

Riktlinjer för disposition av KVASt-dokument - tumörer

Framtagen av KV AST/Lennart Mellblom

Utgåva 10.0

Fastställt 2006-

## I. Innehållsförteckning

- II. Klinisk bakgrundsinformation s. 1
- III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet s. 2
- IV. Anamnestisk remissinformation s. 3
- V. Utskärningsanvisningar s. 3
- VI. Analyser
- VII. Information i remissens svarsdel s. 4
- VIII. Rekommenderade klassifikationssystem s. 5
- IX. Administrativt s. 15
- X. Övrigt s. 15
- Rekommenderad litteratur och referenser s. 16
- Länkar till gällande onkologiska vårdprogram s. 19

## II. Klinisk bakgrundsinformation

Maligna mesenkymala tumörer i uterus är ovanliga, och har ofta dålig prognos, ffa vid Stadium II eller mer. Ursprungsvävnaden är oftast myometriet eller endometriestromat och typerna delas in i Leiomyosarkom (LMS), endometriestromasarkom (ESS) och odifferentierade sarkom (OS). Endometriestromasarkomen blev i WHO 2014 begränsade till de låggradiga, och övriga (tidigare s.k. höggradiga ESS) infogades i gruppen OS. Sedan dessa har några varianter med ursprung i endometriestromat kunnat identifieras, via mutationsanalyser, och dessa har bildat en ny grupp av ESS, som då inte är identisk med den tidigare indelningen. Därutöver finns adenosarkom, med malign, oftast lågmalign, mesenkymal komponent och benign epitelial komponent.

Kirurgiskt eftersträvas radikal operation, om möjligt, och vid spridd tumör har efterföljande onkologisk behandling antingen palliativ eller botande intention.

### Preoperativ diagnos, ett speciellt problem

Preoperativt är diagnosen svår att förutse eftersom det i uterus är så vanligt med leiomyom att sarkom, som ofta liknar myom, inte alltid ger upphov till malignitetsmisstanke. Ultraljud och röntgen kan ge misstanke om sarkom vid solida tumörer. Mellannålsbiopsi kan ge diagnos preoperativt, men detta gäller inte alla tumörtyper, och mycket lite är skrivet om detta.

Uterussarkom hittas oväntat i några promille (kring 0,1-0,2%) av alla uterusingrepp. (Kho KA – 2016, Mahnert N – 2015) Vid operation på indikationen leiomyom är siffrorna något högre (0,3-1,2%) med den högre frekvensen vid högre ålder. (Multinu F – 2019, Valzacchi GMR - 2019)

Omvänt kan man se att ca hälften av sarkomen är malignitetsmisstänkta före operation. Bland 302 patienter med uterina sarkom (221 leiomyosarkom och 81 endometriestromasarkom) diagnostiserades 65% preoperativt, av de som undersökts med endometrieprov. (Ref. Wais M – 2017) I en norsk studie av de leiomyosarkom, var 23,1% diagnostiserade preoperativt, 22,6 % var misstänkt maligna och behandlade därefter, men 115 av 212 fall (54,2%) opererades som leiomyom, varav 4 med morcellering. (Skorstad M - 2016). Enligt Nagai T - 2015 blev 15 (23%) av de 63 fall som preoperativt varit misstänkt maligna uterussarkom, diagnostiserade som uterina sarkom (9 leiomyosarkom, 3 adenosarkom, och 3 endometriestromasarkom), medan övriga 48 var benigna.

## **Överlevnad**

Enligt en tysk studie (Pietzner K – 2018) på 1066 patienter med gynekologiska sarkom är 5-års överlevnaden för leiomyosarkom 46%, för odifferentierade sarkom 55% och för endometriestromasarkom 97%. Enl. en studie från USA sågs 33% 5-års-överlevnad för "höggradiga ESS", jämfört med 90,5% för låggradiga ESS. (Seagle BL – 2017) Medianöverlevnaden för 1137 adenosarkom i uterus var 161 månader enl. Seagle BL – 2016.

## **III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet**

Preparatburken skall vara märkt med patientens namn och personnummer, samt numrering eller annan identifiering om flera preparat/burkar skickas.

Om remissen skickas elektroniskt skall det finnas identifikationsnummer, som kopplar remiss till rätt preparatburkar.

## **Vätskor**

Buksköljvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat kan analyseras som vätskebaserad cytologi, alt. som utstryk ev. efter filtrering/centrifugering. Inför ev. immunfärgning, om histologiskt material inte föreligger, är det ofta en fördel med paraffininbäddning av materialet (t.ex. pellet el. cellblock) för att kunna använda samma standardiserade metoder för immunhistokemisk färgning som på annat formalinfixerat och paraffininbäddat material.

## **Biopsier och provexcisioner**

Mycket små eller smala px-bitar eller mellannålsbiosier bör läggas på filterpapper, för optimal identifiering och orientering vid paraffininbäddning.

## **Histologiskt material, operationspreparat**

Då tumören skall hanteras så att radikalitetsbedömning ej störs är det lämpligt att skicka preparat med sarkommisstanke färskt till patologen för radikalitetsbedömning före uppklippning och fixering. Om materialet anländer färskt kan material även tas till specialanalyser, t.ex. för odling och kromosomanalys. Detta måste dock göras snart, inom 1/2-1 timme. Nedbrytningstiden kan även dämpas med kylförvaring (obs ej frysning) efter kontorstid och väntetid över natten. (Bass BP - 2014)

Materialet som processas för histologi bör vara fixerat i sammantaget 24-36 timmar i 4-6 % buffrad formaldehyd motsvarande 10-20 ggr preparatvikten. Solida och blodrika områden genomskäras i skivor för att fixeras bättre, dock får detta inte inkräkta på radikalitetsbedömningen. Otillräcklig fixering kan påverka samtliga analyser (rutin H&E, immunohistokemi och FISH/molekylär analyser) och bör undvikas.

## **IV Anamnestisk remissinformation**

Remiss - Anamnesen skall vara lättläslig och innehålla:

- Identifikation - patientens namn och personnummer.
- Vilket datum preparaten är tagna.
- Beskrivning av vilka preparat som medföljer inklusive operationsmetod, sidoangivelse och preparatmärkning, vid (föregående) biopsi/punktion skall punktionsvägen anges, ev. markeras.
- Diagnosförslag och frågeställning med adekvat anamnestisk information - sjukhistoria, hereditet, hormonstatus, hormonterapi eller annan behandling, rtg-fynd, relevanta laboratoriedata.
- Insändande läkare och avdelning, samt ev. annan betalande avdelning.
- Ev. önskemål om svarsdag, enl. lokala rutiner.
- Om remissen skickas elektroniskt skall det finnas identifikationsnummer, som kopplar remiss till rätt preparatburkar.

## **V. Utskärningsanvisningar**

### **Uterus**

Växt ut i resektionskant eller överväxt på andra organ samt tumörväxt på uterus yta är viktig att dokumentera.

