

Factors affecting the development of recurrence in stage I low grade - endometrial stromal sarcoma; multicentre retrospective study

Evre I düşük dereceli - endometrial stromal sarkomda nüks gelişimi üzerine etki eden faktörler; çok merkezli retrospektif çalışma

Varol Gülseren, Mustafa Kocaer, Anıl Turhan Çakır, Müge Harma, Mehmet İbrahim Harma, İsa Aykut Özdemir, Muzaffer Sancı, Kemal Güngördük

¹Kaman Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kırşehir, Türkiye.

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İzmir, Türkiye.

³Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Zonguldak, Türkiye.

⁴Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye.

⁵Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Muğla, Türkiye.

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.01.2018 Dergiye Kabul Tarihi:15.03.2018 Doi: 10.5505/aot.2018.94840

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Nadir görülen ve iyi prognoza sahip olan evre I düşük grade-endometrial stromal sarkom (LG-ESS) hastalarının incelenmesi ve nüks oluşumuna etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Tepecik eğitim ve araştırma hastanesi ve Zonguldak Bülent Ecevit üniversitesi tıp fakültesinde, evre I LG-ESS tanısı alan ve takiplere gelen 24 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 1998-2016 yılları arasında, ameliyat ve takiplerini bu iki merkezde olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri; endometrial stromal nodül veya farklılaşmamış stromal sarkom histolojik tipler, evre II,III ve IV ESS, eşlik eden başka malignitelerin olması ve takiplere gelmeyen hastalar.

BULGULAR: Yaş, adjuvan radyoterapi (RT), myometrial invazyon (MI), tümör boyutu ve mitoz sayısının lojistik regresyon analizine göre evre I LG-ESS hastalarında takipte nüks oluşma riski üzerine etkileri incelendi ve on büyük büyütme alanında ≥ 5 mitoz olması nüks riskini saptamada anlamlı ilişkili olduğu görüldü. Prognostik faktörlerin Hastalıksız (DFS) ve toplam sağkalım (OS) sonuçları üzerine etkileri araştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı etki eden faktör olmadığı saptandı. Evre I, LG-ESS hastalarının, 5 yıllık OS %100, 10 yıllık OS %86.2 ve 5 yıllık DFS %91.7 ve 10 yıllık DFS %85.1 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: LG-ESS hastaları mükemmel prognoza sahiptir ve adjuvan RT tedavisi prognoz üzerine etki etmemektedir. Sağkalım süreleri uzun olan bu hastalarda adjuvan RT işlemi nüks tedavisine saklanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial stromal sarkom, Ameliyat, Nadir tümör

ABSTRACT

INTRODUCTION: To investigate patients with stage I, low-grade endometrial stromal sarcoma (LG-ESS) which is rare and has good prognosis and to evaluate prognostic factors affecting recurrence.

METHODS: Twenty-four patients with stage I LG-ESS diagnosis and followed-up in Tepecik Education and Research hospital and medical faculty of Zonguldak Bülent Ecevit University were investigated as retrospective. Patients who had undergone surgery and had follow-up at these two centers between 1998 and 2016 were included in the study. Exclusion criteria were endometrial stromal nodule or undifferentiated stromal sarcoma histologic types, stage II, III and IV ESS, accompanying malignancies and non-follow-up patients.

RESULTS: The effects of age, adjuvant radiotherapy (RT), myometrial invasion (MI), tumor size and number of mitotic figures on the recurrence risk of patients with stage I LG-ESS in follow-up were analyzed according to logistic regression analysis and it was found that there was a significant correlation between the risk of recurrence and presence of ≥ 5 mitosis in 10 microscopic high power fields. The effects of prognostic factors on disease free (DFS) and overall survival (OS) outcomes were investigated, but there was no statistically significant factor. 5-year OS and 10-year OS for Stage I, LG-ESS patients were calculated as 100% and 86.2%, respectively; 5-year DFS and 10-year DFS for those patients were 91.7% and 85.1%, respectively.

