

Mathias Lundahl

# Kunne man skilt sarkom fra myom i uterus preoperativt?

En retrospektiv kohortstudie.

Hovedoppgave i Profesjonsstudiet medisin

Veileder: Guro Aune

Medveileder: Ingrid Volløyhaug

Juni 2022



Mathias Lundahl

# **Kunne man skilt sarkom fra myom i uterus preoperativt?**

En retrospektiv kohortstudie.

Hovedoppgave i Profesjonsstudiet medisin  
Veileder: Guro Aune  
Medveileder: Ingrid Volløyhaug  
Juni 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap  
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden



## Innholdsfortegnelse

<b>Abstract</b> .....	<b>2</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>3</b>
<b>Hoveddel</b> .....	<b>4</b>
<i>1 – Introduksjon</i> .....	<i>4</i>
<i>2 – Material og metode</i> .....	<i>5</i>
2.1 – Studiedesign .....	5
2.2 – Studiepopulasjon.....	5
2.3 – Variabler .....	6
2.4 – Statistisk analyse og bias .....	6
2.5 – Etikk og personvern .....	7
<i>3 – Resultat</i> .....	<i>7</i>
3.1 – Deltagere .....	7
3.2 – Deskriptive data.....	7
3.3 – Funns .....	8
3.4 – Andre funn .....	9
<i>4 – Diskusjon</i> .....	<i>10</i>
4.1 Hovedfunn .....	10
4.2 Tolkning av funn .....	10
4.3 Generaliserbarhet.....	13
4.4 Styrker og svakheter .....	13
4.5 Annen preoperativ diagnostikk i litteraturen .....	13
<i>5 – Konklusjon</i> .....	<i>14</i>
<b>Vedlegg</b> .....	<b>15</b>
<b>Referanser</b> .....	<b>21</b>

## Abstract

**Introduction** – Uterine sarcomas are rare and aggressive malignant tumours with a yearly incidence of around 25 cases in Norway. Leiomyomas are benign tumours originating from smooth muscle and are the most common type of tumours in the uterus.

It is vital to differentiate sarcomas and myomas due to vastly different treatment and follow-up. However, it is challenging to discriminate these tumours from each other preoperatively. Nagai et al developed a score-system to differentiate sarcomas and myomas preoperatively, the rPRESS, based on the variables age, lactate dehydrogenase and endometrial cytology. Elevated blood platelets have been associated with aggressive disease and poor prognosis in various cancers. If this is the case for uterine sarcomas is not known. The aim of this study is to examine if patients operated for sarcoma and myoma at St. Olavs hospital could have been differentiated preoperatively by using the variables comprised of the rPRESS, as well as blood plates. In addition, we wanted to identify other factors which could be used to separate the groups

**Material and methods** – A retrospective cohort study of patients who underwent surgical treatment at St. Olavs hospital in the period 2000 – 2020. Data was collected from the patient's journals and analysed in the statistical program *SPSS*.

**Results** – A total of 155 patients were included in the study, 122 myomas and 33 sarcomas. Many variables were missing from the journal system. A modified sarcoma score using the variables lactate dehydrogenase and age seemed to be able to distinguish between the groups when the participant had all variables registered. The usefulness seemed to fall when all patients were included regardless of missing variables. Lactate dehydrogenase, age at surgery and radiological examination seemed to be able to differentiate between the groups.

**Conclusions** – It seemed that a sarcoma score could be a helpful tool in diagnostics of sarcoma. The data sample is too small to draw a certain conclusion. It is probably appropriate to use lactate dehydrogenase in sarcoma diagnostics.

## Sammendrag

**Introduksjon** – Uterussarkom er sjeldne, aggressive kreftsvulster som rammer rundt 25 kvinner årlig i Norge. Leiomyom er godarta svulster som utgår fra glatt muskulatur og er den vanligste typen svulst i livmor. Det viktig å skille sarkom fra myom grunnet svært ulik behandling og oppfølging, men det er diagnostisk utfordrende å skille disse fra hverandre preoperativt. Nagai et al har laget et scoringssystem til å skille sarkom og myom preoperativt, rPRESS, som settes ut fra alder, laktatdehydrogenasenivå og endometriecytologi. Forhøya trombocytter i blod er ved andre kreftformer assosiert med aggressiv sykdom og dårlig prognose. Om dette er tilfelle for uterussarkomer er ikke kjent, og trombocytters nytteverdi i preoperativ diagnostikk er dermed usikker.

Målet med denne studien er å undersøke om pasienter operert for sarkom og myom ved St. Olavs hospital kunne ha blitt skilt preoperativt ved å bruke variablene som inngår i rPRESS og trombocyttnivå, samt å identifisere andre faktorer som skiller gruppene.

**Material og metode** – En retrospektiv kohortstudie som inkluderte pasienter operert ved St. Olavs hospital i perioden 2000 – 2020. Data ble innhentet fra journalsystem og analysert i statistikkprogrammet SPSS.

**Resultat** – 155 deltagere ble inkludert i studien, 122 kvinner med myom og 33 kvinner med sarkom. Mange av variablene manglet fra journalsystemet. En modifisert sarkomskår ut fra laktatdehydrogenasenivå og alder så ut til å skille mellom gruppene hos pasienter med alle variabler registrert, men nytteverdien falt når alle pasienter ble inkludert uavhengig av manglende variabler. Laktatdehydrogenasenivå, alder og resultat av bildediagnostikk viste tendens til å være nyttig til å skille mellom gruppene.

**Konklusjon** – Det antydes at preoperativ sarkomskår kan være nyttig hjelpemiddel i diagnostikk av sarkom. Det er for lite datagrunnlag til å konkludere noe sikkert. Det er trolig hensiktsmessig å bruke laktatdehydrogenase i diagnostikken av sarkom.

## Hoveddel

### 1 – Introduksjon

Sarkom er kreftsvulster utgått fra bein-, brusk-, fett-, muskel- og bindevev. Sarkom i uterus (livmor) er sjelden og rammer rundt 25 kvinner årlig i Norge<sup>1</sup>. Dette er vanligvis aggressive kreftsvulster, eksempelvis med total 5 års overlevelse på 15 – 25% for undergruppen leiomyosarkom<sup>2</sup>. Leiomyom eller myom er godarta svulster som utgår fra glatt muskulatur og er den vanligste typen svulst i livmor. Opptil 70-80% av kvinner får slike muskelknuter i sin levetid<sup>3</sup>.

Behandling av uterusarkom er åpen bukkirurgi med total hysterektomi med størst mulig presisjon for å hindre spredning av kreftceller ut i bukhulen<sup>1</sup>. Behandling av myom i uterus avhenger av symptom og størrelse, og varierer fra ingen behandling til innleggelse av hormonspiral, medikamentell krymping av myom og embolisering til operasjon med fjerning av myomet eller hysterektomi<sup>4</sup>.

Grunnet svært ulik tilnærming og behandling er det viktig å skille sarkom fra myom preoperativt, men det er diagnostisk utfordrende å skille disse fra hverandre. En norsk studie beskrev at det i 52% av tilfellene av uterusarkom ikke var mistanke om malign sykdom før eller under operasjonen<sup>5</sup>. En annen norsk studie viste at bare 35% av sarkomer ble diagnostisert preoperativt ved endometriebiopsi<sup>6</sup>. Bildediagnostikk med ultralyd, CT eller MR kan gi mistanke, men er verken sensitive eller spesifikke nok til å pålitelig fange opp sarkom<sup>7</sup>.