Tuscha misstänkta områden, detta kan underlätta bedömningen vid mikroskopi, t.ex. oregelbundna serosaområden.

Bitar skall tas som representerar olika delar av tumören:

- Minsta marginaler mot utsida (inkl. kapseltjocklek) och resektionskanter (nere kring cervix och lateralt längs parametrierna)
- Avgränsning mot omgivande myometrium, och ev. kärlinväxt
- Områden med avvikande vävnadsstruktur och färg, nekroser, blödningar,

- Bitar med bästa möjliga fixering för efterföljande immunhistokemiska färgningar och ev. FISH-analyser.

Fotodokumentation är en fördel.

Från preparatet tas i övrigt gängse bitar representerande medföljande delar t.ex. portio/transformationszonen, endometriet, tubarfimbrier och ovarier.

## **Lymfkörtlar**

Att lämna lymfkörtlarna vid leiomyosarkom visade ingen association med prognos i en cancer databas kohort på 7455 leiomyosarkom (Seagle BL – 2017) och vid adenosarkom hade 3,1% (36 av 1176) patienter lymfkörtelmetastaser (Seagle BL – 2016).

Minst halva körteln skall bäddas, och uppdelat så att antalet benigna resp. metastasbärande lymfkörtlar per station kan redovisas. Små körtlar bäddas hela. (Niemann – 1998)

## **Peritoneum**

Minst 1 representativ bit bäddas per insänd lokal, ffa från palpabla fasta noduli, ruggiga ytor eller andra avvikande partier.

## **VI. Analyser**

Vid maligna mesenkymala tumörer i uterus kan det vara lämpligt att göra en panel avseende leiomyosarkom och endometriestromatumör (SMA, desmin, caldesmon, CD10, WT1, CyklinD1, ER, PGR), melanocytärt eller neuralt ursprung (S100, SOX10) samt PECCom (HMB45, MelanA, S100).

Myxoida områden kan framhävas i t.ex. Alcian-Blue.

Vid misstanke om endometriestromasarkom, kan detta styrkas med mutationsanalyser.

## **VII. Information i remissens svarsdel**

### **A. Makroskopisk beskrivning:**

#### **Makroskopisk beskrivning**

Preparattyp

Tumörstorlek

Lokalisation av tumören - mukosal, intramural, subserosal

Tumörens utseende (utbredning, form, färg, nekroser, avgränsning mot kringliggande myometrium)

Notera om tumören är slemmig och bildar slemtrådar mellan kniv och parenkym, vs ödem som är vätskande.

Radikalitet, marginaler

Dokumentationen vid tumörer med ovanligt utseende kan även stärkas med tuschning och makrofoto.

## **B. MikroskopiuTLåtande:**

### **Mikroskopisk bedömning**

- Tumörtyp, inkl. parametrar som mitoser per 10 HPF och eventuella atypiska mitoser, nekroser, atypier, avgränsning mot omgivningen samt myxoid förekomst.
- Immunhistokemiskt utfall, ev. Alcian Blue för myxoida inslag
- Ev. kompletterande analyser t.ex. specifika tumörmutationer m.m.
- Kärlinväxt
- Radikalitet/marginal
- Antal lymfkörtlar per station inkl. antal lgl med metastas
- Övriga preparat, tumörutbredning

## **VIII. Rekommenderade klassifikationssystem**

### **FIGO STADIUM (2009)- Uterina sarkom (Leiomyosarkom, endometriestromasarkom (ESS), adenosarkom)**

(Ref. Prat J, FIGO staging for uterine sarcomas, Int J Gynaecol Obstet 2009;106:277 + FIGO staging for uterine sarcomas, samt Int J Gynaecol Obstet 2009;104:179)

#### **Stadium I Tumören begränsad till uterus**

IA ≤ 5 cm

IB > 5cm

#### **Stadium II Tumörutbredning utanför uterus, i bäckenet**

IIA Tumörutbredning till adnexa

IIB Tumörutbredning till andra extrauterina pelvina vävnader

#### **Stadium III Tumörutbredning till abdominala vävnader (att tumören pga sin storlek sticker upp i buken utan överväxt på bukorgan motsvarar ej stadium III).**

IIIA En tumörförändring

IIIB Mer än en tumörförändring

IIIC Metastaser till pelvina och/eller paraaortala lymfkörtla

#### **Stadium IV**

IVA Tumören invaderar blåsa och/eller rectum

IVB Spridning av tumörväxt till avlägsna organ (distansmetastaser)

### **Glattmuskeltumör med oklar malignitetspotential (IOCD 8897/1)**

(Smooth Muscle Tumour of Uncertain Malignant Potential – STUMP)

Denna grupp av glattmuskeltumörer har inslag av malignitetskriterier, men inte i en utsträckning som räcker för malign diagnos. Vg se WHO:s sammanställning nedan. Vid dessa fall rekommenderas genomgång av aktuella referenser.

Ur WHO - Spolcellig tumörer i uterus med glattmuskeldifferentiering, osäker malignitetspotential (STUMP)

Nekros	Atypi 2-3	Mean mitos/ 10 Hpf	Mean (Medel)/ 10 Hpf	Recidivfrekvens
Nej	Fokal/multifokal	<10	4 (3-5)	13,6% (3/22)
Nej	Diffus	<10	4,3 (2-9)	10,4% (7/67)
Ja	Nej	<10	2,8 (1-4)	26,7% (4/15)
Nej	Nej	≥15	-	0 (0/39)

## Leiomyosarkom (LMS)

Tabeller enl. Nucci, Oliva – 2018

Diagnos	Geografiska tumörnekros	Mitoser/10 Hpf	Atypi
Leiomyosarkom	Ja	Alla nivåer	Ja/Nej
Leiomyosarkom	Nej	≥10	Diffus/multifokal, Måttlig-grav
STUMP	Oklar	Alla	Ja/Nej
STUMP	Nej	>15	Ingen
STUMP	Nej	finns men <10	Diffus/multifokal, Måttlig-grav
Atypiskt LM	Nej	≤10	Diffus/multifokal, Måttlig-grav
LM, mitotiskt aktivt	Nej	≤15	Nej

Diagnos	Geografisk tumörnekros	Mitos/10 Hpf	Atypi
Epiteloitt LM, leiomyoblastom	Nej	<5	Ingen-minimal
Epiteloitt LMS	Ja	Alla nivåer	Ja/Nej
Epiteloitt LMS	Nej	≥5	Ja/Nej
Epiteloid STUMP	Nej	-	Ja

Myxoitt LMS	>2 mitoser/10 Hpf eller signifikant cellatypi eller tumörcellsnekros eller destruktiv infiltration i omgivande myometrium
-------------	--

**Klin:** En varierande andel LMS (ca hälften) är diagnostiserade före operation. Oftast ingen predisponerande faktor, ibland associerad med: stålexposition, vissa genetiska syndrom, postmenopausal status.