DISCUSSION and CONCLUSION: LG-ESS patients have excellent prognosis and adjuvant RT therapy has no effect on prognosis. These patients have long survival time, adjuvant RT treatment should be considered in recurrence treatment.

Keywords: Endometrial stromal sarcoma, Surgery, Rare tumor

GİRİŞ

Endometrial stromal sarkom (ESS), uterin sarkomlar arasında en sık görülen 2. sarkom tipidir [1]. ESS, tüm uterin malignitelerin %0.2-4'ü, tüm uterin sarkomların %6-20'si kadardır [2-4]. ESS'ler genellikle leiomyom ön tanısıyla ameliyat edilir. Tanı histerektomi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. ESS, genellikle uterin sarkomlu hastalara göre daha genç (45-57 yaş ortalaması) yaşta ve premenopozal dönemde saptanır [3,5,6].

ESS, ilk olarak 1966'da Norris ve Taylor tarafından tanımlandı ve sınıflandırıldı [7]. Endometrial stromal tümörler, son olarak 2014 yılında dünya sağlık örgütü sınıflandırma sistemine göre: benign formu endometrial stromal nodül (ESN); malign formları düşük dereceli (low grade; LG-ESS), yüksek dereceli (high grade; HG-ESS) ve farklılaşmamış stromal sarkom (undifferentiated; U-ESS) olmak üzere alt gruplara ayrıldı [8]. Histopatolojik tanısı, parmak şeklinde myometrial invazyon alanları içeren, genellikle lenfovasküler alan invazyonuna sahip olan ve düşük mitotik aktiviteye (<5 mitoz / 10 büyütme) sahip olması ile konur. Nükleer atipi ve nekroz yokluğunda, eğer mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında ondan fazlaysa yine ESS tanısı konulur [9].

Patogenezi net değildir, ancak bazı vakalarda tamoxifen kullanımı ve karşılanmamış östrojen maruziyeti olduğu bildirilmiştir [10]. Primer tedavide östrojen maruziyetini azaltmak için bilateral salpingooferektomi (BSO) yapılmalıdır [2,5]. ESS yüksek oranda östrojen ve progesteron reseptörü içerdiği için, hormonoterapiye iyi yanıt verir [3,6]. ESS'de prognostik faktörler; tümör boyutu, mitoz sayısı, evre, histolojik grade, cerrahi marjin tutulumu, menopozal durum ve yaşdır [4,5]. Bu tümörler genellikle

yavaş büyüme paternine sahiptir ve geç nüks ederler [6].

Bu çalışmanın amacı, çok merkezli olarak nadir görülen ve iyi prognoza sahip olan evre I LG-ESS hastalarının incelenmesi ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir.

YÖNTEMLER

Tepecik eğitim ve araştırma hastanesi ve Zonguldak Bülent Ecevit üniversitesi tıp fakültesinde, evre I LG-ESS tanısı alan ve takiplere gelen 24 hasta incelendi. Çalışmaya 1998-2016 yılları arasında ESS tanısı alan, evre I olan ve ameliyatı ve takipleri bu iki merkezde olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; tümörün endometrial stromal nodül veya farklılaşmamış stromal sarkom histolojik tiplerinde olması, evre II, III ve IV LG-ESS, eşlik eden başka malignitelerin olması ve hastaların takiplere gelmemesi olarak belirlendi.

Hastaların ameliyat öncesi yaş, tam kan sayımı ve ultrasound görüntüleri ve tümör boyutları incelendi. Hasta dosyalarından ameliyat tipleri, patoloji sonuçları, pelvik ve para-aortik lenf nodu sayıları, hastaliksız ve toplam sağkalım süreleri, adjuvan tedavi ve takiplerde nüks görülüp görülmediği analiz edildi. Taramalar retrospektif olarak yapıldı. Tüm ameliyatlar jinekolojik onkoloji uzmanları tarafından yapıldı ve kendi merkezlerinde bulunan uzman jinekolojik patologlar tarafından incelendi. 2014 yılından önce yapılan ameliyatlar 2014 dünya sağlık örgütü sınıflandırma sistemine göre revize edildi [8]. 2009 FIGO (uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu) evreleme sistemine göre evrelemeler tekrar gözden geçirildi [11]. Bu evrelendirme sisteminde bizim çalışmamızda yer alan evre I: sadece uterusu sınırlı tümörlerin (adnoks tutulumu olmadan) olması olarak tanımlanmıştır. Evre IA \leq 5 cm,

