

Novos conceitos e revisão atualizada sobre sarcomas uterinos

New concepts and update review of uterine sarcomas

Eduardo Schunemann Jr¹
Maíra Teixeira Dória²
Renato Teixeira Souza²
Cleverton Cesar Spautz⁴

Palavras-chave

Neoplasias do endométrio
Sarcoma do estroma endometrial
Quimioterapia
Neoplasias uterinas

Keywords

Endometrial neoplasms
Sarcoma, endometrial stromal
Drug therapy
Uterine neoplasms

Resumo

Realizou-se uma revisão sistemática das publicações dos últimos dez anos sobre os sarcomas uterinos. Este artigo traz novos conceitos, como a mudança do carcinosarcoma para carcinoma metaplásico. Evidencia-se a necessidade de individualizar o tratamento dos sarcomas, pois existem muitas diferenças de comportamento clínico, padrão metastático e prognóstico entre os diferentes tipos histológicos. Também foram enfocadas as controvérsias existentes quanto a extensão cirúrgica, a necessidade de ooforectomia e de esvaziamento ganglionar e o papel da adjuvância.

Abstract

It was performed a systematic review of publications for the past 10 years about uterine sarcomas. This article introduces new concepts, such as the change of carcinosarcoma to metaplastic carcinoma. This study highlights the need to individualize the treatment of uterine sarcomas, as there are many differences in clinical behavior, prognosis and metastatic pattern between the different histological types. Controversies have also been focused on the surgical extension, the need for lymph node dissection and oophorectomy and the role of adjuvant therapy.

Estudo realizado na Maternidade do Hospital de Clínicas de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

¹Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

²Médico Residente em Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

³Professor Auxiliar do Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo Schunemann Jr – Maternidade do Hospital de Clínicas da UFPR – Rua General Carneiro, 181 – Centro – CEP: 80060-150 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: eduschun@hotmail.com

Introdução

Os sarcomas são neoplasias pouco frequentes e representam 3 a 7% dos tumores malignos do corpo uterino^{1,2} (A, B). Os mais frequentes são o leiomiossarcoma e o tumor Mülleriano misto maligno (TMMM), com uma incidência de aproximadamente 40% cada um. A seguir, tem-se o sarcoma do estroma endometrial, com uma incidência ao redor de 10 a 15%, e os sarcomas indiferenciados entre 5 e 10%¹ (A). O TMMM, também conhecido como carcinosarcoma, é considerado atualmente um carcinoma metaplásico e não mais um sarcoma^{2,3} (B). Portanto, com essa nova classificação, o sarcoma uterino mais comum é o leiomiossarcoma. Embora os sarcomas uterinos tenham em geral um comportamento agressivo, a sua baixa incidência e diversidade quanto ao comportamento clínico e histologia contribuem para que não haja um consenso sobre o seu tratamento. Existem muitos debates sobre o tipo e extensão da cirurgia a ser realizada, se a salpingooforectomia é necessária e sobre o valor ou não do esvaziamento ganglionar. Há também controvérsias quanto ao tratamento adjuvante, sendo a radio e a quimioterapia as principais armas. Cada tipo específico de sarcoma necessita de um tratamento individualizado de acordo com seu comportamento clínico e histologia, não sendo adequada uma conduta única para todos os tipos. São essas questões que iremos analisar, fazendo uma revisão atualizada sobre o assunto.

Método

Foi realizada uma revisão sistemática sobre o assunto na *Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* (MEDLINE) e no *Public Medline* (PubMed), com foco especial nas publicações dos últimos dez anos (2003–2012). Foram encontrados 973 trabalhos associados às expressões: *sarcoma uterine review* e *clinical management of uterine sarcomas*. Foram selecionados os artigos de metanálise, grandes revisões e trabalhos com maior número de pacientes.

