

114 J.A. De León Luis^a
M.P. Pintado^a
F. Vicandi^a
M.C. Carrasco^b
L. Chiva^a
A. Ripoll^a
R. Mendizábal^a
E. Prieto^{a†}
J.A. Clavero^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Correspondencia:

Dr. J.A. De León Luis
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
IPOG. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Maizquez, 7. Planta D. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: jdeleonluis@hotmail.com

Fecha de recepción: 5/4/02

Aceptado para su publicación: 22/11/02

Patrones de persistencia y recurrencia en sarcomas uterinos

Persistence and recurrence patterns of uterine sarcomas

J.A. De León Luis, M.P. Pintado, F. Vicandi, M.C. Carrasco, L. Chiva, A. Ripoll, R. Mendizábal, E. Prieto, J.A. Clavero.
Patrones de persistencia y recurrencia en sarcomas uterinos.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar los patrones de persistencia y recurrencia que han tenido lugar en 48 casos de sarcomas uterinos diagnosticados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre 1992-2001.

Material y métodos: Del total de 48 pacientes, 25 fueron leiomiomas, 18 carcinosarcomas, y 5 sarcomas del estroma endometrial. Se analizan las siguientes variables: edad, estado menopáusico, clínica, grado de mitosis, estadio quirúrgico, tratamientos primario y adyuvante, supervivencia, persistencia y recurrencia.

Resultados: Tras el tratamiento inicial, la enfermedad persiste en 11 de los pacientes (29%), de forma local (pelvis) (81,8%) y extrapelviana

(19,2%). La enfermedad recurrió en 17 pacientes (35,41%) tras el tratamiento en la pelvis en un 51,9%. La supervivencia global de la enfermedad fue del 64,2% a los 2 años, del 51,25% a los 3 años y del 25,12% a los 5 años.

Conclusiones: En estos casos, la persistencia y la recurrencia suelen ser la norma, y la enfermedad presenta cierta heterogeneidad biológica, que se pone de manifiesto a la hora de analizar los distintos factores pronósticos. En general, la supervivencia es escasa y las estrategias terapéuticas actuales se encuentran en discusión.

PALABRAS CLAVE

Sarcomas uterinos. Persistencia. Recurrencia.

SUMMARY

Objective: We studied persistence and recurrence in 48 cases of uterine sarcoma diagnosed at the Gregorio Marañón University General Hospital from 1992-2001.

Material and methods: Of 48 cases of sarcoma, 25 were leiomyosarcomas, 18 were carcinosarcomas and 5 were endometrial stroma sarcomas. Age, menopause status, presenting symptoms, mitosis grade, surgical staging, primary treatment, adjuvant treatment, survival, recurrence, and persistence were analyzed.

Result: After initial treatment, persistence occurred in 11 patients (29%). Persistence was local (pelvic) in 81.8% and extra-pelvic in 19.2%. After treatment, recurrence occurred in 17 patients (35.41%) and localization was pelvic in 51.9%. Overall survival was 64.2 % at 2 years, 51.25% at 3 years and 25.12% at 5 years.

Conclusions: Persistence and recurrence of this kind of tumor are frequent. The analysis of prognostic factors shows the heterogeneity of these malignancies. In general survival is poor and treatment strategies are being discussed.

KEY WORDS

Uterine sarcomas. Persistence. Recurrence.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas uterinos comprenden menos del 1% de las tumoraciones ginecológicas y alrededor del 3-8% de todas las neoplasias uterinas¹. Pese a su escasa incidencia (17 casos por millón de mujeres mayores de 20 años) su tasa de supervivencia global a los 5 años es del 25-40% en comparación con la del carcinoma endometrial, que es del 87%². Esto se debe, principalmente, a la elevada tasa de persistencia y de recurrencia del tumor, tanto de forma locorregional como a distancia³.

Se han clasificado en tres grupos histológicos con orden decreciente de frecuencia: tumor mülleriano mixto (TMM-carcinosarcoma [CSM]; 40-50%), leio-

miosarcoma (LMS; 30-35%) y sarcoma del estroma endometrial (SEM; 15%). Para completar la clasificación se atribuyen los sarcomas restantes al grupo de "otros sarcomas", que representan alrededor del 5%^{2,3}. Como norma general, cada uno de los grupos presenta diferencias en las características anatómicas, en los patrones de persistencia y recurrencia, así como en la respuesta al tratamiento³⁻⁶.