evre IB >5 cm tümörün olması şeklinde alt gruplara ayrıldı. Hastalara ekstrasfasiyal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi işlemi uygulandı. Pelvik lenfadenektomi eksternal, ana iliak damarlar ve obturator fossa üzerinde bulunan lenfatik dokuların alınma işlemi olarak tanımlandı. Para-aortik lenf nodu diseksiyonu inferior vena kava ve aort üzerinde bulunan sol renal damarlar ile bifurkasyon arasındaki lenf nodunun toplanmasıdır. Hastalar takiplerde ilk iki yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda bir sonraki yıllarda ise yılda bir kontrol edildi. Her kontrolde pelvik muayene, tüm batın ultrasonografi görüntülemesi ve tam kan sayımı yapıldı. Yılda bir batın ve toraks tomografisi çekilerek metastaz açısından tarama yapıldı.

İstatistiksel analiz

Sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu ve log-rank testi ile analiz edildi. Hastalıksız sağkalım (DFS) hastalığın tanı anından nüks anı veya son muayene anına kadar geçen süredir. Toplam sağkalım (OS) tanı ile ölüm veya son muayene tarihine kadar geçen süreyi ifade eder. Non-parametrik ve parametrik değerler karşılaştırılırken χ^2 (Ki-kare) ve Student t-testleri kullanıldı. Prognostik faktörlerin nüks oluşumu üzerine etkileri lojistik regresyon analizi kullanılarak analiz edildi. Cox regresyon analizi sağkalım üzerine etki eden faktörleri saptamak için kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Windows için MedCalc sürüm 14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belçika) kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Evre I LG-ESS hastalarının klinik özellikleri tablo 1'de anlatıldı. Hastaların tamamında tümör sadece uterusu sınırlı (evre I) olarak saptandı ve hastalarda adneks tutulumu görülmedi. Hastaların 9 (%37.5) tanesinde

tümör boyutunun 5 cm ve daha küçük (evre IA) ve 15 (%62.5) tanesinde tümör boyutunun 5cm'den daha büyük (evre IB) olduğu raporlandı. Hastaların %66.6'sının premenopozal dönemde olduğu tespit edildi. Hastaların %70.8'ine sadece cerrahi tedavi verilirken, %29.2 hastaya cerrahinin yanında adjuvan radyoterapi verildi. Adjuvan tedavi olarak hiçbir hastaya internal radyoterapi verilmezken, 6 hastaya 4.5 Gy ve 1 hastaya 5.4 Gy eksternal radyoterapi verildi. Adjuvan kemoterapi verilmediği görüldü. Hormonoterapi olarak, 3 (%12.5) hastaya megestrol asetat (1*160mg) verildi. Rekürrenslerin tedavisinde; inguinal lenf nodu metastazı olan hastaya sisplatin + farmarubisin (6kür), akciğer veya karaciğer metastazı olan hastalara doksorubisin + dakarbazin (6 kür) tedavisi verildi.

Yaş, adjuvan radyoterapi (RT), myometrial invazyon (MI), tümör boyutu ve mitoz sayısının lojistik regresyon analizine göre evre I LG-ESS hastalarında nüks oluşma riski üzerine etkileri tablo 2'de özetlendi. On büyük büyütme alanında ≥ 5 mitoz olmasının, nüks riskini saptamada anlamlı ilişkili olduğu hesaplandı (tablo 2).

