUS):								
Sutton G. et al	1996	Fase 2, single arm	2b	Ifosfamid		Lav-malign recidiverende/ metastatisk ESS	Den samlede respons rate var 33% med tre patienter (14%) med komplet respons og fire (19%) med partiel respons	N=21 For ESS
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	N=1010 for ESS

							var 72.2% og 80.1% versus 83.2% og 90.7% for kirurgi alene	
Schick U. et al	2012	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende stråleterapi		ESS og UUS	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)	N= 39 heraf 29 med ESS
Tanner EJ et al	2012	Retrospektivt studie	2b	Doxorubicin eller gemcitabin og docetaxel		UUS	PFS på 7.3 måneder og en OS på 11.8 måneder.	N=21 med UUS, Data er baseret på 13 patienter som fik kemoterapi
Philip CA et al	2014	Review	2a	Kirurgi, onkologisk behandling og stråleterapi		Høj-malignt USS	Ved avanceret/metastatisk sygdom er doxorubicin baseret behandling standard	NA
Koh WJ. Et al	2016	NCCN international retningslinje. Uterine sarkomer. Version1.2016	1a			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 resektion, anbefales 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	NA

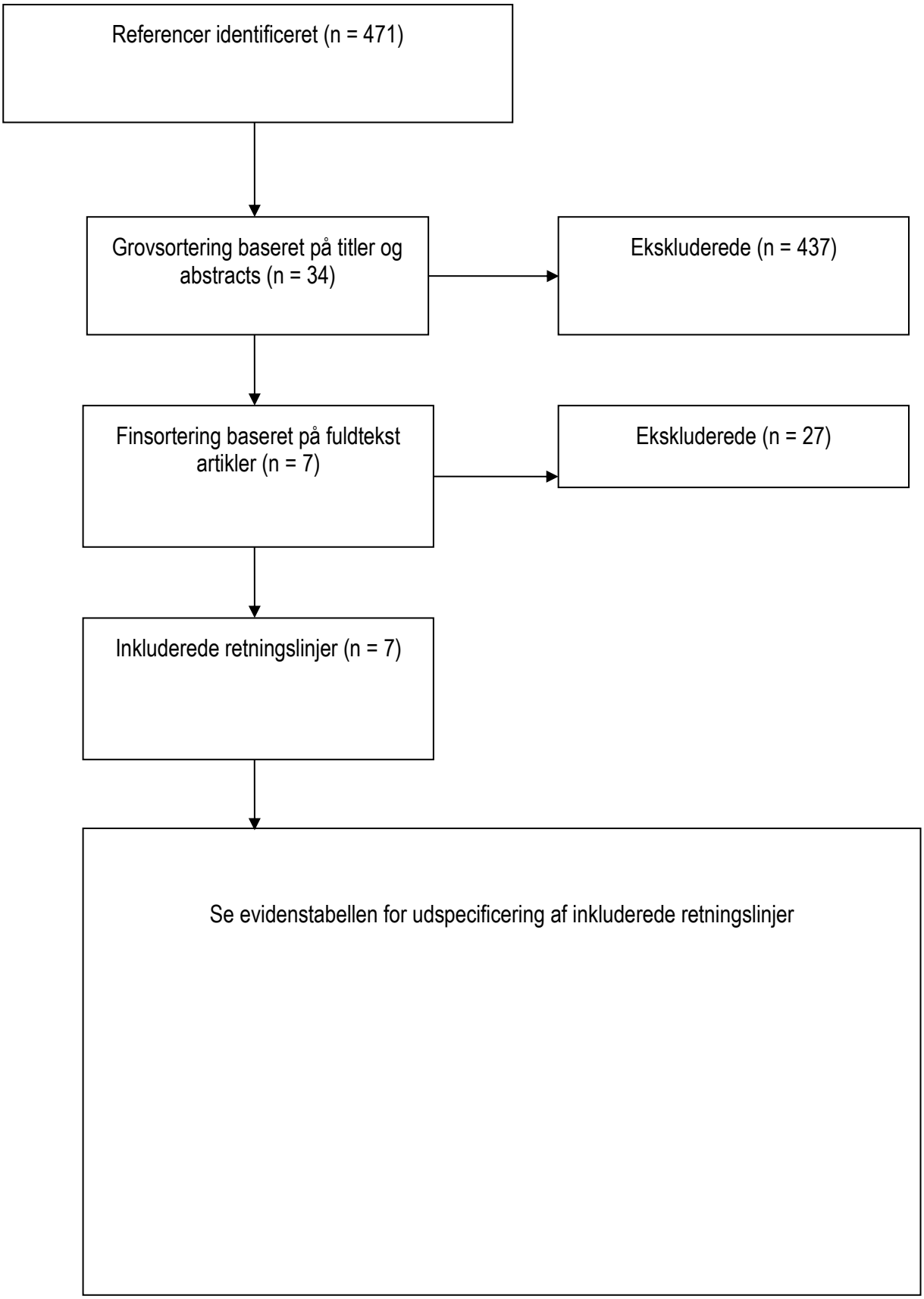
							plus/minus pallierende stråleterapi gives	
Meurer M. et al	2019	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende kemoterapi og strålebehandling		Høj-malign ESS og UUS	Kemoterapi korrelerede med forbedret samlet overlevelse (P = 0.034, P = 0.002, P = 0.006). I den multivariate analyse var adjuverende strålebehandling en uafhængig prognostisk faktor for samlet overlevelse (P = 0.012) og sygdomsfri overlevelse (P = 0,036)	N=39 for ESS og UUS
Denschlag D. et al	2019	Tysk retningslinje	2a			Uterine sarkomer	Ved avanceret/metastatisk HG-ESS og UUS anbefales kemoterapi på lige fod med bløddelssarkomer	NA
Yamagami et al	2020	Japansk retningslinje		Kirurgi, adjuverende kemoterapi og strålebehandling			Komplet resektion: observation eller kemoterapi ved stadie I ved stade II og IV kemoterapi eller RT Inkomplet resektion kemoterapi eller strålebehandling	
ESMO	2021	International retningslinje				Bløddelssarkomer	Der findes ingen data på adjuverende kemoterapi men det kan diskuteres i udvalgte tilfælde som f.eks. ved patienter med høj-risiko sygdom.	NA