En el conjunto de los sarcomas, numerosos estudios avalan su elevada agresividad: la supervivencia global a los 5 años en los estadios I-II es menor del 60% y en función del grupo histopatológico los que tienen peor pronóstico son los CSM⁶⁻⁷.

Los sarcomas uterinos presentan tasas de persistencia y de recurrencia en estadios clínicos I-II, entre un 50-70%, sobre todo de forma extrapelviana, lo que pone de manifiesto un elevado porcentaje de fracasos en el tratamiento^{3-6,8-10}.

Algo sumamente aceptado, en el conjunto de los sarcomas, es que la enfermedad metastásica, tanto local como a distancia, está subestimada. La elevada tasa de persistencia y recurrencia local hace que parezca lógico un tratamiento local más agresivo, quirúrgico y adyuvante. Aunque está en discusión, este punto ha marcado la tendencia actual de llevar a cabo un enfoque quirúrgico oncológico, similar al del carcinoma de endometrio, completando la cirugía habitual con citología peritoneal, linfadenectomía pelvianoparaaórtica^{3-6,11,12} y, en ocasiones, omentectomía⁴. De la misma forma, la elevada tasa de recurrencia a distancia hace pensar en la necesidad de mejorar el tratamiento sistémico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo descriptivo de las historias clínicas de 50 pacientes, diagnosticadas en nuestro servicio durante el período comprendido entre 1992 y 2001. Se han analizado 48 casos, y se han excluido dos por falta de seguimiento. Los casos fueron clasificados según las indicaciones de la FIGO, tras la modificación a la estadificación quirúrgica del carcinoma endometrial, en 1988.

Se pretenden analizar las variables de supervivencia, los patrones de persistencia y de recurrencia, y la influencia que tendrían sobre éstos los factores pronósticos tradicionales (tipo histopatológico, estadio quirúrgico, grado de mitosis, invasión miome-

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes en función del tipo histopatológico

<i>Variables</i>		<i>Grupos histopatológicos</i>			<i>Total</i>
		<i>LMS</i>	<i>SEM</i>	<i>CSM</i>	
Número		25 (52%)	5 (10,4%)	13 (37,6%)	48
Media de edad	Años (límites)	50 (27-88)	63 (53-78)	65 (51-81)	57 (27-88)
Síntomas					
	Sintomático	22	5	16	43
	Asintomático	3	0	2	5
Estadios Quirúrgicos FIGO					
	I	13	1	9	23
	II	0	0	1	1
	III	9	4	6	19
	IV	2	0	1	3
	No especificado	1	0	1	2

LMS: leiomiomas; SEM: sarcomas del estroma endometrial; CSM: carcinosarcomas.

trial, tamaño de la tumoración y grado de extensión), para conocer los aspectos más relevantes en la evolución de dichas tumoraciones.

En la tabla 1 se recogen algunas de las características clínicas de nuestros pacientes.

El síntoma más frecuente fue la metrorragia (70,8%), seguido del dolor abdominal (18%). En la exploración, hasta en un 55% de las pacientes el útero estaba aumentado de tamaño y en el 10,41% de ellas se observó una tumoración que protruía a través del cuello uterino.

El tiempo medio transcurrido desde la primera consulta hasta el diagnóstico fue de 3 meses (0-20 meses), y la mitad de las pacientes tuvo que esperar alrededor de 5 meses para ser diagnosticadas.

En 20 casos (41,7%) se estableció el diagnóstico prequirúrgico, mediante legrado uterino (18 casos) o biopsia de las tumoraciones que asomaban a través del cuello uterino (2 casos). Existía una sospecha diagnóstica de sarcoma uterino en 7 pacientes (14,58%), fundamentada en el concepto de masa uterina o mioma de crecimiento rápido, tras estudios ecográficos seriados (3 meses). Por último, en 21 pacientes (43,8%) no había sospecha diagnóstica de proceso patológico maligno.

En el conjunto de sarcomas en los que no se tenía un diagnóstico previo a la cirugía (58,3%), el estudio intraoperatorio se llevó a cabo en 4 casos y en 24 pacientes el diagnóstico se efectuó de forma diferida.