Prognostik faktörlerin DFS ve OS üzerine etkileri tablo 3'de anlatıldı. DFS ve OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki eden prognostik faktör olmadığı saptandı (Tablo 3). Evre I, LG-ESS hastalarının, 5 yıllık OS %100, 10 yıllık OS %86.2 ve 5 yıllık DFS %91.7 ve 10 yıllık DFS %85.1 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Bu retrospektif çok merkezli çalışmada, evre I LG-ESS tanılı 24 hasta araştırıldı ve prognostik faktörler ve sağkalım verileri incelendi. Erken evre LG-ESS hastalarının prognozunun mükemmel olduğu saptandı. Nüks riskini belirlemede incelenen faktörlerden, mitoz sayısının istatistiksel anlamlı olduğu bulundu. Literatürde LG-ESS hastalarına verilen adjuvan RT'nin nüks

oluşumunu engellediği veya azalttığına dair tartışmalı sonuçlar mevcuttur ve bizim çalışmamızda ise adjuvan RT'nin nüks oluşumu ve sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Literatürde LG-ESS tanılı hastaların ortalama tanı yaşının 42.0-51.5 olduğu, %60.0-85.7'ü premenopozal dönemde tanı aldığı raporlanmıştır [2-6]. Hastaların %62.9-70.5'i evre I olarak saptanmıştır [2,4-6]. Hastaların %17.5-57.1'ine BSO işlemi uygulanmamıştır [3,4]. Bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşının 45.6 ± 6.2 olduğu ve hastaların %70'inin premenopozal dönemde olduğu saptandı. Hastaların tamamında operasyona BSO işlemi eklendiği tespit edildi. Behtash ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre I LG-ESS hastalarının ortalama OS süresi 73.5 ± 35.09 ay ve 5 yıllık OS oranı %95.0 olarak belirtilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda ortalama DFS süresi 99.3 ± 11.2 ay ve OS süresi 105.2 ± 10.0 ay olarak hesaplandı. Beş ve on yıllık DFS %91.7-85.1 olarak ve beş ve on yıllık OS %100.0-86.2 olarak saptandı.

Adjuvan radyoterapi ve hormonoterapinin ESS hastalarında nüks oluşumunu azaltmadaki etkisi hakkında net konsensus yoktur ve yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Adjuvan RT ve hormonoterapinin rekürrens gelişimini azaltmadığını belirten çalışmalar azınsanmayacak derecede çoktur [2,5,12]. Hatta pelvik nüksü kontrol altına almada dahi yetersiz olduğunu gösteren veriler mevcuttur [4]. Bilateral salpingo-ooforektomi yapılmayan hastalarda hormonoterapiye rağmen %80 hastada nüks, overlerde meydana gelmiştir [6]. Bizim çalışmamızda %12.5 hastada metastaz meydana geldi ve adjuvan tedavi alan %29.2 hasta mevcuttu. Lojistik regresyon analizine göre, adjuvan tedavi alan hastaların nüks oluşma riskini azaltmada istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı. Nüksler 8-15 ve 93. aylarda meydana geldi. Bu verilere bağlı olarak, adjuvan tedavinin ESS hastalarında nüks riskini azaltmadığı sonucuna varıldı.

Özellikle hormonoterapinin artan popülaritesine aldanarak bilateral salpingo-ooforektomiden kaçınılması eksik tedavi sonucu; nüks ve hastalıkla ilişkili ölüm oranlarında artışa neden olabilir.

Endometrial stromal sarkomlu hastaların sağkalımları genellikle çok iyidir. Bizim çalışma grubumuzda yer alan evre I hastalar gibi erken evreler için özellikle mükemmel prognoza sahiptirler. Literatürde yer alan çalışmalarda sağkalım süresi ve nüks oluşumu üzerine etki eden faktörler incelenmiştir. Derin myometrial invazyon varlığı, ooforektomi yapılmaması ve pelvik lenfadenektomi işleminin cerrahi prosedüre eklenmemesinin sağkalımı negatif etkilediği gösterilmiştir [4,5]. Nüks gelişimini öngörmeye anlamlı bulunan prognostik faktörlerin; tümör boyutu ve artmış mitotik aktivite varlığı olduğu önceki çalışmalarda bulunmuştur [2,9]. Bizim çalışmamızda, 10 büyük büyütme alanında ≥ 5 mitoz olması, nüks gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı saptandı. Ancak cox regresyon analizine göre, prognostik faktörlerin DFS ve OS süreleri üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı bulundu.