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

**Mikro:**

Destruktiv växt i kanten är vanligt.

Blandning av olika typer kan ses.

Kan ses tillsammans med leiomyom.

**Tumörcellsnekros** – ses i 80 %, abrupt övergång från viabel till nekrotisk tumör utan mellanliggande granulationsvävnad, atypiska celler i områden med nekros.

Vs **Nekros av infarkt-typ:** Mellanliggande zon mellan nekrotisk och viabel tumör, med granulationsvävnad (utom vid färsk infarkt) ofta med blödning, mumifierade celler utan perivaskulär växt.

**Immun:** Desmin, h-Caldesmon, SM-actin, HDAC, är positiva i de flest tumörer, men kan förloras vid låg differentiering, epiteloïd eller myxoid variant.

Ofta viss positivitet för CD10, cytokeratiner och EMA, de sistnämnda ffa i epiteloïda LMS). Ca 30-40% uttrycker ER, PGR eller AR.

Vissa uttrycker c-kit (CD117) och DOG1 men visar ej c-kit-mutation.

Högre Ki67 än leiomyom.

P53-mutation har beskrivits i en mindre del (25-47%). Stark och diffus p16-positivitet, ffa i samband med p53-positivitet talar för LMS alt. LM med bisarra kärnor.

%. Blödningar är vanligt. Oftast utan akut inflammation.

Enl. Abeler VM – 2011: Positivitet (i 26 -100% av cellerna): SMA 76%+, Desmin 43%+, Caldesmon 54%+, CD10 21%+, AE1/3 10%+, HMB45 2%+.

**Genetik:** Varierande mutationer, genetisk instabilitet.

**Prognos:** Prognosen beror huvudsakligen på stadium. Andra parametrar som har diskuterats är tumörstorlek, grad, mitotiskt index m.m. men LMS graderas inte. 5-års överlevnad 15-25%, 4-70% vid Stadium I-II.

(Inkl. Roberts ME – 2018)

### **Epiteloïtt leiomyosarkom**

**Mikro:** Växer i nästen, diffust, i stråk eller flexiformt. Cystformationer och körtelliknande öppningar kan ses. Epiteloïd morfologi i mer än 50% av cellerna, polygonala celler med varierande mängd eosinofil eller klar cytoplasma.

### **Myxoïtt leiomyosarkom**

**Makro:** Slemtrådar bildas mot kniven vid genomskärning.

Enl. Parra-Herran C – 2016: Medelstorlek 10,8 cm, 80% St I,

**Mikro:**

Rikligt myxoïtt stroma, vanligen oregelbunden myometrieinvasion och ibland kärlinvasion oftast hypocellulärt, åtminstone fokalt. Relativt låg kärnatypi och få mitoser. Om rikligt material bäddas kan vanligen pleomorfism och mitotisk aktivitet ses, åtminstone fokalt. Metastaserar ibland sent. Myxoidfärgning: AB eller kolloïdalt järn.

Diff: Myxoid myofibroblastisk tumör, med inflammation (lymfoplasmacytiskt) och ALK1+, kan vara caldesmon+ och svagt ActSMA+. Myxoida leiomyom.

Myxoida EST, med prominent vaskularisering och CD10+.

## ENDOMETRIESTROMATUMÖRER

Endometriestromatumörer indelas i benigna Endometriestromatumörer, låggradiga ESS, höggradiga ESS samt Odifferentierade sarkom.

### Endometriestromatumörer vs Cellrikt (Highly cellular) leiomyom

(Ur. Mutter and Prat – 2014)

	EST	HCL
Gul vävnad	Typisk	Mindre vanlig
Makro, avgränsning	Otydlig (vid sarkom)	Välavgränsad
Mikro, anavgränsning	Otydlig (vid sarkom)	Avgränsad med utskott och övergång i myometrium
Stora, tjocka blodkärl	Ibland, mest perifert	Vanligt
Arterioler	Vanligt	Ovanligt
Klyftbildningar	Sällan	Vanligt
Skumcellsmakrofager	Ofta	Sällan
CD10+	Diffus och stark, de flesta	Upp till 40% positiva
Desmin+	Ibland, ffa vid glattmuskelmetaplasi	Typiskt, utbredd infärgning
h-Caldesmon+	Negativ, men ses vid glattmuskelmetaplasi	Typiskt, utbredd infärgning

### Endometriestromanodulus (Endometrial Stromal Nodulus, ESN)

Histologisk bild som benignt endometriestroma el. Lg-ESS, med jämn avgränsning mot omgivande stroma, projektioner < 3 st och < 3 mm från huvudtumören, ingen kärlinvasion.

### Låggradigt endometristromasarkom (Lg ESS, ICD-O8931/3)

**Klin:** <1% av uterina maligniteter, näst vanligaste maligna mesenkymala tumörerna. Varierande åldrar, 17-96 år medel 42-53 år. Kliniska riskfaktorer: Fetma, diabetes, yngre ålder vid menarche, tamoxifen resp. strålning mot bäckenet är rapporterat. Symptom vanligen onormal blödning eller buksmärta.

**Makro:** Intrakavitär polyp eller intramuralt, ofta oskarpt avgränsad med permeering in i myometriet och intravaskulära maskliknande pluggar, de flesta 5-10 cm. Gul eller beige fläskig snittyta med blödning eller nekros.

Vanligaste extrauterina spridningen är till ovariet, annars i association med endometriosis

**Mikro:** Utseende liknande benignt endometriestroma i proliferationsfas. Tumörceller växer i förband och vanligen små med sparsam cytoplasma och unifrom oval till spolformad kärna.

Minimal cytologisk atypi.

Invasion i tungliknande öar i myometriet utan stromarespons.

Ibland riklig invasion i kärl

Oftast < 5 mitoser/10 Hpf, hög mitosaktivitet utesluter dock inte diagnosen.

Delikat närverk av arterioler ses ofta liksom hyalina plack, skumcellsmakrofager, cystor, blödning och nekros.

Glattmuskeldifferentiering kan ses som nodulus med central hyalinsering och radierande kollagena band som omger enstaka celler ("starburst pattern").

Alt. Differentiering:

Fibromyxoida förändringar kan även ses vid höggradiga sarkom och ge ett benignt utseende.



Könsträngslik differentiering ffa liknande granulosa- och sertolicellstumörer kan ses ffa vid genetiska PHF1-rearrangemang.

Prolifererande endometrielika körtlar.

Skelettmuskeldifferentiering

Kan ses: Epiteloid, klarcellighet och fokala bisarra celler, fettceller, pseudopapillaritet

**Immun:** Oftast starkt positiva för CD10.

ER, PGR och WT1 brukar vara positiva.

Ofta positiva för glattmuskelmärkörer, ffa i områden med glattmuskeldifferentiering – och könsträngsdiff, dock negativa för caldesmon och HDAC8.