Uterint adenosarkom (UAS):								
Tanner E. et al	2013	Retrospektivt studie	2b	Kirurgi, stråleterapi, kemoterapi og endokrin behandling		UAS	Ingen optimal adjuverende eller systemisk behandlingsstrategi blev identificeret, men standard kemoterapi regimer for bløddelssarkom ser ud til at have effekt hos både UAS med plus/minus sarkomatøs overvækst	N=31 for UAS
Seagle BL. et al	2016	Database studie	2c	Adjuverende stråleterapi og kemoterapi.		UAS	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=1884 for UAS N=164 for UAS, der modtog adjuverende kemoterapi
Nathenson MJ et al	2016	Review	2a	Kirurgi, stråleterapi, kemoterapi og endokrin behandling		UAS	UAS er ER positiv hos 33-75% og PR positiv hos 50-76%. Endokrin behandling kan overvejes hos patienter med avanceret/metastatisk sygdom	NA
Nathenson MJ. et al	2017	Retrospektivt studie	2b	Kirurgi, stråleterapi, kemoterapi og endokrin behandling		UAS	Den samlede overlevelse blev ikke påvirket af kemoterapi, P = 0.58, palliativ stråleterapi, P = 0.58 eller endokrinbehandling,	N=78 for UAS

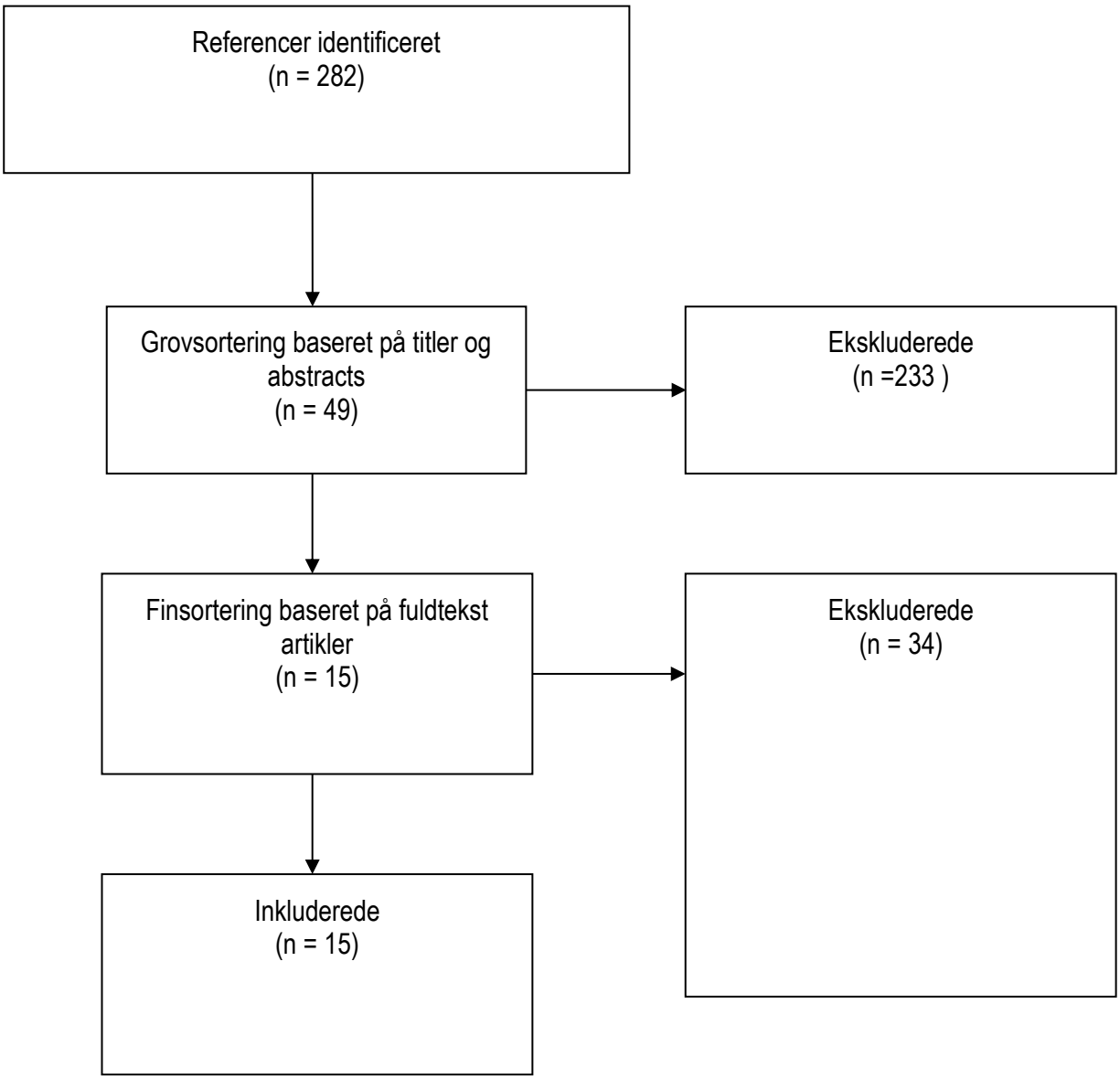
							P = 0.15. Respons rate (CR + PR) var 31:2% for doxorubicin baserede regimer og 14:3% for gemcitabin/docetaxel.	
Denschlag D. et al	2019	Tysk retningslinje	2a			Uterine sarkomer	Ved sarkomatøs overvækst kan der eventuelt tilbydes kemoterapi med samme behandlingsregime som for andre høj-maligne bløddelssarkomer. Ved recidiv uden sarkomatøs overvækst men med positiv ekspression af hormonreceptor, kan der eventuelt tilbydes endokrin behandling som for LG-ESS	NA