En el estudio histológico se observaron 13 casos (27,08%) con menos de 10 mitosis por 10 CGA (ba-

jo grado), dos en el grupo de carcinosarcomas y el resto en el de leiomiomas. En la figura 1 se describe la frecuencia según los estadios quirúrgicos y el grupo histológico.

La invasión miometrial en más de la mitad de la pared uterina se encontró en el 66,6% de los casos y todos aquellos en los que la invasión fue menor se localizaban en el estadio I. A diferencia de los demás tipos histológicos, todos los casos de SEM invadían más de la mitad de la pared. Al finalizar el estudio, un total de 23 pacientes (47,9%) había fallecido con enfermedad, y en este grupo hasta en el 73,9% de los casos la invasión del miometrio alcanzó más de la mitad de la pared (tabla 2).

El tratamiento inicial fue la cirugía en el 93,7% de los casos, y el tratamiento más estandarizado fue la histerectomía total con doble anexectomía (tabla 3).

Para los pacientes en estadios I-II, el tratamiento adyuvante se administró en el 41,6% de los casos (radioterapia, 70%; radio-quimioterapia, 20%; quimioterapia, 10%).

La función de supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier, analizando las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las curvas por medio del test de rangos logarítmicos (Mantel-Haenzel).

RESULTADOS

La supervivencia global de la enfermedad fue del 64,2% a los 2 años, del 51,25% a los 3 años y del

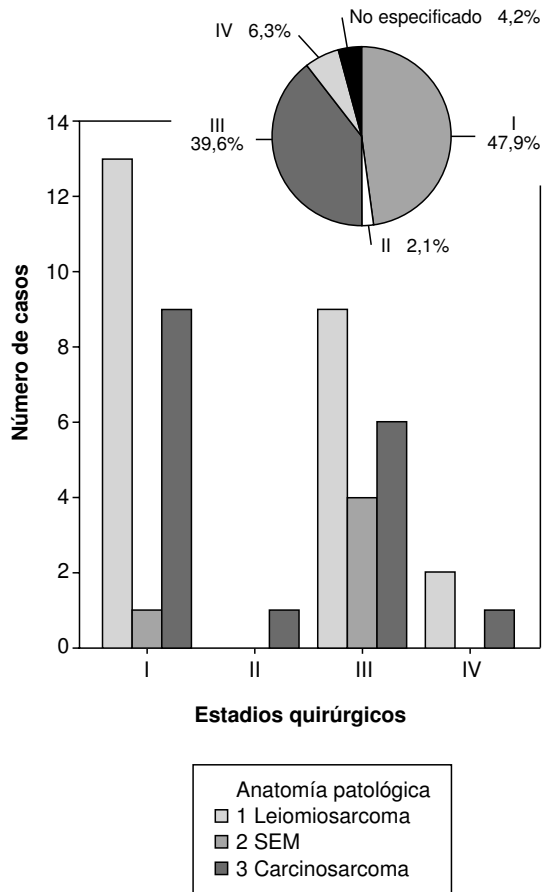


Figura 1. Porcentaje de pacientes según los distintos estadios quirúrgicos y distribución de los distintos grupos histopatológicos según el estadio quirúrgico. SEM: sarcoma del estroma endometrial.

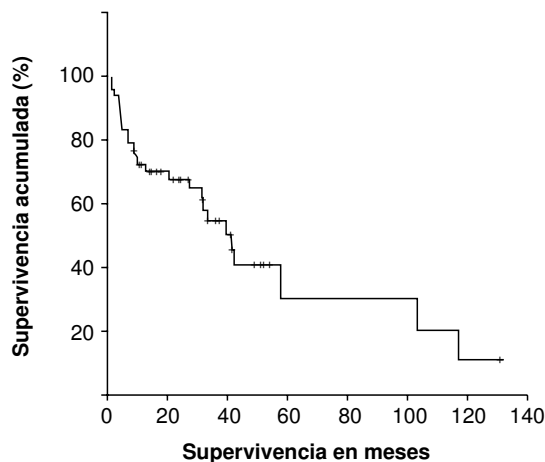


Figura 2. Curva de supervivencia global.