Mudança de carcinosarcoma para carcinoma metaplásico

Existem três teorias para a origem do carcinosarcoma. Segundo a teoria monoclonal, o carcinosarcoma originar-se-ia de uma única célula-tronco, mas com potencial para formar qualquer epitélio. Outra hipótese cita a origem biclonal (epitelial e mesenquimal), sendo esta a teoria menos aceita. A terceira, e mais aceita, é a teoria monoclonal (epitelial) com áreas de metaplasia sarcomatosa⁴ (B). Atualmente, o carcinosarcoma tem sido considerado como carcinoma meta-

plásico, isto é um carcinoma de endométrio tipo II com áreas de metaplasia sarcomatosa^{1,5} (A, B). Alguns dados relevantes dão suporte a essa mudança:

- A) Do ponto de vista clínico, é mais comum após a menopausa e mais frequente em nulíparas e obesas, semelhante ao que ocorre no câncer de endométrio² (B);
- B) Quanto à disseminação e metástases existe um comprometimento ganglionar importante entre 14 a 38%^{2,6} (B, A) e disseminação peritoneal semelhante ao câncer de endométrio, sendo, portanto, diferente dos leiomiossarcomas, nos quais o comprometimento ganglionar é mais raro (3 a 9%)⁷ (B) e as metástases que predominam são as hematogênicas² (B);
- C) Aumento do antígeno carcinogênico 125 (CA 125), como ocorre mais frequentemente no câncer de endométrio tipo II;
- D) Os componentes sarcomatosos demonstram positividade para anticitoqueratina na imuno-histoquímica, sugerindo origem epitelial¹ (A);
- E) Parecem responder melhor à quimioterapia do que os sarcomas⁸ (B).

Portanto, hoje é praticamente consenso que o carcinosarcoma é um carcinoma de endométrio tipo II e o seu tratamento deve ser conduzido como tal.

Etiologia dos sarcomas

- A) Radioterapia: é considerado um fator etiológico dos sarcomas. Em torno de 1/3 dos casos de sarcoma uterino, a paciente tem história de radioterapia prévia⁹ (B);
- B) Degeração sarcomatosa: é aceito que os leiomiomas podem sofrer degeneração sarcomatosa entre 0,1 e 0,8%;
- C) Estimulação estrogênica e progestagênica: está relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de sarcomas¹⁰ (B);
- D) Tamoxifeno: relacionado com câncer de endométrio e sarcomas uterinos. Com relação ao tamoxifeno está descrito aparecimento de adenossarcoma, geralmente ocorrendo nos primeiros oito anos de uso¹¹ (C).

Diagnóstico dos sarcomas

Os sarcomas, em geral, são tumores agressivos, recidivantes e preferencialmente dão metástases via hematogênica, sendo a mais comum para os pulmões. Muitas vezes é difícil diferenciar um útero miomatoso de um sarcoma. Devemos suspeitar clinicamente de sarcoma uterino quando o útero apresentar crescimento muito rápido, sangramento, dor por compressão ou invasão a estruturas adjacentes e principalmente quando esses três itens anteriores ocorrerem em uma paciente na pós-menopausa.

Anatomia patológica dos sarcomas

Histologicamente, segundo Sleijfer et al.¹² (B), existem três grupos de sarcomas:

- A) Derivados das células pequenas redondas azuis (*small blue round cells*) que são os sarcomas de Ewing e o rhabdomyosarcoma embrionário (sarcoma botrioide). São raros no trato genital e têm como característica boa resposta à quimioterapia;
- B) Tumores do estroma gastrointestinal (GIST) que são muito raros no trato genital feminino e respondem bem a um anticorpo monoclonal chamado imatinibe;
- C) Não GIST que são os leiomiossarcomas, os sarcomas do estroma endometrial e os sarcomas indiferenciados. Estes são os que com maior frequência acometem o trato genital feminino.

Segundo D'Angelo et al.¹ (A), existem alguns marcadores que são mais específicos para alguns tipos de sarcomas. Com o uso da imuno-histoquímica o marcador h Caldesmon é praticamente específico do leiomiossarcoma. O CD 10 sugere fortemente o sarcoma do estroma endometrial e o p53 é sugestivo de carcinoma metaplásico de endométrio.