AR och AE1/3 kan vara positiva.

Ffa områden med könsträngsdifferentiering kan vara positiva för Inhibin, calretinin, MelanA, WT1 och CD99.

Kan uttrycka aromatas och c-kit, men är inte c-kit-muterade.

**Genetik:** Mutationer som kan ses:

- Vanligast - ca 50%, t(7;17)(p15;q21) - vilket ger fusion mellan JAZF1 och SUZ12(JJAZ1) i ca 50% av tumörerna i 7p15 respektive 17q21.<sup>[1][2]</sup><sub>SEP</sub>
- Näst vanligast - t(6;7)(p21;p15) - the JAZF1-PHF1 fusion av gen 7p15 och 6p21
- t(6;10)(p21;p11) - the PHF1eEPC1 fusion av gen 6p21 och 10p11
- t(1;6)(p34;p21) - the PHF1eMEAF6 fusion av gen 6p21 och 1p34
- t(X ;17) (p11.2;q21.33) / the MBTD1-CXorf67 fusion av gen Xp11.2 och 17q21.33, (Ref. Horng HC – 2016)

**Prognos:** Metastaser är vanligast till lungor och ovarier. 10-30% engagerar ovarier resp. lymfkörtlar. Stadium är den viktigaste prognostiska faktorn, 5ys är 90% för St I och II, samt 50% för St III och IV.

**Diff:** Körtelfattig adenomyos, cellulärt leiomyom, intravaskulär leiomyomatos, leiomyosarkom, Adenomyomatösa polyper, i sällsynta fall associerade med tamoxifenbehandling. UTROSCT - uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor, PECom – perivascular epithelioid cell tumor GIST - gastrointestinal stromal tumor

### **Höggradigt endometriestromasarkom (HgESS, ICD-O 8930/3)**

(Inkl. Conklin CMJ - 2014 och Ferreira J - 2018)

**Klin:** 28-67 år (medel 50 år). Onormal vaginal blödning, uterusförstoring eller bäckentumör.

**Makro:** Ofta polypoid eller intramural tumörmassa upp till 9 cm. Ofta extrauterin spridning vid diagnos. Beige-gul, flåkig snittyta, ofta med blödningar.

2 olika varianter finns beskrivna morfologisk, och molekylärgentiskt:

#### **1. Höggradigt endometriestromasarkoma av typen YWHAE-NUTM2A/B(FAM22A/B)- gen rearrangemang, (t(10;17)(q22;p16)-mutation**

I ca hälften av fallen ses en bifasisk bild med varierande blandning av låggradig (hypocellulär, fibromyxoid) och höggradiga (hypercellulär, rundcelliga) områden.

Ofta dominerar den höggradiga komponenten med rund-oval kärna med oregelbunden kontur och distinkt nukleol samt blåsigt kromatin med varierande, distinkt nukleol. Mitoser > 10/10Hpf. Måttlig mängd eosinofil-granulär cytoplasma i diffusa-väldefinierade nästen med finkalibriga kapillärer emellan. Ibland non-koheiva med psudopapillärt/glandulärt mönster eller rhabdoid bild.

Den låggradiga komponenten ses med spolceller ev. med fibromyxoida eller kollagenösa drag, monoton cellbild.

Typiskt är lymfovaskulär infiltration. Nekros förekommer.

Endast i sällsynta fall ses samtidig LgESS, rosetter, körtlar och könsträngsliknande områden.

#### **Immun:**

**Den höggradiga komponenten** är ofta c-Kit+ (CD117) BCOR+ och starkt CyklinD1(BCL1)+ (>70% av kärnorna). Positiva för CD56 (100%) och CD99 <85% (McCluggage WG - 2019 PMID: 30252726).

Negativitet ses i DOG1, CD10, ER och PGR.

**Den låggradiga spolcellskomponenten** är ofta starkt och utbrett positiv för CD10, ER, PGR med varierande heterogen CyklinD1-infärgning (<50%).

**Genetik:** YWHEA-FAM22 fusion, vilket resulterar i t(10;17) (q22;p13), vid association med LgESS kan mutationer som fusion mellan JAZF1 och SUZ12(JJAZ1) ses.

## **2. Höggradigt endometriestromasarkoma med t(X;22)(p11;q13) - ZC3H7B-BCOR fusion av gen Xp11 och 22q13**

**Klin:** 28 to 71 (mean 52) years

**Makro:** I typiska fall fläskiga eller gummiaktiga med beige-rosa eller grå-vita massor som kan vara polypoida, 1,5-12 (medel 7,7) cm. Multipla intrauterina tumörer kan ses.

**Mikro:** Nästan alla tumörer visar ett utbrett myxoitt stroma, kollagena plack kan också ses. Majoriteten av tumörerna har mitotiskt index på  $\geq 10/10$  HPF. Nekroser är huvudsakligen av infarkt-typ, och lymfovaskulär invasion ses i drygt hälften av fallen. Inget specifikt vasculärt mönster.

**Immun:** CD10+, <50% begränsat positiva för muskelmarkörer, ER och PGR varierande, BCOR+ i ca 50% och CyklinD1+ i ca 80%. ER, PGR, SMA och desmin +/-.

**Genetik:** Även ZC3H7B-BCOR och EPC1 fusion har rapporterats (EPC1-SUZ12 and EPC1-BCOR) (Dickson BC - 2018). Samma mutation har setts i en del ossifierande fibromyxoid tumör hos barn (Antonescu CR – 2014).

**Prognos:** Ofta recidiv inom 1 år, sämre prognos är LgESS samt bättre än odifferentierat sarkom.

## **ÖVRIGA SARKOM OCH MESENKYMALA TUMÖRER**

**Odifferentierat uterussarkom (eng. Undifferentiated Uterine Sarcoma) (ICD-O 8805/3)**  
(Inkl. ref Conklin CMJ - 2014)

**Klin:** Ovanlig, vanligen postmenopausalt med medelålder på 60 år. 2/3 debuterar med blödning och spridning/högt stadium.

**Makro:** Ofta intraluminala polypoida och >10cm, med fläskig snittyta och nekros/blödning.

**Mikro:** Uttalad cytologisk atypi med signifikant storleksvariation av kärnorna och prominent nukleoler. Multinukleära, bisarra och höggradiga spolformade celler kan ses. Varierande cytoplasmamängd sparsam-riklig.

Rikligt med mitoser >10(-20)/10 Hpf, med atypiska mitoser och kärlinvasion är vanligt.

Destruktiv myometrieinvasion med oklar marginal, växer i förband med fascikulärt, diffust, storiformt eller fiskbensmönstrat växtsätt

Rhabdoid eller osteoid morfologi och myxoid bakgrund kan ses.

Slumpartad fördelning av olikstora kärl.

I ovanliga fall kan en skarp övergång till låggradig endometriestroma-neoplasi ses, inkl. de typiska mutationerna.