Nagai et al har laget et scoringssystem til å skille sarkom og myom preoperativt; *The revised PREoperative Sarcome Score (rPRESS)*<sup>8</sup>. Skåren settes ut fra alder, blodprøven laktatdehydrogenase (LD) og endometriecytologi med en skår som går fra 0 - 10. I originalmaterialet med 63 kvinner viste rPRESS en sensitivitet på 80% og spesifisitet på 97,9% ved en skår på  $\geq 4$ <sup>8</sup>.

Trombocytter i blod er ved andre kreftformer assosiert med aggressiv sykdom og dårlig prognose<sup>9-11</sup>. Ved kreft utgått fra livmorslimhinnen er det beskrevet at høye trombocyttdverdier ved diagnosetidspunktet er et dårlig prognostisk tegn<sup>12</sup>. Om dette er tilfelle for uterusarkomer er ikke kjent, og trombocytters nytteverdi i preoperativ diagnostikk er dermed usikker.



Målet for denne studien er å undersøke om pasienter operert for sarkom og myom ved St. Olavs hospital i perioden 2000 – 2020 kunne ha blitt skilt ved å bruke variablene som inngår i rPRESS og trombocyttnivå preoperativt, samt identifisere andre faktorer som skiller gruppene.

## 2 – Material og metode

### 2.1 – Studiedesign

En retrospektiv kohortstudie. Arbeidet med identifisering, rekruttering og innsamling av data ble gjort i perioden 01.02.22 – 15.05.22.

### 2.2 – Studiepopulasjon

Kvinner operert for sarkom eller myom i livmor ved Kvinneklubben, St. Olavs hospital i perioden 01.01.2000 – 31.12.2020. Kvinnene ble identifisert via arkiverte kreftmeldinger og i operasjonsprogrammet *OpPlan* med søk etter sarkom/sarcom, myom og hysterektomi. Mulige deltagere ble klassifisert som sarkom og myom etter endelig histologibeskrivelse av operasjonspreparatet. Sarkomgruppen inkluderte alle som fikk påvist sarkom utgått fra uterus. Blandingsarkom som karsinosarkom ble ekskludert, samt sarkom utgått fra eggstokk, bekken og buk. Pasienter der sarkom var påvist histologisk preoperativt ble fortsatt inkludert. Myomgruppen inkluderte kvinner som fikk påvist leiomyom i uterus ved histologisk undersøkelse. Myom som ble histologisk beskrevet som bizarre ble ekskludert. Pasienter i begge grupper ble fortsatt inkludert om det forelå tilleggsdiagnoser i histologisvaret, som eksempelvis adenomyose, endometriose, endometriepolypp, ovarialcyster, etc.

Målpopulasjonen ble bestemt ut fra styrkeberegning basert på Nagai et al sin originalt mest statistisk signifikante variabel, LD nivå<sup>13</sup>. Ved å anta at det var en 1:3 fordeling på sarkom mot myom fant vi ut at vi måtte inkludere 42 sarkom og 126, totalt 168 kvinner for å med en styrke på 0,8 og signifikansnivå 0,05 kunne finne sannsynlig forskjell i LD mellom de to gruppene.

Alle kvinner identifiserte ved søk på sarkom/sarcom med passende histologi ble invitert til å delta. Da dette trolig ville inkludere for få kvinner med myom, ble flere kvinner med myom identifisert. For å redusere seleksjonsbias blant disse ble kvinnene inkludert kronologisk fra 2020 og tilbake i tid med søk på myom/hysterektomi i *OpPlan*. Vi identifiserte en større gruppe enn målpopulasjonen da vi forventet at alle ikke ville gi samtykke.

### 2.3 – Variabler

Variablene ble identifisert og hentet fra pasientenes journal i systemet *DocuLive* ved St. Olavs hospital og Helse Midt-Norge. Fra innkomstjournal, poliklinikknotat og/eller epikrise ble alder, paritet, prevensjonsstatus, menopausestatus, ultralydfunn, endometriebiopsi og kreftstadium etter *The International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) sine retningslinjer for stadieinndeling av uterussarkom<sup>14</sup>. Fra operasjonsnotat ble operasjonstype og operasjonsdato registrert. Blodprøvene hemoglobin, trombocytter, leukocytter og laktatdehydrogenase ble hentet fra labsystemet *RoS* og *MyWay2lab*. Histologisvar av operasjonspreparat ble enten hentet fra histologinotat i journal eller labsystemet *RoS*. Bildediagnostikk ble identifisert fra radiologijournalsystemet *Sectra*. Residivdato ble identifisert fra journalnotat og satt til dato prøvemateriale ble tatt ut av kroppen, eller dato residiv først ble mistenkt dersom vevsprøve ikke ble tatt. Eventuell dødsdato ble hentet fra morsnotat i journal eller personalia-sammendrag i *DocuLive*.

### 2.4 – Statistisk analyse og bias

Studiepopulasjonen ble undersøkt ved å bruke Independent sample t-test for normalfordelte numeriske data,  $\chi^2$  test for kategorisk data og Mann-Whitney U test for ordinale data. For å undersøke om data var normalfordelt ble Kolmogorov-Smirnov test of normality benyttet og nullhypotese om ikke-normalfordelt data forkastet ved signifikant verdi. Total- og residivfri overlevelse ble estimert ved å bruke Kaplan-Meier analyser og kurver.  $\alpha$  verdi ble satt til 0,05. ROC-kurve og analyse ble brukt til å undersøke om blodprøvevariablene kunne benyttes til å skille mellom gruppene med  $AUC \geq 0,7$  som signifikansnivå etter Mandrekar<sup>15</sup>. Cutoff verdi for signifikante kurver ble satt til så nærme øvre venstre hjørne av kurven som mulig.

## **2.5 – Etikk og personvern**

Prosjektet er godkjent i REK Vest. Søknadsnummer 396516, dato 02.03.2022, ref.nr. 396516.

Prosjektet er godkjent i Forsknings- og undervisningskomite Kvinneklinikken, St. Olavs hospital. Saksnummer 02-240322, dato 24.03.2022, ref.nr. 2022/3068.

Avdøde pasienter ble automatisk inkludert i studien etter fritak fra samtykke i godkjennelsen fra REK. Gjenlevende identifiserte pasienter fikk invitasjon til å delta i studien med digitalt samtykkeskjema via Helse Midt-Norges IKT-løsning for digital skjemainnsamling, eFORSK. Data ble aidentifisert ved innsamling og pasientene ble tildelt fiktivt ID-nummer med egen koblingsnøkkel. Personvernssensitive opplysning ble lagret lokalt på sikkert filområde med passordbeskyttelse, kun tilgjengelig for dataarbeider.

## **3 – Resultat**

### **3.1 – Deltagere**

Totalt ble 247 mulige deltagere identifisert, 37 med sarkom og 210 med myom. Den endelige studiepopulasjonen endte på 155 deltagere, 33 med sarkom og 122 med myom. Det ble ikke identifisert nok kvinner med sarkom og ikke mottatt samtykke fra nok kvinner med myom i henhold til styrkeberegningene for studien (42 og 126). Se Figur 1 for grunnlaget av studiepopulasjonen.