O grau de malignidade dos sarcomas é baseado em quatro critérios¹³ (B). 1º) O índice mitótico (número de mitoses por dez campos de grande aumento): acima de dez é considerado maligno e abaixo de cinco benigno. Quanto maior o índice de mitoses, mais agressivo é o tumor. 2º) O grau de celularidade: quanto maior, mais agressivo. 3º) Necrose: quanto mais necrose com padrão coagulativo, mais agressivo. 4º) Grau de atipia nuclear: quanto maior o grau de atipia nuclear, maior a agressividade do tumor.

Stromal tumor of undetermined malignant potential (STUMP) são tumores estromais de potencial maligno incerto e prognóstico bastante favorável. O diagnóstico é estabelecido após cirurgia uterina por provável patologia benigna. Quando o resultado do exame anatomopatológico for STUMP, é recomendado apenas seguimento. O acompanhamento de pacientes com essa patologia mostrou recidiva e 7% em 5 anos, sendo que na metade dos casos o diagnóstico permaneceu como STUMP¹² (B).

Estadiamento dos sarcomas

Em 2009, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) apresentou novo estadiamento para os tumores ginecológicos. O novo estadiamento leva em conta os diferentes tamanhos e comportamentos dos sarcomas. Três novas classificações foram estabelecidas, sendo uma para leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial, outra para os adenossarcomas e a terceira para os carcinossarcomas, que devem ser estadiados como carcinomas de endométrio¹⁴ (A).

Leiomiossarcoma

Após a mudança do TMMM para carcinoma metaplásico, o leiomiossarcoma é o sarcoma uterino mais comum. Ocorre mais frequentemente dos 45 aos 55 anos, são agressivos e, mesmo em estágio I, a sobrevida global não ultrapassa 50 a 60%. A recidiva local é comum e as metástases hematogênicas também são frequentes, sendo o pulmão o órgão mais afetado. Metástases ganglionares não são comuns. Tem sido descrita uma alteração genética da desidratase fumarato que aumenta a incidência de leiomiomas e leiomiossarcomas¹⁵ (B).

Sarcoma do estroma endometrial

Denominado anteriormente de Sarcoma do estroma endometrial (SEE) de baixo grau ou miose estromal endolinfática. Tem crescimento lento e indolente e 60 a 87% são positivos para receptor de estrogênio e de progesterona. Parece sofrer influência do estrogênio, que teoricamente estimularia seu crescimento de maneira semelhante ao que acontece no carcinoma de endométrio tipo I. É o único sarcoma uterino que responde bem ao tratamento hormonal¹⁶ (B). A faixa etária mais acometida varia entre 40 e 55 anos e 76% ocorrem na fase reprodutiva. As recidivas acometem 18 a 45% das pacientes e ocorrem tardiamente, cerca de 4 anos após o diagnóstico. O prognóstico é bom. Em estágio I a sobrevida global é de 98 e 89%, em 5 e em 10 anos, respectivamente¹⁷ (B). Do ponto de vista da anatomia patológica apresentam atipia moderada, raramente necrose e o índice mitótico na maior parte dos casos varia de cinco a dez, caracterizando, portanto, tumores menos agressivos¹ (A).

Sarcoma indiferenciado

Atualmente é a denominação do SEE de alto grau. É um tumor agressivo, com pleomorfismo nuclear acentuado e alto índice mitótico. Não expressa receptor hormonal¹ (A). O prognóstico é ruim tendo alto índice de recidiva local e de metástases. A maioria das pacientes vai a óbito em dois anos¹⁸ (B).

Adenossarcoma

É um tumor mülleriano misto em que a parte epitelial é benigna e a parte mesenquimal é maligna. Pode ocorrer em qualquer idade, desde jovens até pacientes na pós-menopausa, mas é mais frequente nas pacientes mais idosas. Raramente compromete o ovário, tecido pélvico e serosa uterina. Pelo crescimento exuberante não é infrequente que ocorra extrusão do tumor pelo orifício cervical (sarcoma parido)¹ (A). O prognóstico é relativamente bom e a estimativa de recidiva vaginal ou pélvica está entre 25 a 30% em 5 anos. Essas recidivas estão diretamente ligadas à invasão endometrial e à extensão tumoral¹⁹ (B).