**Immun:** Varierande positivitet för CD10

Svag positivitet eller negativitet för ER och PGR. P53+

Fokal positivitet för ActSM, desmin, EMA eller keratin kan ses, ffa i glattmuskemetaplasi.

CyclinD1 kan vara diffust positiv i kärnorna men kan då också vara CD10-positiv, till skillnad från Y-FAM-typen.

**Genetik:** Komplexa kromosomala förändringar.

**Prognos:** >60% diagnostiseras vid ett högt stadium. Även vid Stadium 1 är överlevnaden vanligen < 2 år.

Bättre prognos vid mitotiskt index under 25 vs  $\geq 25$  /10 Hpf, motsv. 0.224 mm<sup>2</sup>, (det högsta resultatet av 4 x 10 Hpf) (Gremel G – 2015)

### **Odifferentierat sarkom med SMARC-bortfall (NY SUBTYP)**

Ref. Malign Rhabdoid tumor (SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma) Kolin DL – 2018)

Odifferentierat sarkom, identifierat med bortfall av SMARCA4, (malign rhabdoid tumor) är enl. artikeln kliniskt och patologiskt åtskild från gruppen odifferentierade sarkom.

**Mikro:** Tumörerna är uppbyggda av förband med stora atypiska epiteloidea celler med prominent rhabdoid morfologi, motsvarande ”storcellig” variant av småcellig cancer av hyperkalcemisk typ. I 3 av 4 fall uteslöts primär ovariell malignitet. I hysterektomipreparat har riklig vaskulär invasion, invasiv växt och extrauterin spridning noterats.

**Immun:** SMARCA4 förlust i 4/4, negativ eller bara fokalt positiva för keratiner, EMA och claudin-4 och 1/3 var positiv för WT1.

**Genetik:** Mutationer i SMARCA4 Targeted MPS lyckades i 4 of 5 tumörer, och visade mutationer

in SMARCA4, med få andra förändringar.

**Prognos:** Dessa tumörer var alla aggressiva, alla patienter dog av sjukdomen, medianöverlevnad 7 mån (1-43 månader).

### **Sarkom med NTRK-mutation**

**Klin:** Sarkom med NTRK-mutation är nyligen beskrivna även i gynsfären. Denna mutation är, trots sin ovanliga förekomst, av intresse att identifierad eftersom det finns en potentiell behandlingsmöjlighet med NTRK-hämmare.

Publikation finns från 5 uterina fall, varav 1 i corpus, 4 i cervix, ålder 27-47 år (Chiang S – 2018, Wells AE – 2019), TPM3-NTRK1 (2 st), med LMNA-NTRK1, RBPMS-NTRK3, TPR-NTRK1 fusioner.

Sarkom med samma typ av mutationer har tidigare identifieras i barn- och mjukdelstumörer.

**Mikro:** Morfologiskt beskrivs en bild överlappande med leiomyosarkom, fibroblastisk MPNST eller fibrosarkom, med fascikler med spolceller, med mitosförekomst (2-30/10 Hpf)

**Immun:** NTRK kan screenas med FISH eller immunhistokemi (pan-Trk resp. TrkA), vilket finns på några patolog-laboratorier i landet. Då även några leiomyosarkom har visat positivitet för immunfärgningarna bör analys med NGS också utföras (enl. föreslagen hantering för mjukdelssarkom).

Positivitet, fokalt, för SMA och S100- och H3K27me3-färgning samt fall med positivitet för CD34, CD10 (fokalt) och p16 har setts medan Desmin, SOX10, Ck, ER och PGR har varit negativa.

## **Uterin tumor liknande ovariell könsträngstumör (Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex-Cord Tumor, UTROSCT) (ICD-O 8590/1)**

(Inkl. Mutter & Prat – 2014)

**Klin:** Medelålders kvinnor, medel 50 år.

**Makro:** Intramural, submukosal eller polypoid. Välvavgränsad el. något oregelbunden marginal. Gul-beige med varierande mjuk-fast konsistens.

**Mikro:** Pseudoinfiltrativ pga inkoorporerade muskelbuntar, i sällsynta fall äkta invasion. Växer i stråk, nästen, anastomoserande trabekulärt eller tubulärt, påminnande om adult granulosa-cellstumör, Call-Exner kroppar kan ses. Även ihåliga eller solida tubuli och små papiller mer hyaliniserat stroma, liknande Sertoli cellstumörer och Leydigcells-liknande celler kan ibland identifieras, sparsamt med mellanliggande stroma. I sällsynta fall ses cystiska tubuli och pseudopapiller.

Vanligen små-medelstora celler med varierande cytoplasmamängd, sparsam till riklig eosinofil eller skummig. Rhabdoida drag har rapporterats.

Kärna vanligen uniform och liten med minimal cytologisk atypi och nukleoler och fåror kan ses.

Vanligen sparsamt med mitoser.

Vaskulär invasion, heterologa element (mucinöst epitel) och nekros kan ses ibland.

**Immun:** Anses polyfenotypisk med co-expression av epiteliäl, glattmuskel och könsträngsmarkörer.

Alltid Vimentin-positiva.

Varierande positiv för keratiner (men vanligen inte CK7), och i mindre utsträckning EMA+.

Ofta positiv för glattmuskelmarkörer (SMA, desmin, caldesmon m.m.).

Vanligen WT1-positiv. Varierande rapportering för Calretinin (vanligen/ibland positiv), Inhibin (mindre vanligt), MelanA, CD99 eller CD56.

Varierande positiva för ER och PGR.

Kan vara fokalt positiva för CD10 och c-kit/CD117.

**Genetik:** UTROSCT har inte JAZF1-SUZ12 fusion som ESS, och är sannolikt inte deriverade ur endometriestroma. Enl. Dickson BC – 2019, hittades NCOA-fusions-gener hos 4 patienter.

**Prognos:** Vanligen benign. Etablerade histologiska tecken till sämre prognos finns ej.

**Diff:** ESS med könsträngskomponent. Endometrioid cancer, ffa sertoliform variant. Epiteloida glattmuskeltumörer. PECom, malignt melanom, metastas av lobulär bröstcancer.

### **Heterologa sarkom**

Mycket ovanliga. Sarkom med differentiering som normalt inte finns i uterus ex.

Rabdomyosarkom, Chondrosarkom m.m.

### **PECom (Perivaskulär Epiteloid Cells Tumör, ICD-O 8741/0, benign, 8741/3 malign)**

(kompl ref. Fadare O 2008, Bennett JA - 2018)

**Klin:** Mycket ovanlig mesenkymal tumör med ospecifika symtom. 9-79 år, mest i perimenopausal ålder (medel 45-51 år).

**Makro:** 0,2->20 cm, oftast solitär, ¾ i corpus, ¼ i cervixhöjd.

**Mikro:** Kan ha en välvavgränsad eller infiltrerande kant, ibland med "tung-lika" Infiltrationsområden.

Växtsätt ofta en blandning av epiteloida, ibland spolformade celler i nästen eller i förband, trabekler, fascikler eller diffust.