### **3.2 – Deskriptive data**

Tabell 1 og 2 viser bakgrunns karakteristika. Tabell 3 – 6 tar for seg preoperativ diagnostikk og sarkomskår. Figur 2 viser Kaplan-Meier kurve for overlevelsessannsynlighet for sarkom og myom. Figur 3 viser Kaplan-Meier kurve for residivfri overlevelsessannsynlighet for sarkom uten gjenværende malignt vev etter operasjon. Figur 4 viser box plot for operasjonsdato. Figur 5 viser ROC-kurve for blodprøvene tatt og deres nytteverdi til å skille mellom gruppene.

### 3.3 – Funn

Det fremkom statistisk signifikante forskjeller mellom pasientene med sarkom og myom i dette datamaterialet. Her følger en gruppert oppsummering av de viktigste funnene.

Demografi: Kvinnene med sarkom var i gjennomsnitt eldre enn kvinnene med myom ved operasjonstidspunkt (63,3 vs. 48,9 år). Andelsvis flere kvinner med sarkom var i overgangsalder (60,6% vs. 13,9%). Kvinnene med sarkom ble inkludert fra perioden 17.04.05 til 17.03.20 og kvinnene med myom i perioden 18.05.05 til 11.11.20. Dette inkluderer ekstremobservasjonene som ble inkludert ved søk på sarkom/sarcom i *OpPlan*. Den største andel kvinner med myom var operert etter 2015. Det var ulik fordeling mellom gruppene på når de ble operert, se Figur 4 for box plot.

Diagnose preoperativt: 39,4% (12/33) av kvinnene med sarkom hadde påvist malignitet før operasjon, hvor alle hadde malignitet påvist histologisk med endometriebiopsi.

Ultralydundersøkelse: Ultralydundersøkelse beskrev sannsynlig sarkom, patologi eller stor heterogenitet hos 15,2% av kvinnene med sarkom (5/33), mens det hos 33,3% av kvinnene med sarkom (11/33) ble beskrevet som myom. Ultralydundersøkelse av kvinnene med myom ble beskrevet som myom hos 82% (100/122) av pasientene.

Bildedagnostikk: Preoperativ CT/MR ble tatt av 28 (84,8%) sarkom og 57 (46,7%) myom. Av sarkomene ble 19 (67,9%) beskrevet som *malign* eller *malignitetssuspekt* og 5 (17,9%) beskrevet som *malignitet kan ikke utelukkes*. 4 (14,3%) ble beskrevet med *benignt utseende*. Av myomene ble 42 (73,7%) beskrevet som *benignt utseende*, mens 1 (2%) ble beskrevet som *malign* eller *malignitetssuspekt* og 14 (24,6%) beskrevet som *malignitet kan ikke utelukkes*.

Blodprøver: Det var statistisk signifikant forskjell mellom sarkomene og myomene for blodprøvene hemoglobin (gjennomsnitt 12,6 vs. 13,2), leukocytter (gjennomsnitt 8,0 vs. 6,7) og laktat dehydrogenase (gjennomsnitt 302 vs. 184). Det var ikke statistisk signifikant forskjell i trombocyttnivå (gjennomsnitt 332 vs. 278) mellom sarkomene og myomene. De fleste pasientene hadde tatt blodprøvene hemoglobin (149) og trombocytter (98), men færre hadde tatt leukocytter (67) og få hadde tatt laktat dehydrogenase (12). Ved ROC-kurve og analyse var det kun blodprøven laktatdehydrogenase som hadde signifikant AUC.

Total overlevelse: I Tabell 2 fremkommer også dødsfall 5 år etter operasjon stratifisert etter aldersgrupper. Her fremkom det at kvinner med sarkom hadde økt dødelighet sammenlignet med kvinner med myom. For aldersgruppene <50 år, 50– 59 år og ≥60 år ved operasjon døde henholdsvis 0%, 0% og 33,3% av kvinnene med myom de første 5 årene. Tallene for kvinnene med sarkom var henholdsvis 20%, 42,9% og 71,4%. Fra Kaplan-Meier analyse og graf var gjennomsnittlig overlevelse for kvinner med sarkom 5,8 år [3,4 – 8,2] mot 14,7 år [13,4 – 16,1] for kvinner med myom, med en overlevelsessannsynlighet på <0,2 mot >0,8 etter 16 år. Den 15.05.22 levde 30,3% av kvinnene med sarkom og 96,7% av kvinnene med myom.

FIGO-stadium og residivfri overlevelse: Sarkomene var i hovedsak i stadium I (17; 51,5%) og stadium IV (10; 30,3%) ved operasjonstidspunkt. 21 (63,6%) ble makroskopisk radikalopererte, hvorav 14 fikk residiv av sarkom. Residivfri overlevelse var i snitt 67,4 måneder [30,5 – 105,5].

Preoperativ sarkomskår: Med utgangspunkt i positive funn fra Nagai et al sin rPRESS skår ble det laget et modifisert skåringsverktøy fra positive funn i dette datasettet, Tabell 4. Ved å bruke disse nye cutoff verdiene ble to tabeller laget; Tabell 5 der pasientene hadde alle variablene som inngikk i skåringsverktøyet registrert, og Tabell 6 der alle pasienter ble inkludert, uavhengig av manglende variabler.

For pasientene med alle variabler registrert (12; 5 sarkom og 7 myom) viste sarkomskåren en sensitivitet på 60%, spesifisitet på 100%, positiv prediktiv verdi 100% og negativ prediktiv verdi 77,8% ved en cutoff verdi ≥ 4.

For alle pasienter uavhengig av om alle variablene var registrert eller ikke viste sarkomskåren en sensitivitet på 9,1%, spesifisitet på 100%, positiv prediktiv verdi på 100% og negativ prediktiv verdi på 80,3% ved en cutoff verdi ≥ 4.

### **3.4 – Andre funn**

Det ble identifisert 2 kvinner med sarkom som tidligere hadde fått strålebehandling mot bekkenet. En av disse hadde gjennomgått primær radiokjemoterapi for cancer cervicis uteri stadium III 9 år før hun ble diagnostisert med lavt/udifferensiert uterussarkom. Den andre hadde fått strålebehandling for ovarialcancer 34 år før operasjonen for leiomyosarkom.

Det ble identifisert 3 kvinner med sarkom som er residivfrie etter metastasekirurgi. Felles for disse kvinnene var at de alle hadde stroma- eller endometriestromasarkom. To ble operert for lungemetastaser og en for metastaser i abdomen/bekken.

## 4 – Diskusjon

### 4.1 Hovedfunn

En modifisert preoperativ sarkomskår for pasienter med alle variabler registrert så ut til kunne skille sarkom og myom preoperativt, men hadde noe lav sensitivitet og ble mindre egnet når alle pasienter ble inkludert uavhengig av om alle variablene var registrert. Andre funn som skilte gruppene var alder, operasjonstidspunkt, blodprøven hemoglobin og bildeundersøkelse, samt at sarkomene levde kortere enn myomene.

### 4.2 Tolkning av funn

*Sarkomskår:* Ved forsøk på bruk av en modifisert preoperativ sarkomskår som inkluderer alder og laktatdehydrogenase ser vi en tendens til å kunne skille sarkom fra myom preoperativt for dette datasettet. Prediksjonen med beste sensitivitet og spesifisitet fant vi når alle variablene er registrert hos pasientene, noe som er for få pasienter (12/155) til å trekke en konklusjon. Når alle pasienter ble inkludert uavhengig av om alle variablene var registrert falt sensitiviteten, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi, mens spesifisiteten økte. Man har derfor ikke grunnlag for å si at et preoperativt skåringssystem for sarkom ville kunne skilt sarkom fra myom før operasjon slik det fremgår fra dette datasettet. Det trengs trolig større datasett der alle variabler er inkludert for å kunne trekke en sikrere konklusjon.