Bu çalışmada bazı eksik yönler ve kısıtlamalar bulunmaktadır. En önemlilerinden bir tanesi, retrospektif çalışma tasarımının doğal sınırlamalarına sahiptir. Çalışmanın retrospektif doğası gereği, dosyalarda eksik olan veya bilgisayar kayıtlarından ulaşılamayan verilerin olması çalışmayı negatif yönde etkilemektedir. Ek olarak, 18 yıl boyunca az sayıda hasta, farklı cerrahlar tarafından ameliyat edilemeleri ve farklı tedavi rejimleri kullanılması, karşılaştırmaları potansiyel olarak olumsuz yönde etkileyebilecek diğer sınırlayıcı faktörlerdendir. Bu kısıtlamalara rağmen, bizim çalışmamız, spesifik endometrial stromal sarkom grubu nedeniyle önemli bulgulara sahiptir. Bu çalışmanın güçlü yönleri, çok merkezli ve güvenilir veriler içermesidir. Diğer güçlü yönü ise tüm cerrahi örneklerin uzman

jinekolojik patolojiler tarafından değerlendirilmesidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, ESS hastaları mükemmel prognoza sahiptir ve adjuvan RT tedavisi prognoz üzerine etki etmemektedir. Sağkalım

süreleri uzun olan bu hastalarda adjuvan RT işlemi nüks tedavisine saklanmalıdır. Ancak hormonoterapinin prognoz üzerine etkileri yeterli sayıda hasta grupları ile prospektif çalışmalarla incelenmelidir.

Finansal destek veya çıkar çatışması: Yoktur

Tablo 1. Çalışma grubunun klinik özellikleri

Yaş (Ort ± std); yıl	45.6 ± 6.2
Tümör boyutu (Ort ± std); cm	5.6 ± 2.7
Cerrahi; sayı (%)	17 (%70.8)
Cerrahi + Radyoterapi; sayı (%)	7 (%29.2)
Histerektomi + BSO; sayı (%)	16 (%66.7)
Histerektomi + BSO + PPLND; sayı (%)	8 (%33.3)
10 Hfr <5 mitoz; sayı (%)	19 (%79.2)
≥5 mitoz; sayı (%)	5 (%20.8)
PLN sayısı (Ort ± std)	23.8 ± 5.7
PaLN sayısı (Ort ± std)	8.5 ± 2.1
Evre; sayı (%)	
IA	9 (%37.5)
IB	15 (%62.5)
Nüks; sayı (%)	
Akciğer	1 (%4.2)
Karaciğer	1 (%4.2)
İnguinal lenf nodu	1 (%4.2)
Hastalısız sağkalım (Ort ± std); ay	99.3± 11.2
Toplam sağkalım (Ort ± std); ay	105.2± 10.0

(Ort ± std. = Ortalama ± standard sapma, BSO= Bilateral salpingo-ooforektomi, PPLND=Pelvik paraaortik lenf nodu örnekleme, 10Hfr=10 büyük büyütme alanı, PLN=Pelvik lenf nodu, PaLN=Paraaortik lenf nodu)

Tablo 2. LG-ESS’de lojistik regresyon analizi ile nüks üzerine prognostik faktörlerin etkisi.