Cellatypier kan variera från lätta till uttalade.

Cytoplasman är klar-fingrynigt eosinofil och ibland tät eosinofil med rhabdoitt utseende. Varierande antal mitoser, oftast få men upp till 36/10 HPF har noterats.

Ibland kan melaninpigment ses.

Ett prominent och finkalibrigt kärlnät kan ses.

Skleros, stromal hyalinisering ses ofta.

I vissa tumörer med multinukleära jätteceller med central eosinofil zon omgiven av en perifer klar zon (sk "spider cell").

**Immun:** 92% uttrycker HMB45, och Cathepsin K i samma uträkning, 72 % Melan A, 50% MITF, 80% glattmuskelactin, och i färre fall 49 %, desmin- eller caldesmon-positivitet.

Ofta ER och PGR-positiv. CD1a, kan vara +, liksom Masson för melanin. I vissa fall kan epiteloida, HMB45-positiva celler ses perivaskulärt i omgivande myometrium, ovarium, pelvin mjukvävnad och lymfkörtlar (PEComatos).

Negativa i CK, inhibin och CD34.

**Genetik:** Ibland associerad med Tuberös skleros komplexet (aut. dom TSC-mutation, 70% nymutation), dock mindre ofta än vid extrauterina PECom. (Hud- och hjärnförändringar (ex. subependymalt astrocytom, renalt angiomyolipom, rhabdomyom i hjärtmuskeln, pulmonell klarcellig "sugar-tumor", cystor i lever, njure och pancreas). Inaktivering av TSC1 (9q43) eller TSC2 (16p13.3) genen kan både ses sporadiskt eller som syndrom.

I sällsynta fall associerad med Lymfangioleiomyomatos (LAM), se nedan.

**Prognos:** Tumörer med >5 cm i storlek eller höggradig kärnatypi (alt. mångkärniga jätteceller) klassifieras som osäker malignitetspotential.

Två eller fler riskfaktorer, klassificeras som hög risk för aggressivt beteende, av:

Cellrikedom, mitoser >1/50 Hpf, nekros, infiltrativa marginaler och vaskulär infiltration.

Enl. Fadare 2008 (41 fall): Mitoser >1/10 Hpf och/eller nekros tillräckligt för att misstänka malignt potential. Enstaka maligna fall utan mitoser har noterats.

Enl. Bennett JA – 2018 (32 fall): Malignitetsmisstanke vid 4 el fler av kriterierna; ≥5cm, höggradig atypi, >1 mitos/50 Hpf, nekros, LVI.

Spridning ses till lokalt, lunga, benmetastaser, sällan lymfkörtelmetastaser. Tumörer med inaktivering av TSC1 eller TCS2 kan svara på mTOR-inhibitorer.

**Diff:** Epiteloid eller spolcellig, glattmuskeltumör Melan A-negativ. Epitelioid endometriestromatumör. Melanom eller pigmenterad nervskidetumör. UTROSCT. GIST, PSTT, Diffus LAM.

### **LAM (Lymfangioleiomyomatos)**

**Klin:** I lymfkörtlar (pelvina, intraabdominala och mediastinala).

Kan ses spontant eller i association med PECom, LAM i lunga (på sikt en dödlig sjukdom), i association med Tuberös Skleros "Complex" (TSC), (se PECom i uterus).

**Mikro:** Enl. Schoolmester JK – 2015, 19 fall utan relation till tuberös skleros, renalt angiomyolipom eller pulmonell LAM, 1-9 mm, i ett fall med lokal recidiverande LAM 25 mm. HMB45 fokal stark positivitet, Melan A (A103) mycket fokalt positiv i 39%., medan b-catenin var positiv i alla fall.

Enl. Iwasa T - 2011: 2-5 mm, spolcellig med små-måttligt stora celler, epitelioida-spolcelliga, i korta fascikler, nästen och virvlande mönster. Tros vara östrogenberoende, pga sin förekomst hos unga kvinnor.

**Immun:** Spolformade celler: SMA+, Fokalt Desmin+ och HMB45+ (cytoplasma=, MITF+ (kärnor), ER+, ibland PGR+. Negativt för MelanA/MART1.

Oregelbundet nätverk el. kanaler klädda med platta D2-40 (podoplanin)-positiva celler.

**Diff:** Leiomyom, leiomyomatos

### **Inflammatorisk myofibroblastisk tumör**

**Klin:** Ffa unga kvinnor och barn

**Makro:** Vanligen polypoida eller intramurala, fläskiga eller gelatinösa massor, med grå-vit snittyta. Expansiva eller svåravgränsade kanter.

**Mikro:** Spolcellig, polygonal eller stjärnformade kärnor i blandade fascikler och hypocellulär (myxoid eller hyaliniserad bakgrund. Fokal måttlig cytologisk atypi och lite mitoser (< 5/10 Hpf). Lymfocyter eller plasmaceller ses ofta. Tätt med retikel kring nästan varje cell.

**Immun:** ALK1+ (granulär cytoplasmafärgning), Actin+,  
Varierande: SMA, desmin, caldesmon, calponin och CD10.

PGR kan vara fokalt, svagt positiv.

Negativa: ER, keratiner, S100, CD117, CD34.

**Prognos:** Benigna

Övrigt – Andra tumörer motsvarande mjukdelstumörer finns också: Lipom, hemangiom, lymfangiom samt maligna varianter som angiosarkom, liposarkom, osteosarkom, kondrosarkom, alveolärt mjukdelssarkom och rhabdoid tumör.

### **Adenomyom/Atypiskt polypoitt Adenomyom (APA) vs Adenofibrom/Adenosarkom**

Ur. Mutter and Prat – 2014

	<b>Adenomyom/APA</b>	<b>Adenofibrom/Adenosarkom</b>
Intrakavitär	Ovanligt (utom APA)	Vanligt
Intramural	Vanligt	Ovanligt
Serosal	Ibland	Ovanligt
Phyllodes-lik	Sällan	Typiskt
Papillära utskott	Sällan	Vanligt
Endometriestroma	Sparsamt, icke-neoplastiskt (Ej i APA)	Neoplastiskt, mitoser vanligt i Adenosarkom
Glattmuskel	Framträdande	Vanligen ej, eller sparsam

### **Adenosarkom**

(Inkl. ref. Seagle BL – 2016) En blandad tumör med benign epitelial och malign mesenkymal komponent huvudsakligen låggradig, men en del innehåller en höggradig sarkomatös del s.k. adenosarkom med sarkomatös överväxt.

**Klin:** Majoriteten av patienterna (70%) är postmenopausala, men även unga kvinnor kan drabbas. Associerad med tidigare strålbehandling eller östrogenbehandling. Vanligare än adenofibrom eller adenomyom och kan debutera med bild av upprepade corpuspolyper. Endast några procent har fjärrmetastas eller lymfkörtelmetastas vid diagnos.