*Påvist malignitet preoperativt:* I denne studien fikk 36,4% (12/33) av kvinnene med sarkom påvist malign sykdom preoperativt, i hovedsak ved malignt vev i endometriebiopsi. Dette stemmer godt overens med 38,7% i Skorstad et al sin studie for påvist malignitet preoperativt<sup>5</sup>. Endometriebiopsi kan ut fra disse tallene virke som et godt hjelpemiddel til å påvise malignitet preoperativt, men fremstår ikke som en pålitelig metode til å utelukke malignitet.

Selv om en stor andel av kvinnene med sarkom hadde kjent kreftsykdom før operasjon er det oppsiktsvekkende at 15,2% (5/33) av sarkomene ikke ble identifisert preoperativt og ble operert med en annen operasjonsteknikk enn laparotomi med total hysterektomi som er

anbefalt ved uterus Sarkom<sup>1</sup>. Kun 1/5 av disse ville hatt en skår på  $\geq 4$ , mens 2/5 manglet blodprøver.

Dette illustrerer at en Sarkomskår ville kunne bidra som hjelpemiddel i diagnostikk av Sarkom preoperativt, men har fortsatt sine svakheter og kan ikke være eneste metode for å oppdage skille mellom gruppene. Man kan konkludere med at bedre preoperativ diagnostikk fremdeles trengs.

Alder: Av de positive funn til preoperativ diagnostikk viser alder seg som den mest statistisk signifikante variabelen. Dette stemmer godt overens med annen litteratur<sup>16</sup> og kan trolig forklares utfra alder sin rolle som risikofaktor for kreftsykdom. Den høyere alderen blant kvinner med Sarkom kan muligens forklare andre signifikante forskjeller mellom gruppene, som menopausestatus, og potensielt hemoglobinforskjellen da en ser tendens til lavere hemoglobinprøver hos eldre<sup>17</sup>. Det vil derfor trolig være lite hensiktsmessig å inkludere menopausestatus og muligens i mindre grad også hemoglobin i et skåringssystem da dette kan være konfundere.

Total overlevelse: Tross manglende direkte sammenlignbare tall i gruppene grunnet ulik aldersfordeling kan funnene tolkes som at kvinner med Sarkom lever drastisk kortere enn kvinner uten Sarkom. Tydeligst blir forskjellen hos kvinner under 60 år ved operasjon, der 1/3 av kvinnene med Sarkom døde og ingen med myom (4/12 vs 0/116), samt den vesentlig større andelen kvinner døde av Sarkom over 60 år (15/21 vs 2/6).

Noe misvisende kan det se ut som gjennomsnittlig levetid for kvinnene med myom er 14,7 år. Dette er et uttrykk for at kvinnene med myom ble sensurert ut fra overlevelseskurven og den reelle overlevelsessannsynligheten er høyere for kvinnene med myom. I virkeligheten lever 96,7% av kvinnene med myom fortsatt ved studieslutt. Forskjell i overlevelsen mellom gruppene stemmer godt overens med forventet resultat og det er tydelige forskjeller mellom gruppene i datasettet.

Laktat dehydrogenase (LD): Det var et lite antall deltagere som hadde tatt blodprøven. Likevel ser vi en tendens til at laktat dehydrogenase var høyere hos kvinner med Sarkom. Det er en for liten populasjon til å konkludere med noe, men man ser tendenser til signifikans av blodprøven. Fra Figur 5 fremgår LD som egnet til å skille mellom Sarkom og myom for dette datasettet. Det vil trolig være hensiktsmessig å benytte den i klinisk praksis som et hjelpemiddel til å skille Sarkom fra myom, sammen med andre faktorer.

Trombocytter (TRC): Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom sarkomene og myomene når det kom til trombocytter i denne studien, men det var antydning til høyere målinger hos sarkomene. Fra Figur 5 fremgår trombocytter som lite egnet til å skille mellom sarkom og myom for dette datasettet. Det ser derfor ut fra dette datagrunnlaget ikke ut til at trombocytter kan brukes i preoperativ diagnostikk av sarkom.

Leukocytter (LPK): Det var en statistisk signifikant forskjell mellom sarkomene og myomene av blodprøven leukocytter. Fra Figur 5 fremgår LPK som lite egnet til å skille mellom sarkom og myom for dette datasettet. En eventuell cutoff verdi ville utfra ROC-kurven vært  $5,35 \times 10^9/L$ , noe som fortsatt er innenfor referanseområdet for voksne personer ved St. Olavs hospital ( $4,1 - 9,8 \times 10^9/L$ ) og dermed sannsynlig mindre egnet til malignitetsdiagnostikk<sup>7</sup>. Leukocytose, eller forhøyede leukocytter, er et tegn på immunaktivitet og sees som reaktiv leukocytose mot infeksjoner, samt i autoimmune og andre inflammatoriske tilstander<sup>18</sup>. Nøytrofile granulocytter, den største andelen av hvite blodceller i LPK, har vist seg i en norsk studie som grunnlag for å skille mellom benign og malign svulst med cutoff på  $7,5 \times 10^9/L$ <sup>7</sup>. En kan drøfte inklusjon av leukocytter med differensialtelling for preoperativ diagnostikk, men det er sannsynligvis et lite spesifikt verktøy da mange tilstander kan utløse forhøyning av de hvite blodlegemene. Det ser ut fra dette datagrunnlaget ikke ut til at leukocytter kan brukes i preoperativ diagnostikk av sarkom.

Ultralydundersøkelse: Beskrivelsen av ultralydfunn så ut til å stemme relativt bra for myomene, men hele 33,3% (11/33) av sarkomene ble beskrevet som myom eller myomatøst forstørret. Det kan virke som ultralyd er et greit verktøy til å beskrive myom, men lite egnet til å skille sarkom fra myom.

Bilddiagnostikk: Resultatet av bilddiagnostikken stemte relativt godt med endelig diagnose der 85,7% av sarkomene og 73,7% av myomene ble korrekt diagnostisert. Hele 34,4% av myom (42/122) ble utredet med MR, noe som strider imot retningslinjene til legeföreningen for utredning av myoma uteri<sup>4</sup>. Legeföreningen anbefaler MR kun ved vanskelig kirurgisk casus og/eller mistanke om malignitet utfra klinikk. Denne høye forekomsten av MR-bruk kan tyde på overforbruk av MR i utredning av myom. Men samtidig kan det tyde på at dette er myomer som er vanskelige å skille fra sarkomer og at flere av pasientene ble utredet med mistanke om malignitet uten at dette nevnes spesifikt i journal. Dersom vi hadde studert



kvinner med myom som ikke er operert, men har fått annen behandling som hormonspiral eller embolisering, er det sannsynlig at disse ikke i like stor grad hadde gjort bildediagnostikk.