Sarcoma botrioides

É na realidade um rhabdomiossarcoma embrionário. É raro, ocorre mais em crianças e geralmente compromete vagina, colo de útero e vulva. Responde bem à radio e quimioterapia. A cirurgia tem papel secundário nesse tipo de sarcoma²⁰ (A).

Exames complementares

A história, o exame físico geral, o exame ginecológico e o toque retal são muito importantes na fundamentação diagnóstica e na determinação do estágio. Para avaliação complementar local, utiliza-se a ecografia e a ressonância nuclear magnética. Para a avaliação sistêmica o raio-X (RX) de tórax, a ecografia de abdome e pelve e a tomografia computadorizada de tórax e abdome. Um trabalho recente de Nugent et al.²¹ (B) mostra que em pacientes com bom estado geral o RX de tórax e ecografias pélvica e abdominal são suficientes para diagnóstico e tratamento. Exames mais sofisticados identificaram mais doença sistêmica, mas a conduta só mudou em 4% dos casos, porque o tratamento se baseia na redução do tumor e dos sintomas que ele causa. O eventual diagnóstico de lesões pulmonares menores em pacientes com bom estado geral não muda a conduta. Obviamente, em casos de comprometimento do estado geral ou de recidivas, a investigação sistêmica mais minuciosa é importante para definir a conduta, inclusive com uso de tomografia por emissão de pósitrons (PET CT) se necessário.

Tratamento dos sarcomas

O tratamento principal e inicial dos sarcomas ginecológicos é a cirurgia, sendo a única exceção o tratamento do rhabdomiossarcoma embrionário vulvovaginal. Mas, ainda existem muitas controvérsias quanto a qual seria cirurgia mais adequada, a sua extensão, a necessidade de esvaziamento ganglionar, a conservação dos ovários em pacientes jovens e a complementação (adjuvância) com radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia. O tratamento pode variar de acordo com o tipo específico de sarcoma, com o estadiamento e com a idade da paciente²² (B).

A) Tratamento do leiomiossarcoma: a histerectomia continua sendo o padrão-ouro para o seu tratamento. Para doenças localmente avançadas ou pacientes na pós-menopausa associa-se a salpingooforectomia bilateral. Em doenças localizadas e em pacientes mais jovens, pode-se conservar os ovários. A maior parte dos estudos realizados não demonstra influência na sobrevida com a retirada dos ovários^{22,23} (B, A). Os gânglios no leiomiossarcomas estão comprometidos em 3 a 9% dos casos. Portanto, não há necessidade de esvaziamento

ganglionar de rotina, pois além do leiomiossarcoma (LMS) ter baixa incidência de comprometimento ganglionar, a linfadenectomia não aumenta a sobrevida livre de doença^{7,22} (B). Sabe-se que o prognóstico depende das metástases, as quais são fundamentalmente hematogênicas. Em doenças mais avançadas, quando possível, devemos fazer o *debulking* adequado (retirar toda doença macroscópica). A ressecção de metástases deve ser aconselhada quando existe um intervalo livre de doença maior que um ano e metástases únicas ou ressecáveis em um número limitado de sítios^{12,24} (B, A). Como a disseminação na maioria das vezes é hematogênica, a radioterapia adjuvante não parece trazer benefício e não deve ser realizada quando houve retirada cirúrgica completa do tumor^{2,25,26} (B). Entretanto, deve ser considerada nos casos de doença residual após cirurgia. De princípio, o LMS não é muito sensível à quimioterapia. Os mais indiferenciados (G3) podem apresentar respostas um pouco melhores. O esquema que tem mostrado as respostas mais promissoras é a associação de gencitabine com docetaxel com respostas variando de 27 a 53%²⁷ (B). Esse esquema tem sido usado como primeira ou segunda linha no tratamento adjuvante dos estádios avançados de LMS²⁸ (B). Hensley et al.²⁸ mostraram que esse esquema quimioterápico pode ter também um papel no controle de recidiva nos casos em que toda a doença foi ressecada cirurgicamente. Nesse estudo, 59% das pacientes com estágio I-II submetidas à quimioterapia adjuvante ficaram livres de doença por 2 anos;

