

Krystyna Serkies, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Mięsaki trzonu macicy

Uterine sarcomas

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Krystyna Serkies
Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
Tel./faks: +48 (58) 349 22 10
e-mail: kserkies@wp.pl

STRESZCZENIE

Mięsaki trzonu macicy stanowią rzadką, niejednorodną histologicznie i klinicznie grupę nowotworów. Cechuje je duża częstość zarówno wznów miejscowych, jak i tworzenia odległych przerzutów i — w większości przypadków — złe rokowanie. W 2009 roku *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) zaproponowała nową klasyfikację zaawansowania, odrębną dla trzech postaci mięsaków trzonu macicy. Podstawową metodą leczenia mięsaków ograniczonych do macicy pozostaje zabieg operacyjny. W odniesieniu do mięsakoraka pooperacyjna radioterapia pozwala uzyskać poprawę w zakresie miejscowych wyleczeń. Rola tej metody w innych podtypach mięsaka oraz jej wpływ na całkowite przeżycie pozostają nieustalone. Wysoki odsetek przerzutów odległych w przebiegu mięsaków trzonu macicy sugeruje potencjalną rolę systemowego leczenia. Dotychczas jednak w badaniach z losowym doбором chorych nie udowodniono poprawy wyników leczenia pod wpływem chemioterapii lub hormonoterapii stosowanej w uzupełnieniu leczenia chirurgicznego u chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu. Metody te, oprócz paliatywnej radioterapii i chirurgii, znajdują natomiast zastosowanie w leczeniu nawrotów i zaawansowanej choroby.

Słowa kluczowe: mięsaki trzonu macicy, radioterapia, chemioterapia, hormonoterapia

ABSTRACT

Uterine sarcomas are rare tumours, with various histology and clinical outcome. They are associated with high potential to both local recurrence and distant metastases, and the outcome is generally poor. Since 2009 a new classification and FIGO staging system have been proposed, regarding three subtypes of uterine sarcomas. Surgery continues to be the cornerstone of therapy for sarcomas limited to the uterus. In patients with carcinosarcomas postoperative radiotherapy increases the local control. The role of postoperative radiotherapy in the treatment of other uterine sarcomas remains to be determined. High rate of distant metastases suggests potential role of systemic therapy. However, the benefit of postoperative chemotherapy and endocrine therapy in high-risk patients has not been confirmed in randomised studies. These methods, in addition to palliative radiotherapy and surgery are used in recurrent and advanced disease.

Key words: uterine sarcomas, radiotherapy, chemotherapy, endocrine therapy

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 1: 7–13

Wstęp

Mięsaki trzonu macicy stanowią około 3–8% guzów tego narządu i występują u kobiet w każdym wieku, najczęściej w 5. i 6. dekadzie życia. Stanowią one niejednorodną klinicznie i histologicznie grupę chorób, występującą jako postaci homologiczne (czyste/jednородne), heterologiczne lub mieszane. Dotychczas w pełni nie poznano etiopatogenezy oraz zaburzeń molekularnych tych guzów. W klasyfikacji mięsaków trzonu macicy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyróżnia się mięsaka gładkokomórkowego (LMS, *leiomyosarcoma*), mięsaka podścieliskowego (ESS, *endometrial stromal sarcoma*) nienaciekającego oraz naciekającego [wysokozróżnicowanego (LG ESS, *low-grade*) i niskozróżnicowanego (HG ESS, *high grade*)], mięsakoraka (CS, *carcinosarcoma*, wcześniej zwanego MMMT, *malignant mixed mullerian tumor*) oraz mięsakogruczolakoraka (*adenosarcoma*). Obecnie MMMT uznaje się za metaplastyczną lub niezróżnicowaną, bardzo agresywną postać endometrialnego raka trzonu macicy [1]. Bardzo rzadko w trzonie macicy mogą występować inne mięsaki tkanek miękkich, w tym mięsak prążkowanokomórkowy oraz typy niezróżnicowane, które cechuje pleomorfizm jądrowy. Guzy mięśni gładkich o niepewnym potencjale złośliwości (STUMP, *smooth muscle tumors of uncertain malignant potential*) obejmują guzy LMS o niejasnej złośliwości, zwykle dobrze rokujące [2]. Najczęstszymi mięsakami trzonu macicy są LMS oraz MMMT, stanowiące po około 40% ogółu mięsaków, oraz ESS — 10–15% [2].