### 4.3 Generaliserbarhet

Grunnet få pasienter med alle variablene registrert er det vanskelig å vurdere om resultatene kan generaliseres. Funnene skåren vi lagde viste som sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV var vesentlig lavere enn Nagai et al sitt originalmateriale<sup>8</sup>. Andre preoperative funn, som påvist malignt materiale i endometriebiopsi, stemte godt med annen litteratur. Dette kan indikere at resultatene er representative for realiteten, men det er fremdeles for få pasienter til å trekke en klar slutning. Resultatene burde valideres, ved å registrere alle variablene som inngår i skåren prospektivt hos pasienter som opereres på indikasjon myom eller sarkom i uterus. Da vil en trolig få bedre grunnlag for å uttale seg om skåren fungerer til å skille sarkom og myom.

### 4.4 Styrker og svakheter

Studiens styrker er lav seleksjonsbias grunnet inklusjon av alle som ble operert med mistanke sarkom samt uselektert kronologisk inklusjon av myom. En annen styrke er at størrelsen på studiepopulasjonen ble bestemt ut fra styrkeberegning.

Studiens svakheter er, tross styrkeberegnet, at for få sarkom ble identifisert og for få samtykker fra kvinner med myom ble mottatt. I tillegg er det en retrospektiv studie der mange av deltagerne hadde manglende variabler i journal, spesielt blodprøven laktat dehydrogenase. Det er også forskjell mellom sarkomene og myomene i når de ble operert, som potensielt kan ha innvirkning på resultatet.

### 4.5 Annen preoperativ diagnostikk i litteraturen

Foreløpig finnes det ingen god biomarkør til preoperativ diagnostikk av uterussarkom. I Glorie et al sin review-artikkel *Circulating Biomarkers in Uterine Sarcoma* oppsummeres forskningsbasert kunnskap om serum- og plasmaproteiners rolle i preoperativ diagnostikk<sup>19</sup>. Immunrelaterte biomarkører vil trolig bli mer sentrale i takt med ny kunnskap og bedre analysemetoder. Eksempelvis har immunrelaterte biomarkører som *Vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *basic fibroblast growth factor (bFGF)*, *interleukins (IL)* og *tumor growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )* vist seg å ha signifikant forskjell fra kontrollgruppene. Av andre tumormarkører har *cancer antigen 125 (CA 125)*, *neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)*

*lactate dehydrogenase (LDH)* og *growth differentiation factor 15 (GDF-15)* vist å kunne peke ut sarkom preoperativt. Foreløpig er det *CA 125* som har størst klinisk bruk, men er omdiskutert grunnet dens lave spesifisitet.

Ingen av biomarkørene hadde nok nytteverdi i diagnostikk alene og ble anbefalt å brukes som supplement til annen utredning.

## **5 – Konklusjon**

Målet for studien var å undersøke om man ved sarkomskår kunne skilt sarkom fra myom preoperativt, samt se etter andre faktorer som skiller gruppene. Vi utviklet en modifisert sarkomskår som så ut til å klare å skille noe mellom gruppene preoperativt. Grunnet manglende variabler hos mange pasienter kan man ikke trekke en klar konklusjon.

Tendensene man så var at for pasientene med alle variabler registrert virket skåren til å ha relativt lav sensitivitet, men høy spesifisitet, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi. Når man inkluderte alle pasienter uavhengig om de hadde alle variabler registrert eller ikke, fungerte skåren vesentlig dårligere.

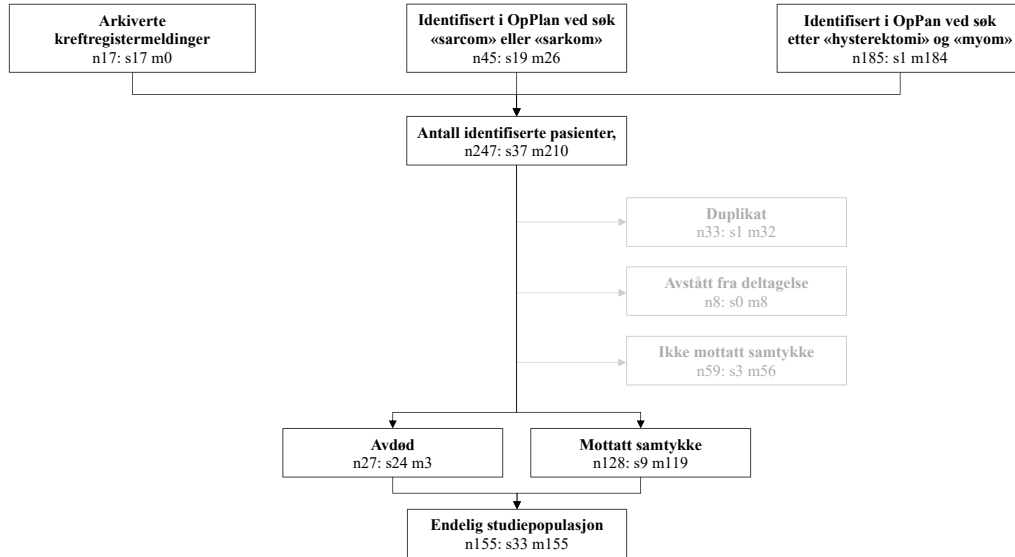
Laktat dehydrogenase fremstår fra disse dataene som en mulig måte å skille sarkom fra myom preoperativt, men grunnet få pasienter med blodprøven kan en sikker slutning ikke trekkes.

Alder og bildediagnostikk så også ut til å skille bra mellom sarkom og myom.

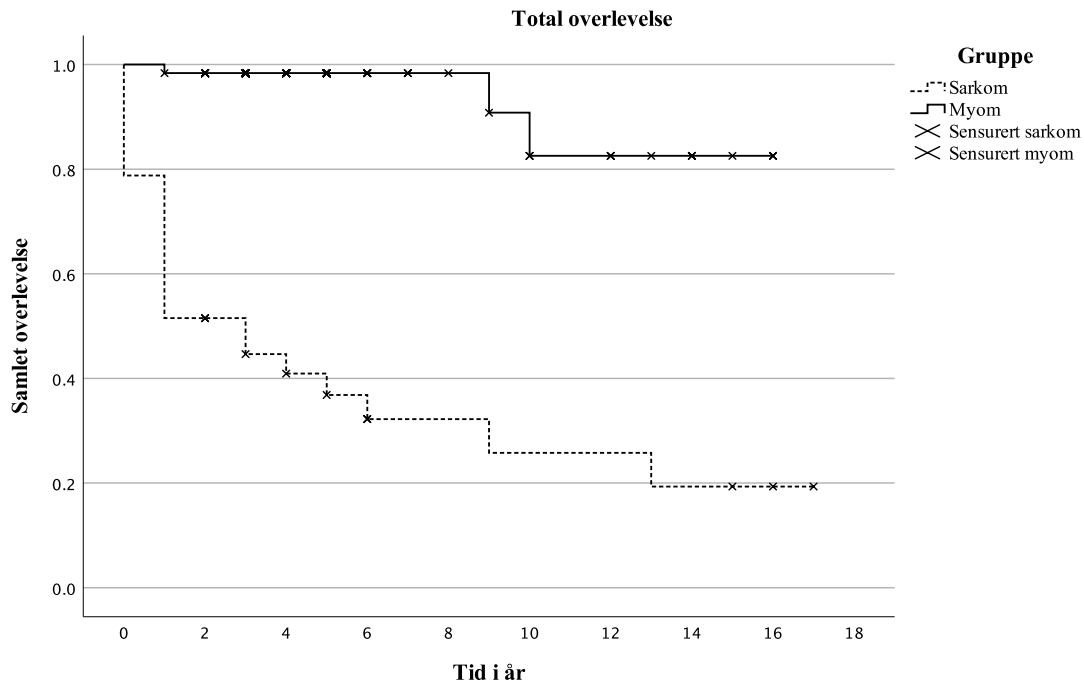
Det trengs større datagrunnlag for å konkludere endelig.