B) Tratamento do sarcoma do estroma endometrial: a cirurgia indicada é a histerectomia total mais a salpingooforectomia bilateral, pois esses tumores são estrogênio dependentes, semelhantes ao câncer de endométrio tipo I e, além disso, as metástases em ovários são mais frequentes. A citorredução e as ressecções de metástases têm bastante valor nesse tipo de tumor, pois são indolentes e com tendência a recidivas tardias¹⁷ (B). Em uma análise multivariada do SEE, Bodner et al.²⁹ (B) demonstraram que o aumento da recidiva era maior quando havia invasão endometrial e quando se conservava os ovários. Os gânglios estão comprometidos de 33 a 45%, mas o papel da linfadenectomia é bastante controverso, provavelmente pelo bom prognóstico do tumor³⁰⁻³² (B). A adjuvância com progestágeno (acetato de medroxiprogesterona ou acetato de megestrol) parece trazer benefícios²⁹⁻³³ (B);

C) Carcinoma indiferenciado: atualmente é a nova terminologia aplicada ao sarcoma do estroma endometrial de alto grau. A cirurgia é a principal opção terapêutica. O papel da linfadenectomia ainda não está esclarecido³¹ (B). O prognóstico

- é muito ruim e a maioria das pacientes não sobrevive dois anos¹⁶ (B). O tratamento indicado é cirurgia com ou sem adição de radioterapia e quimioterapia¹ (A);
- D) Adenossarcoma: é um tumor de baixo potencial de malignidade, com metástases à distância em apenas 5% dos casos. Tem tendência a recidiva local em torno de 20%. O tratamento *standard* consiste em histerectomia com salpingooforectomia bilateral¹⁶ (B). A radioterapia reduz a recidiva em 53%²⁶ (B).
- C) O principal tratamento dos sarcomas é a cirurgia, sendo a única exceção o sarcoma botrioide, que responde bem à quimio e radioterapia. Não há um consenso quanto à extensão da cirurgia e a mesma pode variar de acordo com o tipo histológico. No LMS, o esvaziamento ganglionar e a retirada dos anexos não parecem influenciar a sobrevida. No sarcoma do estroma endometrial, a retirada dos ovários parece trazer benefício pelo fato do mesmo ser dependente hormonal. O importante é que o tratamento deve ser individualizado não só de acordo com o tipo histológico, mas também com a extensão da doença e a idade da paciente;
- D) A radioterapia aparentemente apenas diminui a recidiva local, mas não aumenta a sobrevida;
- E) Em geral, são pouco responsivos à quimioterapia, a não ser os mais indiferenciados;
- F) O sarcoma do estroma endometrial tem boa resposta com tratamento hormonal.

Conclusões

- A) Sarcomas uterinos são raros, variando sua incidência de 1 a 7% dos tumores malignos do útero. Em geral são tumores agressivos com prognóstico reservado. O tratamento deve ser individualizado;
- B) O carcinosarcoma hoje deve ser considerado como carcinoma de endométrio tipo II metaplásico e deve ser tratado como tal;