	Univaryant Analiz			Multivaryant Analiz		
	OR	95.0% CI	P	OR	95.0% CI	P
Yaş (≥48)	0.7	0.1-8.5	0.755	-2.5	-0.4-0.0	0.189
Adjuvan radyoterapi	0.2	0.1-2.1	0.162	-1.6	-0.4-0.0	0.998
Myometriyal invazyon (>1/2)	1.2	0.1-15.8	0.873	-0.4	-0.3-0.2	0.096
Tümör boyutu (≥5 cm)	4.0	0.1-39	0.993	0.6	-0.1-0.3	0.998
Mitoz (≥5 mitoz)	6.4	6.0-7.4	0.001	6.2	4.0-6.7	0.010

(OR= Tahmini risk oranı, CI= Güven aralığı)

Tablo 3. Cox regresyon analizi ile prognostik faktörleri DFS ve OS üzerine etkileri.

	Hastaliksız Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	HR	95,0% CI	P	HR	95,0% CI	P
Yaş (≥48)	18.5	0.0-5.2	0.838	5.9	0.0-2.6	0.340
Adjuvan radyoterapi	8.9	0.0-4.0	0.978	145.7	0.0-1.2	0.954
Myometriyal invazyon (>1/2)	2.2	0.0-8.6	0.922	0.8	0.0-15.3	0.851
Tümör boyutu (≥5 cm)	0.4	0.0-8.4	0.883	189.4	0.0-2.7	0.957
Mitoz (≥5 mitoz)	0.1	0.0-1,8	0.936	0.1	0.0-1.7	0.398

(HR= Tehlike oranı, CI= Güven aralığı, DFS= Hastaliksız sağkalım, OS= Toplam sağkalım)

REFERANSLAR

1. Garg G, Shah JP, Toy EP, Bryant CS, Kumar S and Morris RT. Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: does the new staging system predict survival? *Gynecol Oncol* 2010;118(1):8-13.
2. Kim DY, Lim KT and Kwon YS. Endometrial Stromal Sarcomas: A clinico-pathological analysis of 27 patients. *Pak J Med Sci*. 2013;29(1):72-76.
3. Ashraf-Ganjoei T, Behtash N, Shariat M and Mosavi A. Low grade Endometrial Stromal Sarcoma of uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases. *World Journal of Surgical Oncology* 2006, 4:50.
4. He L, Li JD, Xiong Y, Huang X, Huang L, Lin J, Zhou Y and Zheng M. Clinicopathological and molecular markers associated with prognosis and treatment effectiveness of endometrial stromal sarcoma: a retrospective study in China. *Arch Gynecol Obstet* (2014) 289:383–391.
5. Behtash N, Akhavan S, Gilani MM, Mousavi AA, Ghaemmaghami F, and Mazhari MM. Low Grade Endometrial Stromal Sarcoma of Uterine: Review of 17 Cases. *Acta Medica Iranica*, 2011; 49(9): 619-624.
6. Yamazaki H, Todo Y, Mitsube K, Hareyama H, Shimada C, Kato H and Yamashiro K. Long-



- term survival of patients with recurrent endometrialstromal sarcoma: a multicenter, observational study. *J Gynecol Oncol*, 2015, Vol. 26, No. 3:214-221.
7. Norris HJ and Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer*. 1966;19:755-766.
 8. Ali RH and Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J Clin Pathol* 2015;68:325-332.
 9. Feng W, Malpica A, Skaland I, Gudlaugsson E, Robboy SJ, Dalen I, Hua K, Zhou X and Baak J. Can Proliferation Biomarkers Reliably Predict Recurrencein World Health Organization 2003 Defined EndometrialStromal Sarcoma, Low Grade? *Plosone* 2013 vol 8
 10. Feeley KM, Burton JL, Wells M. A diagnosticapproach to endometrial biopsies: selected topics. *Curr Diagn Pathol* 2000;6(1):13-20.
 11. Amant F, Floquet A, Friedlander M, Kristensen G, Mahner S, Nam E, Powell M, Ray I, Siddiqui N, Sykes P, Westermenn A and Seddon B. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Endometrial Stromal Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: S67-72.
 12. Landreat V, Paillocher N, Catala L, Foucher F, Descamps P and Leveque J. Low-grade Endometrial Stromal Sarcoma of the Uterus: Review of 10 Cases. *AnticancerResearch*, 2008, 28: 2869-2874.