Tabla 2 Grado de infiltración miometrial en función de distintos parámetros

	Infiltración miometrial	
	Menos de la mitad	Más de la mitad
Tipos histológicos		
LMS	10	14
SEM	—	5
CSM	6	11
Estadios quirúrgicos		
I	16	7
II	—	1
III	—	19
IV	—	3
Estado tras la última revisión		
VSE	9	7
VCE	—	6
MSE	1	—
MCE	6	17

LMS: leiomyosarcomas; SEM: sarcomas del estroma endometrial; CSM: carcinosarcomas; VSE: viva sin enfermedad; VCE: viva con enfermedad; MSE: muerta sin enfermedad; MCE: muerta con enfermedad.

Tabla 3 Tratamiento primario en función de los estadios quirúrgicos

Tratamiento primario	Estadios Quirúrgicos					Total
	I	II	III	IV	NE	
Fallo quirúrgico	—	—	—	—	2	2
HT	6	—	3	—	—	9
HT + DA	13	—	10	1	—	24
HT + DA + LP	2	1	3	1	—	7
HT + DA + otras	2	—	2	1	—	5
Radioterapia	—	—	1	—	—	1
Total	23	1	19	3	2	48

HT: histerectomía; DA: doble anexectomía; LP: linfadenectomía pelviana; otras: tumorectomía, omentectomía; NE: no especificado.

25,12% a los 5 años (fig. 2), y la supervivencia media fue de 41 meses. El 50% de la población falleció en torno a los 39 meses (mediana de supervivencia), y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con los factores pronósticos tradicionales. En cualquier caso, la supervivencia no superó el 30% a los 5 años (fig. 3).

Por otro lado, la supervivencia libre de enfermedad a los 24 meses fue del 55,54%; a los 36 meses, del 37,61%, y a los 5 años, del 12,34%.

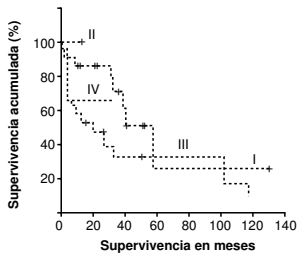
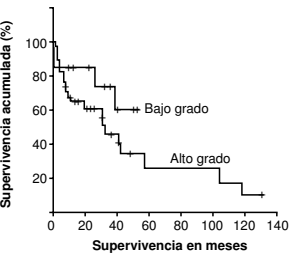
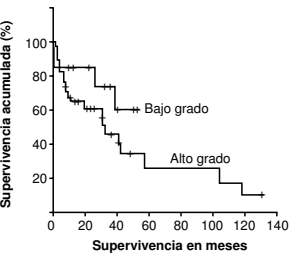
		Supervivencia				
		2 años	3 años	5 años	Media (meses)	Mediana (meses)
Estadio quirúrgico FIGO  <i>Log-rank p = 0,79</i>	Estadio I	81,2%	69,8%	27,7%	62	58
	Estadio III	45,2%	32%	18,1%	45	20
	Estadio IV	19%	Máximo 33 meses	—	—	—
	No especificado	Máximo 8 meses	—	—	—	—
Grupo histopatológico  <i>Log-rank p = 0,58</i>	LMS	67,32%	53,6%	27,2%	56	42
	SEM	36%	—	—	23	7
	CSM	62%	38%	12%	43	33
Grado de mitosis tumoral  <i>Log-rank p = 0,081</i>	< 10/10 CGA	70%	58%	—	41	—
	> 10/10 CGA	58%	44%	16%	17	33

Figura 3. Distribución de supervivencia en relación con distintos factores pronósticos. CGA: células por campo de gran aumento; LMS: leiomiomas; SEM: sarcomas del estroma endometrial; CSM: carcinosarcomas.

La supervivencia en los estadios I-II, entre el grupo que se sometió a tratamiento adyuvante frente al que se planteó vigilancia, no evidenció diferencias significativas ($p < 0,1$).

La enfermedad persiste en 11 pacientes (29%), nueve localmente (pelviano) (81,8%) y dos extrapelvianas (19,2%). El porcentaje de mayor persistencia de la enfermedad se encuentra en el grupo de los SEM (40%), seguido por el LMS (35%).

En 17 pacientes (35,41%) la enfermedad recurrió, tras el tratamiento, en la pelvis en un 51,9%, y las recurrencias a escala extrapelviana se localizaron principalmente en el pulmón y el hígado. No se observaron diferencias entre las recurrencias en la pel-

vis y fuera de ella en relación con los distintos grupos histopatológicos, estadios quirúrgicos y tamaño tumoral. Las diferencias resultaron ser significativas en función del grado de mitosis, y se encontró un mayor número de afección a distancia en los de alto grado ($p < 0,01$).