Bilag 2 – Flowchart over artikler til onkologiafsnittet

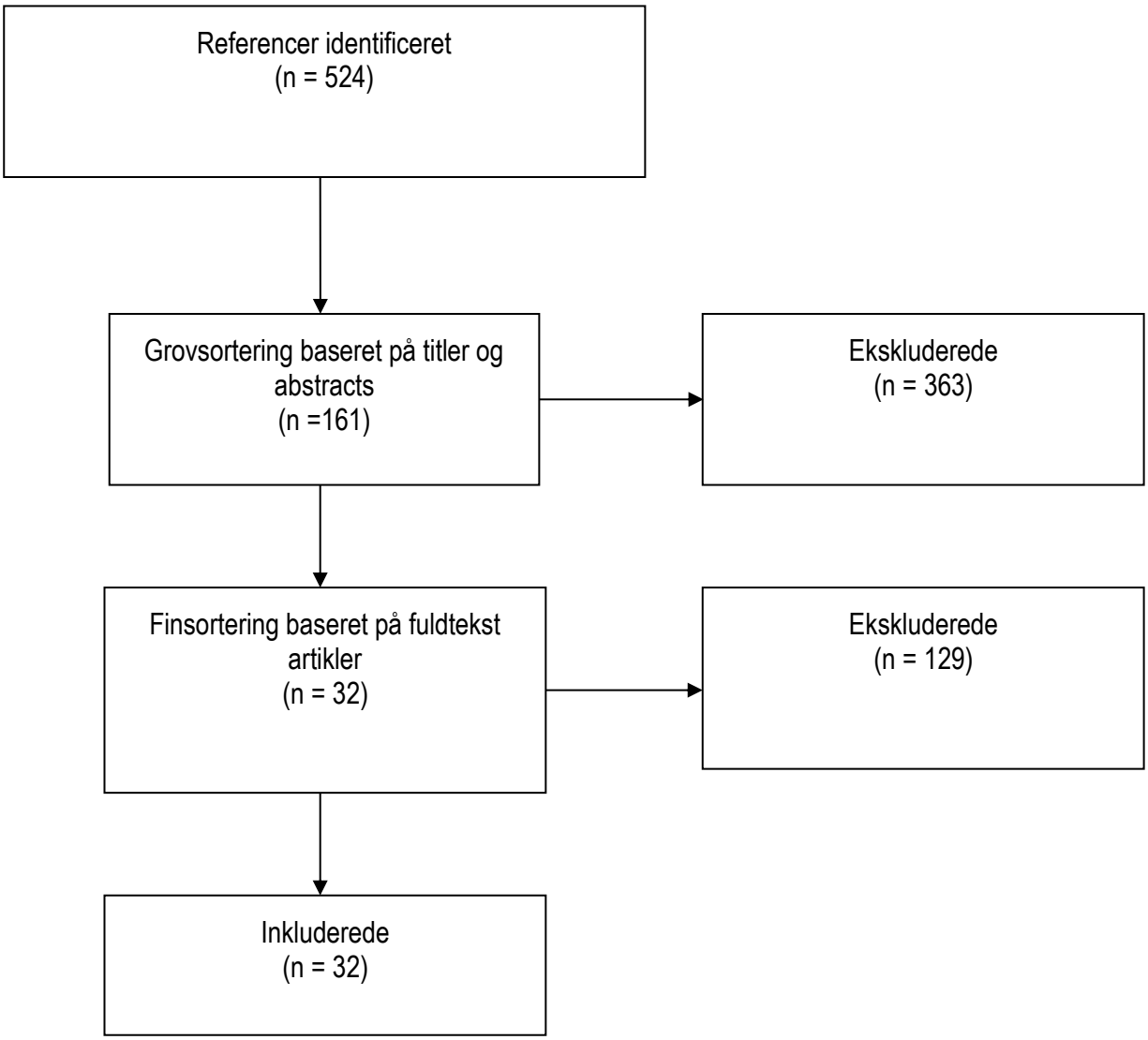
Flowchart – Retningslinjer



***Flowchart – R*eviews og metaanalyser**



***Flowchart – Primære studier, oversigtsartikler 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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5). Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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

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