## Vedlegg:

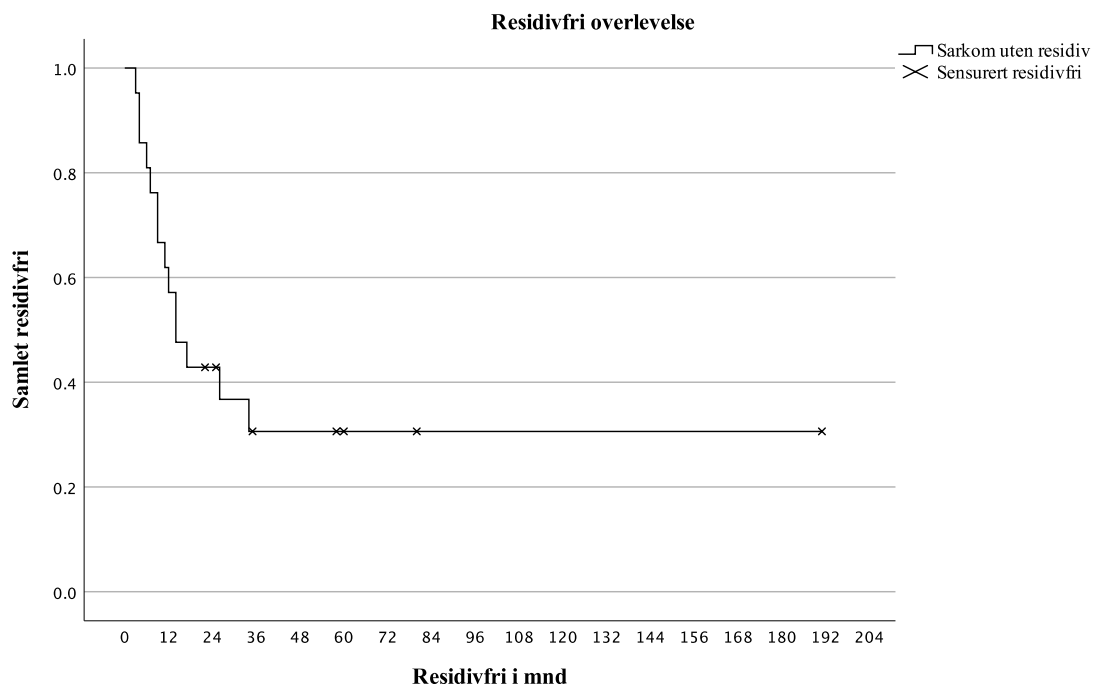
**Figur 1:** Flytdiagram for identifisering og inkludering av pasienter til studien.  
n – antall, s – sarkom, m – myom



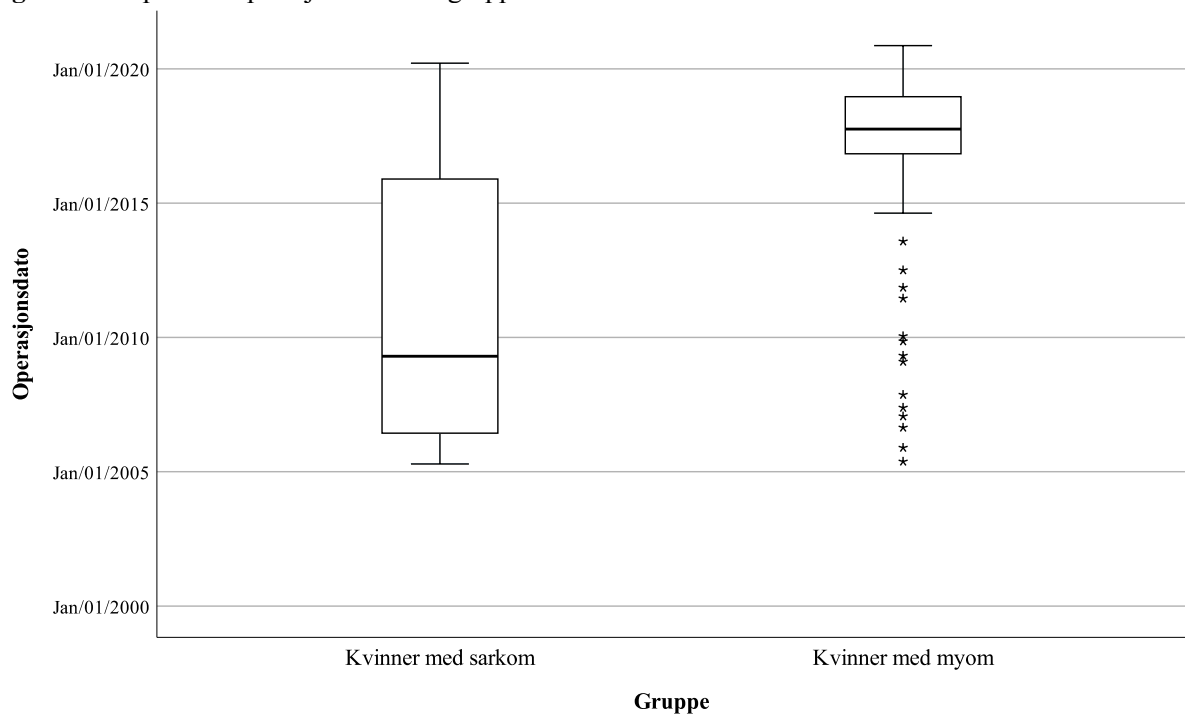
**Figur 2:** Kaplan-Meier kurve for overlevelsessansynligheten til sarkom og myom



**Figur 3:** Kaplan-Meier kurve for residivfri overlevelsessannsynlighet for sarkom uten gjenværende malignitet etter operasjon