Większość mięsaków macicy cechuje znaczna złośliwość oraz złe rokowanie związane z ich skłonnością zarówno do wznów miejscowych, jak i tworzenia odległych przerzutów. Szczególną skłonnością do tworzenia wczesnych odległych przerzutów, głównie do płuc, cechuje się LMS. Zajęcie węzłów chłonnych w tej postaci występuje rzadko (7–11% chorych) [3, 4]. W MMMT i ESS ryzyko odległych przerzutów jest mniejsze, natomiast częstość zajęcia węzłów chłonnych — wyższa (12–18%) [5]. Niskozróżnicowany ESS u 1/4 chorych w chwili rozpoznania wykracza poza macicę, a przerzuty w węzłach chłonnych miednicy stwierdza się u 7–25% chorych [6, 7]. W odróżnieniu od postaci niskozróżnicowanej LG ESS występuje u kobiet młodszych (w okresie przed- i okołomenopauzalnym), rozpoznaje się go najczęściej we wczesnych stadiach zaawansowania i cechuje się dobrym rokowaniem [6, 8]. Mięsaki podścieliskowe należą do guzów hormonozależnych i w ich etiopatogenezie odgrywa rolę hiperestrogenizm. Ryzyko wystąpienia ESS wzrasta u kobiet z zaburzeniami przebiegającymi z hiperestrogenizmem, otrzymujących hormonalną terapię zastępczą oraz tamoksyfen, a także z endometriozą [8, 9]. Większość

(około 80%) ESS wykazuje obecność receptorów steroidowych — estrogenowego (ER α , *estrogen receptor*) oraz obie izoformy progesteronowego (PR, *progesteron receptor*), przy czym w guzach pierwotnych dominuje izoforma A, a w nawrotowych — B [8]. W podobnym odsetku tych mięsaków stwierdza się ekspresję aromatazy (jej zawartość wzrasta wraz z zaawansowaniem ESS), a także receptora dla gonadoliberyny (GnRH-R, *gonadotropin-releasing hormone receptor*), który — jak się przyjmuje — bierze udział w dodatkowym, autokrynnym mechanizmie stymulacji guza [8].

Rzadkie występowanie i histopatologiczna różnorodność mięsaków trzonu macicy sprawiają, że wiedza na ich temat pochodzi głównie z badań retrospektywnych, obejmujących nieliczne grupy chorych leczonych w ciągu wielu lat, kiedy zmieniały się zarówno metody diagnostyczne, jak i lecznicze. Poszczególne prace różnią się pod względem udziału poszczególnych postaci mięsaków, a niektóre z nich obejmują również mięsaki szyjki macicy. Z tych powodów czynniki ryzyka oraz optymalne leczenie, w szczególności pooperacyjne postępowanie, w tej grupie chorych pozostają nieustalone.

W pracy przedstawiono zaproponowaną w 2009 roku zmodyfikowaną klasyfikację zaawansowania mięsaków trzonu macicy oraz współczesne poglądy dotyczące ich leczenia.

Zaawansowanie mięsaków trzonu macicy

Dotychczas stopień zaawansowania mięsaków macicy, traktowanych jako jedna grupa, określano według zasad klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) z 1988 roku, dotyczącej raka błony śluzowej macicy. Uwzględniając różnice histologiczne i kliniczne poszczególnych podtypów, w 2009 roku zaproponowano nową, odmienną dla 3 grup mięsaków trzonu macicy, klasyfikację FIGO [10, 11] (tab. 1). Uwzględnia ona wielkość (< 5 cm i $\geq$ 5 cm) LMS guza pierwotnego oraz liczbę przerzutowych ognisk LMS, ESS i mięsakogruczolakoraka (jedno i więcej niż jedno). W odniesieniu do CS stosuje się klasyfikację zaawansowania endometrialnego raka trzonu macicy, również zmodyfikowaną w 2009 roku.