El tiempo medio entre el diagnóstico y la aparición de la recurrencia fue de 19 meses (límites, 3-48 meses). El tiempo entre la aparición de la recurrencia y la última revisión es de 13 meses (límites, 3-49 meses). En el grupo de pacientes en los que la enfermedad persiste o recurre, las diferencias fueron estadísticamente significativas en relación con el grado de mitosis tumoral y el grado de extensión tumoral (tabla 4).

Tabla 4 Persistencias y recurrencias en función de distintos factores pronósticos

		<i>Persistencia y recurrencia</i>	
		No	Sí
Tipo histológico,			
χ^2 de Pearson: $p < 0,48$			
	LMS	12 (48%)	13 (52%)
	SEM	1 (20%)	4 (80%)
	CSM	7 (38,9%)	11 (61,1%)
Grado de mitosis,			
χ^2 de Pearson: $p < 0,018^*$			
	Bajo (< 10/10 CGA)	9 (69,2%)	4 (30,8%)
	Alto (> 10/10 CGA)	11 (31,4%)	24 (68,6%)
Tamaño tumoral,			
χ^2 de Pearson: $p < 0,35$			
	Menor de 6 cm	6 (35,3%)	11 (64,7%)
	Mayor de 6 cm	12 (50,0%)	12 (50,0%)
Estadios quirúrgicos			
	I	14 (60,9%)	9 (39,1%)
	II	1 (100%)	—
	III	4 (21,1%)	15 (78,9%)
	IV	—	3 (100%)
	No especificado	1 (50%)	1 (50%)
Grado de extensión,			
χ^2 de Pearson: $p < 0,01^*$			
	Intrauterina	17 (63%)	10 (37%)
	Extrauterina	3 (14,3%)	18 (85,7%)

En los estadios I-II existió un mayor porcentaje de recurrencia y/o persistencia en los pacientes que no se sometieron al tratamiento adyuvante (62%), aunque estas diferencias no fueron significativas. El tiempo medio de supervivencia en meses, desde que aparece la recurrencia hasta la fecha de la última revisión, es de 15 meses. El 50% de la población, en la que aparece una recurrencia, fallece en torno al año.

DISCUSIÓN

El análisis refleja la incidencia, la supervivencia y los patrones de recurrencia y persistencia del conjunto de los sarcomas que han tenido lugar en nuestro servicio en un período de 10 años.

Los sarcomas más frecuentes son los LMS (52%), resultado similar a lo publicado en España⁷ y en otros países europeos⁶, pero que no coincide con las estadísticas norteamericanas, donde el CSM es el tipo histopatológico más común⁴. Como norma general, las pacientes presentan metrorragia junto con

un aumento del tamaño uterino o una masa irregular que asoma por el orificio cervical externo.

Con frecuencia, en el conjunto de sarcomas uterinos, el diagnóstico prequirúrgico se lleva a cabo en más de la mitad de los casos (el 41,2% en nuestra serie)⁷: en el grupo de CSM un 90% puede efectuarse mediante histeroscopia, legrado o biopsia^{4,13,14}, mientras que en el grupo de LMS, es más frecuente que el resultado se conozca tras un estudio diferido.

La supervivencia global a los 5 años, en nuestra estadística (25,12%) es bastante escasa con relación a estadísticas nacionales (47,7%)⁷ pero en concordancia con otras publicaciones 20-45%^{4-6,14,15}.

En nuestra serie, no se hallaron diferencias significativas en relación con los factores pronósticos ampliamente difundidos: edad, tipo histopatológico, grado de mitosis y estadio quirúrgico. Con relación a este último, que ha demostrado ser el más importante^{3-7,13-15}, se plantea la duda de si realmente dicha estadificación ha sido la correcta. En primer lugar, la tasa de supervivencia en los casos de enfermedad localizada (46%) fue mucho más desfavorable que las halladas en la bibliografía nacional⁷ e internacional³⁻⁶ y, por último, en los pocos casos en los que se llevó a cabo una cirugía más amplia, se tuvo que sobreestadificar a las pacientes.