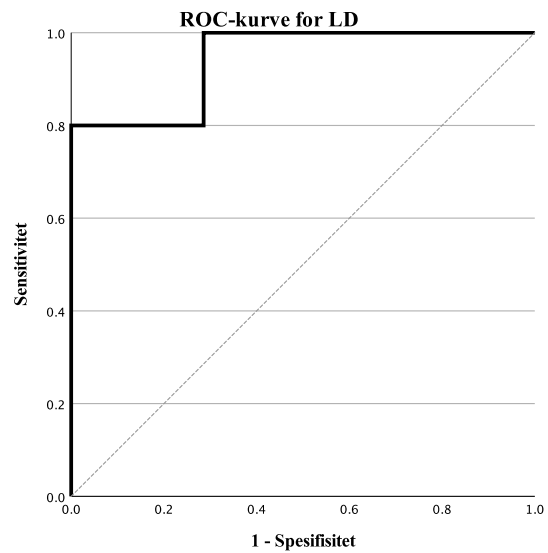
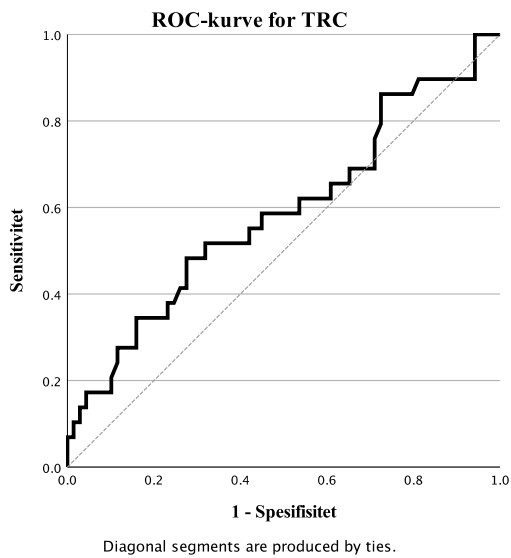
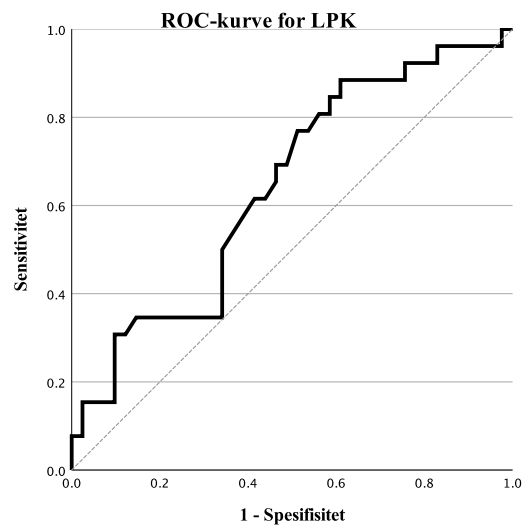
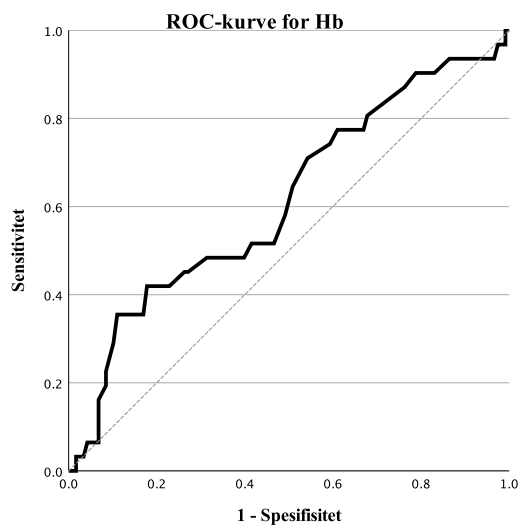


**Figur 4:** Box plot for operasjonsdato for gruppene.



\* ekstremobservasjon, n=14

**Figur 5:** ROC-kurver for blodprøvene hemoglobin (AUC 0,613), leukocytter (AUC 0,643), trombocytter (AUC 0,587) og laktatdehydrogenase (AUC 0,943).



**Tabell 1: Karakteristika I**

Numerisk karakteristikk	Totalt, n155		Myom, n122		Sarkom, n33		p-verdi
	Verdi	SD	Verdi	SD	Verdi	SD	
Alder, snitt	51,9	(10,7)	48,9	(7,3)	63,3	(13,4)	<0,001* t-test
Paritet, snitt	1,95	(1,21)	1,84	(1,11)	2,33	(1,47)	0,083 t-test
Menopausealder, snitt	49,6	(3,7)	50	(4,5)	49,4	(3,1)	0,605 t-test
Ikke-numerisk karakteristikk	Antall	% i gruppe	Antall	% i gruppe	Antall	% i gruppe	p-verdi
Postmenopausal, antall	37	(23,9%)	17	(13,9%)	20	(60,6%)	<0,001* $\chi^2$ -test
HRT, antall	10	(6,5%)	6	(4,9%)	4	(12,1%)	0,392 $\chi^2$ -test
Histologisk malignitet påvist preoperativt	12	(9,8%)			12	(36,4%)	
Utredning og behandling	Antall	% i gruppe	Antall	% i gruppe	Antall	% i gruppe	p-verdi
Endometriebiopsi, kategori							
Benign	49	(31,6%)	47	(38,5%)	2	(6,1%)	<0,001* $\chi^2$ -test
Malign	12	(7,7%)	0		12	(36,4%)	
Ikke representativt	13	(8,4%)	10	(8,2%)	3	(9,1%)	
Mangler/ikke tatt	81	(52,3%)	65	(53,3%)	16	(48,5%)	
Ultralydfunn, beskrivelse							
Myom/forstørret	111	(76,1%)	100	(82%)	11	(33,3%)	<0,001* $\chi^2$ -test
Masse/tumor	16	(9,7%)	5	(4,1%)	10	(30,3%)	
Patologisk/sykdom	5	(3,2%)	0		5	(15,2%)	
Mangler/ikke beskrevet	24	(15,5%)	17	(13,9%)	7	(22,2%)	
Bilddiagnostikk, type							
CT	34	(21,9%)	15	(12,3%)	19	(57,6%)	<0,001* $\chi^2$ -test
MR	51	(32,9%)	42	(34,4%)	9	(27,3%)	
Mangler/ikke tatt	70	(45,2%)	65	(53,3%)	5	(15,2%)	
Samlet bilddiagnostisk beskrivelse							
Myom/benign	46	(54,1%)	42	(73,7%)	4	(14,3%)	<0,001* $\chi^2$ -test
Malignitet kan ikke utelukkes	19	(22,4%)	14	(24,6%)	5	(17,9%)	
Malignitet/metastase	20	(23,5%)	1	(1,8%)	19	(67,9%)	
Operasjonstype og tilgang							
Total hysterektomi							
Laparotomi	116	(74,8%)	90	(73,8%)	26	(78,8%)	<0,001* $\chi^2$ -test
Laparoskopi	3	(1,9%)	3	(2,5%)	0		
Robotassistert laparoskopi	18	(11,6%)	18	(14,8%)	0		
Vaginal	10	(6,5%)	10	(8,2%)	0		
Partiell hysterektomi							
Uterusamputasjon	4	(2,6%)	1	(0,8%)	3	(9,1%)	
Annet kirurgisk inngrep	4	(2,6%)	0		4	(12,1%)	

\*Signifikante funn.