Leczenie mięsaków trzonu macicy we wczesnych stadiach

Podstawową metodą leczenia mięsaków trzonu macicy ograniczonych do miednicy jest całkowite wycięcie macicy z przydatkami. Zdaniem wielu autorów za-

Tabela 1. Stopnie zaawansowania mięsaków trzonu macicy według FIGO, 2009 [10, 11]**Table 1. FIGO staging system for uterine sarcomas of 2009 [10, 11]**

Stopień	Definicja
Mięsak gładkokomórkowy	
I	Guz ograniczony do macicy
IA	Wielkość guza < 5 cm
IB	Wielkość guza ≥ 5 cm
II	Guz nacieka inne tkanki miednicy mniejszej
IIA	Nacieczenie przydatków
IIB	Nacieczenie innych narządów miednicy
III	Nacieczenie narządów jamy brzusznej (z wyłączeniem przypadków nacieczenia przez ciągłość)
IIIA	Obecne jedno ognisko
IIIB	Obecne więcej niż jedno ognisko
IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub węzłów zaotrzewnowych
IV	
IVA	Nacieczenie pęcherza i/lub odbytnicy
IVB	Obecne przerzuty odległe
Mięsak podścieliskowy i mięsakogruczolakorak^a	
I	Guz ograniczony do macicy
IA	Guz ograniczony do błony śluzowej jamy lub kanału bez nacieczenia mięśniówki macicy
IB	Nacieczenie do połowy grubości mięśniówki
IC	Nacieczenie powyżej połowy grubości mięśniówki
II	Guz nacieka tkanki miednicy
IIA	Nacieczenie przydatków
IIB	Nacieczenie innych narządów miednicy
III	Nacieczenie narządów jamy brzusznej (z wyłączeniem przypadków nacieczenia przez ciągłość)
IIIA	Obecne jedno ognisko
IIIB	Obecne więcej niż jedno ognisko
IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub węzłów zaotrzewnowych
IV	
IVA	Nacieczenie pęcherza i/lub odbytnicy
IVB	Obecne przerzuty odległe
Mięsakorak[*]	
I**	Guz ograniczony do trzonu macicy
IA**	Nacieczenie do połowy grubości mięśnia macicy
IB**	Nacieczenie powyżej połowy grubości mięśnia macicy
II**	Nacieczenie podścieliska szyjki, guz nie przekracza macicy ^b
III**	Lokalny lub regionalny rozsiew guza
IIIA**	Guz nacieka błonę surowiczą trzonu lub przydatki ^c
IIIB**	Nacieczenie pochwy lub przymacicz ^c
IIIC**	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy lub zaotrzewnowych ^c
IIIC1**	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy
IIIC2**	Przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych z lub bez zajęcia węzłów miednicy

Tabela 1. Stopnie zaawansowania mięsaków trzonu macicy według FIGO, 2009 [10, 11] — kontynuacja

Table 1. FIGO staging system for uterine sarcomas of 2009 [10, 11] — continuation

Stopień	Definicja
IV**	Nacieczenie błony śluzowej pęcherza lub odbytnicy lub obecne przerzuty odległe
IVA**	Nacieczenie błony śluzowej pęcherza lub odbytnicy
IVB**	Obecne przerzuty odległe, w tym do jamy otrzewnowej i węzłów pachwinowych