Como se ha sugerido anteriormente, tras la modificación de la FIGO para el cáncer endometrial, la subestadificación clínica era frecuente, y queda admitida la clasificación posquirúrgica³. En el grupo de los sarcomas, hasta en un 30-45% del total de las pacientes en estadios clínicos I-II, pasaban a un estadio quirúrgico III^{3-4,11}. Sin embargo, la bibliografía reciente señala una infraestadificación quirúrgica de los sarcomas uterinos, debido al desconocimiento real de la enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, al no completarse el estudio con citología del lavado peritoneal, linfadenectomía pelviana y paraaórtica^{3-6,11,12}.

Sobre todo para los CSM la invasión ganglionar suele ser temprana¹⁶. Tras un estudio llevado a cabo en 1992 por el GOG, se encontró que, en los CSM en estadios I-II, la invasión ganglionar pelviana y paraaórtica alcanza un 17,8% y 7%, respectivamente, frente a un 3,5-5% y un 0% en el caso de los LMS³. Estudios posteriores han avalado esta afirmación, incluso con porcentajes mayores de afección, que llegan a ser hasta del 45%¹⁷. Además, en un afán de conocer la incidencia real de la enfermedad metastásica

120 se encontraron citologías peritoneales positivas entre un 5 y un 20% en los estadios I-II y la afección del epiplón en el 14,53% para los estadios I-III^{3,4}.

El análisis posterior de nuestros resultados reveló que a 33 de 45 pacientes operadas (73,3%) se les realizó una cirugía no oncológica, muy difundida sobre todo en los primeros 5 años del estudio. En el resto de pacientes, además de un enfoque oncológico, pesaron criterios como el tamaño y el grado de extensión tumoral. En los 12 casos en que se llevó a cabo linfadenectomía, había afección ganglionar en cuatro de ellas (30%), dos de los cuales se obtuvieron en pacientes que inicialmente se ubicaron en un estadio I (16,7%). En relación con la afección metastásica del omento fue positiva en una de 5 pacientes. Éstos fueron los casos que se sobreestadificaron posteriormente.

Con respecto a las recurrencias en nuestro caso es el CSM el que presenta mayor porcentaje (61,1%), frente al SEM (57%) y al LMS (52%), de manera inversa a otras publicaciones^{3,7}. Al analizar el porcentaje de recurrencias pelvianas frente a las extrapelvianas, únicamente el grado de mitosis ($p < 0,018$) y el de extensión ($p < 0,01$) fueron significativos. En el conjunto de los sarcomas, las recurrencias fueron principalmente extrapelvianas, sobre todo pulmonares (LMS, 40,7%; SEM, 25%; CSM, 15%). Los CSM recurren con relativa frecuencia tanto de forma locorregional como a distancia. Su componente epitelial les infiere algunas características diferenciales: *a*) una elevada capacidad metastásica ganglionar; *b*) con frecuencia las metástasis a distancia únicamente contienen este componente epitelial¹², y *c*) las localizaciones de las metástasis extrapelvianas son idénticas a las referidas en el carcinoma endometrial, pero aparecen con anterioridad y con mayor frecuencia¹⁴.

Los LMS suelen aparecer en estadios localizados de la enfermedad¹⁸, y las recurrencias suelen ser a distancia, sobre todo las pulmonares (30-40%). La afección ganglionar es más limitada (3-5%) aunque algunos autores refieren mayores porcentajes de afección, de hasta el 26%¹⁷.

Hoy día, se admite que el tratamiento adyuvante disminuye el número de recaídas locorregionales¹², y la recurrencia a distancia sigue constituyendo una dificultad en la mayoría de las pacientes, lo que subraya la necesidad de encontrar un tratamiento sistémico. Así, para los sarcomas en general, la quimioterapia presenta escasa respuesta^{12,19}, aunque en 1983 el GOG demostró que éstos presentaban cierta

sensibilidad, con una respuesta del 25% a la doxorubicina en los LMS y del 10-15% en los CSM²⁰. Se ha presentado una leve mejoría en los resultados con protocolos en los que se incluye ifosfamida como tratamiento único o combinado^{12,19}.

Sin embargo, en la actualidad, tanto el GOG como la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC, trabajo número 55.874) trabajan en estudios prospectivos y aleatorios, con la finalidad de conocer el papel tanto de la radio como de la quimioterapia en estos tumores¹².

Una entidad que presenta tasas de supervivencia tan bajas, en pacientes con enfermedad tanto localizada como avanzada, requiere un desarrollo de las estrategias diagnosticoterapéuticas.