**Forkortelser:** SD – standardavvik; HRT – hormone replacement therapy,

**Tabell 2: Karakteristika II**

	Totalt, n155		Myom, n122		Sarkom, n33		p-verdi
	Verdi	SD	Verdi	SD	Verdi	SD	
<b>Blodprøver</b>							
Hemoglobin, snitt (antall)	13,1 (149)	1,5	13,2 (118)	1,4	12,6 (31)	1,7	<b>0,049*</b> <b>t-test</b>
Trombocytter, snitt (antall)	294 (98)	117	278 (69)	94	332 (29)	156	0,090 t-test
Leukocytter, snitt (antall)	7,2 (67)	2,6	6,7 (41)	2,3	8,0 (26)	2,0	<b>0,043*</b> <b>t-test</b>
Laktatdehydrogenase, snitt (antall)	233 (12)	82	184 (7)	50	302 (5)	67	<b>0,010*</b> <b>mwu-t</b>
<b>Etter operasjon</b>	Verdi		Verdi		Verdi		p-verdi
Tid siden operasjon i måneder, snitt (SD)	78,1	(52,6)	63,5	(38,2)	132,3	(62,8)	<b>&lt;0,001*</b> <b>t-test</b>
Levende kvinner den 15.05.22, antall (% i gruppe)	128	(82,6%)	118	(96,7%)	10	(30,3%)	<b>&lt;0,001*</b> <b>t-test</b>
Histologisk diagnose i kategori, antall (% i gruppe)							
Leiomyosarkom	17	(11%)			17	(51,5%)	
Stroma- og endometriestromasarkom	10	(6,5%)			10	(30,3%)	
Lavt- og udifferensiert sarkom	5	(3,2%)			5	(15,2%)	
Rhabdomyosarkom	1	(0,6%)			1	(3,0%)	
Leiomyom	122	(78,7%)	122	(100%)			
FIGO-stadium for sarkom ved operasjon, kategori (% i gruppe)							
Stadium I					17	(51,5%)	
Stadium II					1	(3%)	
Stadium III					2	(6,1%)	
Stadium IV					10	(30,3%)	
Stadium mangler					3	(9,1%)	
Totalt overlevelsesestimat i år, snitt [95% CI]	12,9	[11,4 – 14,4]	14,7	[13,4 – 16,1]	5,8	[3,4 – 8,2]	
For stadium I					6,9	[3,8 – 10,0]	
For stadium II					1,0	[1,0 – 1,0]	
For stadium III					1,0	[1,0 – 1,0]	
For stadium IV					4,2	[0,1 – 8,3]	
For stadium mangler					6,0	[0,0 – 12,8]	
Dødsfall første 5 år etter operasjon, antall døde/totalt (i %)							
[tapt grunnet followup/totalt]							
<50 år ved operasjon			0/72	[45/72]	1/5	[1/5]	
50 – 59 år ved operasjon			0/44	[23/44]	3/7	[1/7]	
≥60 år ved operasjon			2/6	[3/6]	15/21	[2/21]	
			(33,3%)		(71,4%)		
Tid til residiv i måneder, snitt (n residiv/u/restmalign.) [95% CI]					67,4	[30,5 – 105,5]	
For stadium I					70,1	[28,5 – 111,7]	
For stadium II					9	[9 – 9]	
For stadium III					(1/1)		
For stadium mangler					4	[4 – 4]	
					(1/1)		
					32	[0 – 70,8]	
					(1/2)		

\*Signifikant funn

**Forkortelser:** SD – standardavvik; MWU-T – Mann-Whitney U test; FIGO - Den internasjonale føderasjonen for gynekologi og obstetrikk; u/restmalign. – uten restmalignitet;

**Tabell 3:** Positive funn til preoperativ diagnostikk

Positive funn for preoperativ diagnostikk	Totalt (155)	Myom (122)	Sarkom (33)	p-verdi (s vs m)	Sens (i %)	Spes (i %)	PPV (i %)	NPV (i %)
Alder ≥ 49 år, pos/antall	88/155	60/122	28/33	<0,001*	84,8%	50,8%	31,8%	92,5%
Laktatdehydrogenase ≥ 279 U/L, pos/antall	3/12	0/7	3/5	0,018*	60%	100%	100%	77,8%

\*Signifikant funn

**Forkortelser:** s – sarkom; m – myom; sens. – sensitivitet; spes. – spesifisitet; PPV – positiv prediktiv verdi; NPV – negativ prediktiv verdi; pos – positiv;

**Tabell 4:** Modifisert sarkomskår basert på Nagai et al<sup>8</sup> og funn i Tabell I og II

	0 poeng	2 poeng	4 poeng
Alder ≥ 49 år	<49	≥49	
Laktatdehydrogenase ≥ 279 U/L	<279		≥279
Cutoff skår	≥ 4		

**Tabell 5:** Utfall av modifisert sarkomskår for deltagere med alle variabler registrert

Skårverdi	0	2	4	6	Total	p-verdi (s vs m)	Skår ≥ 4	Sens (i %)	Spes (i %)	PPV (i %)	NPV (i %)
Sarkom, n	0	2	0	3	5	0,029*	3/5				
Myom, n	4	3	0	0	7	χ <sup>2</sup> -test	0/7	60%	100%	100%	77,8%
Total, n	4	5	0	3	12		3/12				

\*Signifikant funn

**Forkortelser:** s – sarkom; m – myom; sens. – sensitivitet; spes. – spesifisitet; PPV – positiv prediktiv verdi; NPV – negativ prediktiv verdi; pos – positiv;

**Tabell 6:** Utfall av modifisert sarkomskår for alle deltagere, uavhengig av manglende variabler

Skårverdi	0	2	4	6	Total	p-verdi (s vs m)	Skår ≥ 4	Sens (i %)	Spes (i %)	PPV (i %)	NPV (i %)
Sarkom, n	5	25	0	3	33	<0,001*	3/33				
Myom, n	62	60	0	0	122	χ <sup>2</sup> -test	0/33	9,1%	100%	100%	80,3%
Total, n	67	85	0	3	155		3/155				

\*Signifikant funn

**Forkortelser:** s – sarkom; m – myom; sens. – sensitivitet; spes. – spesifisitet; PPV – positiv prediktiv verdi; NPV – negativ prediktiv verdi; pos – positiv;



### Referanser:

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. Contract No.: IS-2697.
2. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*. 2009;54(3):355-64.
3. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):100-7.
4. Andreassen S, Hald K, Engelsen IB, Istre P, Ramberg L. Muskelknuter i livmor. Norsk gynekologisk forening Veileder i gynekologi. 2021.
5. Skorstad M, Kent A, Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(11):1228-34.
6. Hinchcliff EM, Esselen KM, Watkins JC, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG, et al. The Role of Endometrial Biopsy in the Preoperative Detection of Uterine Leiomyosarcoma. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(4):567-72.
7. Lawlor H, Ward A, Maclean A, Lane S, Adishesh M, Taylor S, et al. Developing a Preoperative Algorithm for the Diagnosis of Uterine Leiomyosarcoma. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10).
8. Nagai T, Takai Y, Akahori T, Ishida H, Hanaoka T, Uotani T, et al. Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. *Springerplus*. 2015;4:520.
9. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;92(1):211-4.
10. Maraz A, Furak J, Varga Z, Kahan Z, Tizslavicz L, Hideghety K. Thrombocytosis has a negative prognostic value in lung cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(4):1725-9.
11. Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, Sunami E, Watanabe T. Thrombocytosis before preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and shorter local recurrence-free survival in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(4):527-35.
12. Nie D, Yang E, Li Z. Pretreatment thrombocytosis predict poor prognosis in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):73.
13. Nagai T, Takai Y, Akahori T, Ishida H, Hanaoka T, Uotani T, et al. Novel uterine sarcoma preoperative diagnosis score predicts the need for surgery in patients presenting with a uterine mass. *Springerplus*. 2014;3:678.
14. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;104(3):177-8.
15. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1315-6.
16. Smith J, Zawaideh JP, Sahin H, Freeman S, Bolton H, Addley HC. Differentiating uterine sarcoma from leiomyoma: BET(1)T(2)ER Check! *Br J Radiol*. 2021;94(1125):20201332.
17. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol*. 2014;89(1):88-96.
18. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):1004-11.
19. Glorie N, Baert T, Van Den Bosch T, Coosemans A. Circulating Protein Biomarkers to Differentiate Uterine Sarcomas from Leiomyomas. *Anticancer Res*. 2019;39(8):3981-9.