*klasyfikacja jak w raku endometrialnym trzonu macicy; **niezależnie od stopnia zróżnicowania (G1 lub G2 lub G3); *w przypadku mnogich zmian w miednicy na podłożu endometriozy stosuje się klasyfikację osobno dla poszczególnych guzów; ^bnacieczenie gruczołów szyjkowych należy kwalifikować do I stopnia mięsaka (nie II); ^cwynik oceny płynu otrzewnowego należy podawać osobno, nie ma on wpływu na ocenę zaawansowania mięsaka trzonu macicy

bieg powinien również obejmować limfadenektomię (węzły miednicy i zaotrzewnowe), ocenę całej jamy brzusznej (przepony, wątroby, sieci i otrzewnej) oraz badanie cytologiczne płynu otrzewnowego. Takie postępowanie pozwala na pełną ocenę zasięgu nowotworu. Część autorów nie zaleca usuwania węzłów chłonnych we wczesnych ESS [12]. Pozostawienie przydatków u wybranych chorych na LG ESS również wydaje się nie mieć wpływu na rokowanie [6].

U chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu współistniejących chorób oraz u chorych niewyrażających zgody na zabieg, podobnie jak w przypadkach nieoperacyjnych, stosuje się radioterapię, chemioterapię oraz hormonoterapię. Z uwagi na względnie niską promieniowrażliwość mięsaków oraz wysokie ryzyko wczesnych przerzutów odległych na ogół radioterapię łączy się z systemowymi metodami leczenia, choć ich skuteczność pozostaje niezadowolająca.

Wysokie ryzyko miejscowego nawrotu w mięsach trzonu macicy uzasadnia stosowanie pooperacyjnej radioterapii. Jej roli dotychczas w pełni nie określono. Zagadnienie to było przedmiotem tylko jednego opublikowanego badania z losowym doбором chorych, obejmującego 219 chorych na mięsaki trzonu macicy w stopniu FIGO I lub II. W grupie tej LMS stanowił 44,2%, CS — 41,1%, ESS — 13,4% a inne typy — 1,3%. Badanie to zostało przeprowadzone w latach 1988–2001 przez Grupę Nowotworów Ginekologicznych Europejskiej Organizacji do Badania i Leczenia Nowotworów (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) [13]. Pierwotne leczenie chorych obejmowało radykalne usunięcie macicy z przydatkami, ocenę płynu otrzewnowego oraz — w przypadkach CS — dodatkowo usunięcie węzłów chłonnych miednicy. W odniesieniu do całej grupy zastosowanie pooperacyjnej radioterapii na miednicę w dawce 50,4 Gy (dawka frakcyjna 1,8 Gy) wiązało się z istotną poprawą w zakresie miejscowych wyleczeń, bez wpływu na częstość rozsiewu choroby oraz całkowite przeżycie (mediana przeżycia w grupie poddanej pooperacyjnej radioterapii i obserwacji wyno-

siła odpowiednio 8,5 roku i 6,7 roku). Skumulowana częstość nawrotów miejscowo-regionalnych w ciągu 5 lat wynosiła 19% i 36% ($p = 0,0013$), natomiast częstość przerzutów odległych — odpowiednio 45% i 34% ($p = 0,26$). Stopień zróżnicowania mięsaka, liczba mitoz i głębokość naciekania błony mięśniowej trzonu macicy nie miały wpływu na uzyskane wyniki. Analiza w podtypach mięsaka wykazała większy udział miejscowych wyleczeń w wyniku zastosowania pooperacyjnej radioterapii jedynie w podgrupie CS. Równocześnie stwierdzono jednak większą częstość rozsiewu odległego w przypadku tego podtypu. Poza typem mięsaka oraz zaawansowaniem choroby znacznie rokownicze miał wiek chorej.

Na podstawie tego badania oraz wyników retrospektywnych prac pooperacyjną radioterapię obecnie stosuje się u chorych z grupy wysokiego ryzyka wczesnego nawrotu: w przypadku guzów niskozróżnicowanych, z zajęciem tkanek miednicy oraz po niedoszczętnych operacjach. Niektórzy autorzy proponują zastosowanie pooperacyjnej radioterapii także u chorych na mięsaki o wysokim indeksie mitotycznym oraz w bardziej promieniowrażliwych podtypach histologicznych, takich jak LMS i ESS [14, 15].