La certeza y la sospecha diagnóstica prequirúrgica (un 56,2% en nuestra serie) deben sentar las bases para llevar a cabo un estudio preoperatorio de extensión, mediante pruebas complementarias, como la radiografía toracoabdominal, la tomografía axial computarizada (TAC) y/o la resonancia magnética nuclear (RMN).

En conclusión, hay tres hechos que son relevantes: *a*) los sarcomas uterinos forman un conjunto heterogéneo de tumores, y cada grupo tiene una naturaleza biológica distinta; en especial el CSM, dado su componente epitelial, posee ciertas características análogas a las del carcinoma de endometrio, siendo menos frecuente pero más agresivo; *b*) en los casos en que el diagnóstico se obtenga o se sospeche antes de la cirugía (56,2%), se debe llevar a cabo un estudio preoperatorio de extensión, valorar las condiciones de la paciente y contar con su colaboración para las distintas estrategias adyuvantes, y *c*) si el factor pronóstico más importante es la estadificación quirúrgica de la enfermedad, su correcta estimación es un hecho indiscutible. La cirugía con perfil oncológico es esencial en este punto; además, supone el tratamiento primario fundamental, con carácter curativo en los estadios I-II^{11,12}.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro más sincero agradecimiento va en memoria de nuestro compañero el Dr. Eduardo Prieto por su dedicación, su calidad humana y docente, su solidaridad y cariño, cosas que, en el fondo, nunca se olvidan. Este trabajo se ha llevado a cabo con financiación del Fondo de Investigación Sanitaria (00/0207). El Dr. Juan Antonio de León Luis es actualmente becario del Fondo de Investigación Sanitaria (BEFI 02/3905).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fomey JP, Buschbaum HJ. Classifying, staging, and treating uterine sarcomas. *Contemporary Ob/Gyn* 1981;18:47, 50, 55-56, 61-62, 64, 69.
2. Page H, Asire A. Cancer rates and risks. Washington: US Department of Health and Human Services. NIH publication, 1985; p. 85-691.
3. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Curie JL, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a gynecologic oncology group study. *Cancer* 1993; 71(Suppl 4):1702-9.
4. Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M, Maiman H, Remy JC, Macasaet M, et al. Uterine carcinosarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecol Oncol* 1997;65:158-63.
5. Wolfson AH, Wolfson DS, Sittler SY, Breton L, Markoe AM, Schwade JG, et al. A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1994;52:56-62.
6. Nordal R, Thorensen S. Uterine Sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33: 907-11.
7. Asins E, Herruzo A, Armas E, Ibáñez F, Calero J, Llixiona S, et al. Sarcomas uterinos. *Prog Obstet Ginecol* 2000; 43:207-15.
8. Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:1240-5.
9. Hannigan E, Freedman R, Rutledge F. Adjuvant chemotherapy in early uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:56-64.
10. Nielsen S, Podratz K, Schalthavtr V, O'Brian P. Clinico-pathologic analysis of uterine malignant mixed mullerian tumors. *Gynecol Oncol* 1989;34:372-8.
11. Reed N. Uterine sarcomas. The biggest challenge? *Clin Oncol* 2002;14:50-3.
12. Riddle PS, Echeta CB, Marrek S, Lavery BA, Charnok FM, Mackenzie I, et al. Retrospective study of management of uterine sarcomas at Oxford 1990-1998: role of adjuvant treatment. *Clin Oncol* 2002;14:54-61.
13. Olah KS, Dunn JA, Gee H. Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *Br J Obst Gynaecol* 1992;99:590-4.
14. Bodner-Adler B, Bodner K, Obermair A, Czerwenka K, Petru E, Leodolter S, et al. Prognostic parameters in carcinosarcomas of the uterus: a clinico-pathologic study. *Anticancer Res* 2001; 21:3069-74.
15. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88:1425-31.
16. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau T. Patterns of metastasis in uterine sarcoma. An autopsy study. *Cancer* 1989;63:935-8.
17. Chen SS. Propensity of retroperitoneal lymph node metastasis in patients with stage I sarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1989;32:215-7.
18. Parker WM, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414-8.
19. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Emrich IJ. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J Surg Oncol* 1988;38:233-9.
20. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, Amsani F, De la Rochefordiere A, et al. Uterine sarcomas: the Curie Institut Experience. Prognosis factor and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 1999;72:232-7.