Leituras suplementares

- D'Ángelo E, Prat J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol Oncol.* 2010;116(1):131-9.
- Reed NS. The management of uterine sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20(6):470-8.
- Korander KR, Butzow R, Koivisto AM, Keminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcomas: Experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecol Oncol.* 2008;111(1):74-81.
- El-Nashar SA, Mariani A. Uterine carcinosarcoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(2):292-304.
- Gonzales BJ, Terstriep SA, Cliby WA, Brown-Jones M, Kaur JS, Podratz KC, et al. The impact of multimodal therapy on survival for uterine carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):419-23.
- Vorgias G, Fostiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerians tumours): A critical literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(6):659-64.
- Ayham A, Aksan G, Gultekim M, Esin S, Himmetoglu C, Dursun P, et al. Prognosticators and the role of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(1):79-85.
- Gadduci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;65(2):129-42.
- Brooks SE, Zham M, Cote T, Basquet CR. Surveillance and epidemiology and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcomas 1989-1999. *Gynecol Oncol.* 2004;93(1):256-60.
- Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, Ylikorkala O. Use of estradiol – progestin therapy associated with increased risk for uterine carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):250-3.
- Arenas M, Roviroso A, Hernandez E, Ordi J, Jorcano S, Mellado B, et al. Uterine cancer in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(2):861-5.
- Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Gynaecological sarcomas. *Cur Opin Oncol.* 2007;19(5):492-6.
- Silva ASL, El Ibrahim R. Neoplasias mesenquemas do corpo uterino. In: Maluf FC, Azevedo FC, Souza CE, Saragiotto DF, editores. *Câncer ginecológico.* São Paulo: Dendrix Edição e Design Ltda; 2010. p. 265-75.
- FIGO staging for uterine sarcomas. *Inter J Gynecol Obstet.* 2009;104(3):177-8.
- Ylisaukko-Oja SK, Kiuru M, Lehtonen HJ, Lehtonen R, Pukkala E. Analyses of fumarate hydratase mutations in a population-base series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *Int J Cancer.* 2006;119(2):283-7.
- Chu MC, Mor G, Lin C, Zeng W, Parkash V, Schwartz PE. Low grade endometrial stromal sarcomas: hormonal aspects. *Gynecol Oncol.* 2003;90(1):170-6.
- Malouf GG, Duclos J, Rey A, Duveillard P, Lasar V, Heye-Meder C. Impact of adjuvant treatment modalities in the management of patients with stages I-III endometrial stromal sarcomas. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2102-6.
- Abeler VM, Royné O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen CB. 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.
- Clemente PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Human Pathol.* 1990;21(4):363-81.
- Gruessner SEM, Omwhando COA, Dreyer T, Sawatzk RB, Reiter A, Tinneberg HR, et al. Management of stage I cervical sarcoma botryoides in childhood and adolescence. *Eur J Pediatr.* 2004;163(8):452-6.
- Nugent KE, Zigelboim I, Case AS, Gao F, Thaker PH, Rader JS, et al. The value of perioperative imaging in patients with uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 2009;115(1):37-40.
- Hensley ML. Uterine/female genital sarcomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2000;1(2):161-8.
- Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors in survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcoma: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer.* 2008;112(4):820-30.
- Giuntoli RL, Garret-Maiyer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):82-8.
- Reed NS, Mangioni S, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomized study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer.* 2008;44(6):808-18.
- Sampath S, Shultheiss TE, Ryu JK, Wong JY. The role of adjuvant radiotherapy in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):728-34.
- Hensley ML. Update on gencitabine and docetaxel combination therapy for primary and metastatic sarcomas. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(4):356-61.
- Hensley ML, Ishih N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P, et al. Adjuvant gencitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):563-7.

29. Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A, Windbichler G, Petru E, Mayerhofer S. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcomas: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol.* 2001;81(2):160-5.
30. Amant F, De Knijff A, Van Calster B, Leunen K, Neven P, Bertloot 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.
31. Martinez EG, Prefasi LE, Donas JG, Perez PPE, Pastor F, Martin AG. Current management of uterine sarcomas. *Clin Transl Oncol.* 2011;13(5):307-14.
32. Shah JP, Bruant CS, Kumar S, Ali-Fehme R, Malone JRJM, Morris RT. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):1102-8.
33. Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Têtu B. Lymph node metastases in low grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2005;96(2):402-6.