**Makroskopi:** Oftast polypoida kring 6 cm (1–20 cm) i diameter, beige-brun med multipla små hemorragier eller nekroser i 25 %, eventuellt små cystor. 25–30 % invaderar myometriet ibland med kärlinväxt

**Histologi:** Bilden kan likna phyllodestumörer med utbuktande stroma och dilaterade eller tilltryckta körtlar. Karakteristiskt är stromakondensering kring epitelklädda körtlar och klyftor och här ses den mest uttalade atypin och mitosrikedomen, detta skiljer adenosarkom från de flesta

övriga blandtumörer. Här ses från 2 till > 20 mitoser/Hpf, > 10 mitoser/10 Hpf i de hypercellulära områdena. Vanligen endast lätt cytologisk atypi, ibland måttlig. Spolformade eller runda celler som liknar endometriestroma eller fibroblaster. Glattmuskellceller och skumceller ses också. Fall med riklig fibros och bedrägligt benign bild i delar av tumören finns. Kan uppstå i ordinär corpuspolyp. Heterologa element (brosk, skelettmuskel och könsträngselement) kan ses. Epitelet är benign, ibland atypisk eller upp till tätliggande körtlar motsvarande högt differentierat adenocarcinom, men ej stroma invasivt, vanligen av endometrioid typ, men kan vara mucinöst eller med skivepitel- eller tubar differentiering. Ibland ses adenocarcinom i intilliggande endometrium.

”Sarcomatous overgrowth” ses i 10 % av fallen, definierad som en sarkomatös komponent utan körtlar, ofta höggradig, i mer än 25 % av den totala tumörvolymen. Detta är prognostiskt sämre med 44–70 % recidiv (jfr 14–25 % recidiv och 10–26 % dödsfall).

**IHC:** Fokalt CD10+, mer positivitet vid låggradiga, samt varierande positivitet för glattmuskelmärkare kan ses. ER- och PGR-positiv. Förlust av PGR vid sarkomatös överväxt. Ki67 visar ingen signifikant höjning i den låggradiga delen, men är hög vid sarkomatös överväxt. P53 kan vara positivt framför allt i höggradig komponent, negativt i endometriepolyper, endometriosis, adenofibrom och ESS.

**Genetik:** Enl. Bean GR – 2019 hittades DICER1-mutation i 8 av 19 fall, 4 av 6 (67%) fall med rhabdomyosarkom-komponent och i 4 av 11 (36%) fall utan rhabdomyosarkom-komponent.

**Diff:** Atypisk uterin polyp (adenofibrom) bör innehålla < 2 mitoser/10 Hpf, inte uttalad stromal cellularitet och högst lätt cellatypi (Crum CP – 2018). Carcinosarkom, APA (Atypiskt Polypoidt Adeno(fibro)myom) som ofta har rikligt med morulabildning (CD10 och CDX2-positiv) och kan ha mitoser i stromat, < 2/10 Hpf.

**Prognos:** God prognos vid tidigt stadium (ingen invasion i myometriet) och utan sarkomatös överväxt. Sämre prognos vid fjärr- eller lymfkörtelmetastas, ovarial tumör eller makroskopisk tumörrest efter operation hade sämre prognos. Vagina och pelvis är de vanligaste lokalerna för spridning/recidiv. Hematogen spridning är ovanligt. Metastasering ses mest vid sarkomatös överväxt.

Enl. Nathenson MJ – 2018, är de viktigaste prognostiska faktorerna: Ålder, sarkomatös överväxt, myometrieinvasion, lymfkärlsinväxt och spridning till lymfkörtlar.

## IX. Administrativt

### Snomedkoder (enl. WHO's ICD-O-koder)

8897/1	STUMP (Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential)
8890/3	Leiomyosarkom
8891/3	Epiteloitt leiomyosarkom
8896/3	Myxoitt leiomyosarkom
8930/0	Endometriestromanodulus
8931/3	Endometriestromasarkom, låggradigt
8930/3	Endometriestromasarkom, höggradigt
8805/3	Odifferentierat uterusarkom
8590/1	UTROSCT (Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor)
8714/0	PECom (Perivascular Epitheloid Tumor), benign
8714/3	PECom (Perivascular Epitheloid Tumor), malign

## X. Övrigt

Redaktör för dokumentet: Anna Måsbäck, Klinisk patologi, Labmedicin Skåne, Lund

Övriga medverkande:

Angeliki Papagiannopoulou, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, Linköping

Anne-Marie Levin Jakobssen, Klinisk patologi, Labmedicin Skåne, Lund

Joseph Carlson, Klinisk patologi/cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Sandra Wessman, Klinisk patologi/cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Sofia Westbom-Fremer, Klinisk patologi, Labmedicin Skåne, Lund

Claudia Mateoiu, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Diana Taslica, Klinisk Patologi, Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala

Övriga medlemmar i Gyn-KVASTgruppen 2019:

Henrik Edvardsson, Klinisk patologi, Centralsjukhuset, Karlstad

Barbara Gurtl-Lackner, Klinisk Patologi, Karolinska sjukhuset, Solna

Annika Pattey, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, Umeå

Eva Lundin, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, Umeå

Detta dokument är godkänt av Svensk förening för patologi, 8 oktober 2019

Tidigare versioner: -

Länkar till gällande onkologiska vårdprogram:

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/varprogram>

## Rekommenderad litteratur och referenser

Baslitteratur, böcker:

1. **WHO** classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Eds. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. International Agency for Research on Cancer. (IARC), Lyon, **2014**. ISBN 978-92-832-2435-8
2. **Crum CP**, Nucci MR, Howitt BE KR Diagnostic gynaecologic and obstetric pathology. 3rd ed, Elsevier Saunders, **2018** ISBN 978-0-323-44732-4
3. **Kurman RJ**, Ellenson LH, Ronnett BM (eds.): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th edition. Springer Verlag, **2011** ISBN: 978-1-4419-0488-1
4. **Nucci MR, Oliva E** (Eds.): Diagnostic Gynecologic and obstetric pathology. Elsevier **2018**, ISBN 978-0-323-44732-4
5. **Mutter GL och Prat J** (Eds.) Pathology of the female reproductive tract, (3rd ed.) Churchill Livingstone Elsevier limited **2014**, ISBN 978-0-702044-9-77

Kompletterande referenser:



6. **Abeler VM**, Nenodovic M, Diagnostic Immunohistochemistry in Uterine sarcoma: A study of 397 cases. *Int J Gynecol Pathol* **2011**;30:235 PMID 21464730
7. **Antonescu CR**, Sung YS, Chen CL et al. Novel ZC3H7B-BCOR, MEAF6-PHF1, and EPC1-PHF1 fusions in ossifying fibromyxoid tumors-molecular characterization shows genetic overlap with endometrial stromal sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53:183-93 PMID 24285434
8. **Bass BP**, Engel KB, Greytank SR et al. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: How well do you know your FFPE specimen? *Arch Pathol Lab Med* **2014**;138:1520-30) PMID 25357115
9. **Bean GR**, Anderson J, Sangoi AR et al. DICER1 mutations are frequent in müllerian adenosarcoma and are independent of rhabdomyomatous differentiation. *Mod Pathol* **2019**;32:280-89 PMID 30266945
10. **Bennett JA**, Braga AC, Pinto A et al. , Uterine PEComas A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 32 Tumors *Am J Surg Pathol* **2018**;42:1370-83 PMID: 30001237
11. **Chiang S**, Cotzia P, Hyman DM et al. NTRK Fusions Define a Novel Uterine Sarcoma Subtype With Features of Fibrosarcoma *Am J Surg Pathol* **2018**;42:791-98
12. **Conklin CMJ**, Longacre TA, Endometrial stromal tumors: The new WHO classification, *Adv Anat Pathol* **2014**;21:383-393 PMID 25299308
13. **Dickson BC**, Lum A, Swanson D et al. Novel EPC1 gene fusions in endometrial stromal sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* **2018**;57:598 PMID: 301441869
14. **Dickson BC**, Childs TJ, Sung YS et al. Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor: A Distinct Entity Characterized by Recurrent NCOA2/3 Gene Fusions. *Am J Surg Pathol*. **2019**;43:176-186 PMID: 30273195
15. **Fadare O**. Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of the Uterus An Outcome-based Clinicopathologic Analysis of 41 Reported Cases, *Adv Anat Pathol* **2008**;15:63-75 PMID: 18418088
16. **Ferreira J**, Félix A, Lennerz JK, Oliva E. Recent advances in the histological and molecular classification of endometrial stromal neoplasms. *Virchows Arch*. **2018** Dec;473(6):665-678. PMID: 30324234
17. **Gremel G**, Liew M, Hamzei F et al. A prognosis based classification of undifferentiated uterine sarcomas: Identification of mitotic index, hormone receptors and YWHAE-FAM22 translocation status as predictors of survival. *Int J Cancer* **2015**;136:1608-18 PMID 25130488

18. **Horng HC**, Wen KC, Wang PH et al. Uterine sarcoma Part II-Uterine endometrial stromal sarcoma: The TAG systematic review *Taiw J Obstet Gynecol* **2016**;55:472-9 PMID 27590366
19. **Iwasa T**, Tachibana M, Ito H et al Extrapulmonary lymphangiomyomatosis in pelvic and paraaortic lymph nodes associated with uterine cancer: A report of 3 cases *Int J Gyn Pathol* **2011**;30:470
20. **Kho KA**, Lin K, Hechanova M et al. Risk of occult uterine sarcoma in women undergoing hysterectomy for benign indications. *Obstet Gynecol* **2016**;127:468 PMID 26855091
21. **Kolin DL**, Dong F, Baltay M et al. SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma (malignant rhabdoid tumor of the uterus): a clinicopathologic entity distinct from undifferentiated carcinoma *Mod Pathol* **2018**;31:1442-1456 PMID: 29700418
22. **Mahnert N**, Morgan D, Campbell D et al. Unexpected gynecologic malignancy diagnosed after hysterectomy performed for benign indications. *Obstet Gynecol* **2015**;125:397-405 PMID 25569001
23. **McCluggage WG**, Lee CH, YWHA-E-NUTM2a/b Translocated high-grade endometrial stromal sarcoma commonly expresses CD56 and CD99. *Int J Gynecol Pathol* **2019**;38:528-32. PMID:
24. **Multinu F**, Casarib J, Tortorella L, et al. Incidence of sarcoma in patients undergoing hysterectomy for benign indications: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* **2019** Feb;220(2):179.e1-179.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1086. Epub 2018 Nov 14 1. PMID 30447212
25. **Nagai T**, Takai Y, Ishida H Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass et al. *Springerplus* **2015**;4:520 PMID 26405640
26. **Nathenson MJ**, Conley AP, Prognostic factors for uterine adenosarcoma: a review. *Expert Rev Anticancer Ther* **2018**;18:1093-1100 PMID 30169984
27. **Niemann TH**, Yilmaz AG, Marsh WL et al. A half node or a whole node: a comparison of methods for submitting lymph nodes *Am J Clin Pathol* **1998**;109:571, PMID:9576575
28. **Parra-Herran C**, Schoolmester JK, Yuan L et al. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A clinicopathologic analysis of 30 cases and review of the literature with appraisal of its distinction from other uterine myxoid mesenchymal neoplasms, *Am J Surg Pathol* **2016**;40:285-301 PMID 26866354

29. **Pietzner K**, Buttman-Schweiger N, Sehoul J et al. Incidence patterns and survival of gynecological sarcoma in Germany: Analysis of a population-based cancer registry data on 1066 women. *Int J Gynecol Cancer* **2018**;28:134 PMID: 29040191
30. **Prat J**. FIGO committee on gynecologic oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* **2009**;104:177-179
31. **Roberts ME**, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options *Gynecol Oncol* **2018**;151:567-72 PMID: 30244960
32. **Schoolmester JK**, Park KJ, Incidental nodal pulmonary lymphangiomyomatosis is not a harbinger of pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 19 cases with evaluation of diagnostic immunohistochemistry *Am J Surg Pathol* **2015**;39:1404-1410 PMID 26135558
33. **Seagle BL**, Kanis M, Strohl AE et al. Survival of women with Mullerian adenosarcoma: A national cancer data base study. *Gynecol Oncol* **2016**;143(3):636 PMID 2777166
34. **Seagle BL**, Sobecki-Rausch J, Strohl AE et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A national cancer database study. **2017**;015:61-70 PMID: 2856015
35. **Seagle BL**, Shilpi A, Buchanan S et al. Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A national cancer database study. *Gynecol Oncol* **2017**;146(2):254-62 PMID: 28596015
36. **Skorstad M**, Kent A, Lieng M. Uterine leiomyosarcoma – incidence, treatment, and the impact of morcellation. A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2016**; 95:984–990 PMID 27223683
37. **Valzacchi GMR**, Rosas P, Uzal M et al. Incidence of leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine fibroids in different age groups *J Minim Inv Gynecol* **2019** (e-pub) PMID: 31260748
38. **Wais M**, Tepperman E, Barnardini MQ et al. A multicentre retrospective review of clinical characteristics of uterine sarcoma. *J Obstet Gynaecol* **2017**;39:652-658.
39. **Wells AE**, **Mallen AM**, **Bui MM** et al. NTRK-1 fusion in endocervical fibroblastic malignant peripheral nerve sheath tumor marking eligibility for larotrectinib therapy: A case report *Gynecol Oncol* **2019**;28:141