Nie odnotowano istotnych różnic wyników uzyskanych przy użyciu pooperacyjnej chemioterapii z udziałem cisplatyny i ifosfamidów oraz radioterapii całej jamy brzusznej w I–IV CS (ze zmianami resztkowymi w jamie brzusznej nieprzekraczającymi 1 centymetra) [16].

Obecnie nie ma naukowych dowodów uzasadniających stosowanie uzupełniającej chemioterapii u chorych po radykalnej operacji z powodu mięsaka macicy. W codziennej praktyce można ją rozważać w guzach niskozróżnicowanych i LMS [17].

Według niektórych autorów ze względu na dużą częstość nawrotów (u 50% chorych, w tym we wczesnych, rozpoznawanych przypadkowo stadiach) istnieją przesłanki do stosowania uzupełniającej hormonoterapii w guzach ESS zawierających receptory steroidowe [8]. Jednak jej forma oraz czas trwania pozostają nieokreślone (proponuje się kurację trwającą 2–5 lat).

Leczenie wznów i przypadków zaawansowanych

Leczenie miejscowo-regionalnych nawrotów mięsaków trzonu macicy ściśle zależy od rodzaju pierwotnego leczenia. Ratujące metody miejscowego leczenia obejmują postępowanie operacyjne oraz — u chorych, u których wcześniej nie stosowano napromieniania — radioterapię. U chorych niekwalifikujących się do tego leczenia stosuje się paliatywną radioterapię, chemioterapię oraz hormonoterapię.

Standardem systemowego leczenia mięsaków tkanek miękkich, w tym mięsaków macicy, pozostaje chemioterapia z udziałem antracyklin — w monoterapii bądź w skojarzeniu z innymi aktywnymi lekami [18]. W grupie chorych na CS i LMS stosowanie doksorubicyny w monoterapii lub z cyklofosfamidem lub daktarbazyną pozwoliło uzyskać obiektywną odpowiedź, głównie częściową remisję nowotworu u odpowiednio 19–25% i 19–30% chorych, oraz medianę czasu przeżycia bez postępu choroby wynoszącą odpowiednio 5,1 oraz 4,9 miesiąca [18]. Mediana całkowitego przeżycia zawierała się w granicach od 7,3 do 11,6 miesiąca.

W odniesieniu do CS w badaniu randomizowanym oceniającym ifosfamid ze schematem ifosfamid/cisplatyna (odpowiednio 1,5 g/m² ± 20 mg/m² dziennie przez 5 kolejnych dni, cykle powtarzane co 3 tygodnie) stwierdzono większy (57%) odsetek odpowiedzi przy leczeniu skojarzonym, jednak bez poprawy czasu przeżycia do progresji i całkowitego przeżycia (odpowiednio 4–6 miesięcy oraz 7,6–9,4 miesiąca). Równocześnie toksyczność leczenia była większa w porównaniu ze schematami zawierającymi doksorubicynę [19]. W najnowszym badaniu III fazy dodatek paklitakselu do ifosfamidu pozwolił uzyskać odpowiedź u 45% chorych oraz istotną poprawę całkowitego przeżycia (8,4 miesiąca i 13,5 miesiąca) [20]. W badaniu tym stosowano paklitaksel w dawce 135 mg/m² oraz ifosfamid w dawce 1,6 g/m² (w monoterapii) lub 2,0 g/m² dziennie (w schemacie dwulekowym) przez 3 kolejne dni, w cyklach powtarzanych co 3 tygodnie. Głównym niepożądanym objawem tego schematu chemioterapii była czuciowa neuropatia.

W badaniu amerykańskiej Grupy Ginekologicznej w grupie chorych na LMS w pierwszej linii leczenia przy użyciu gemcytabiny i docetakselu (odpowiednio 900/m² w 90-minutowym wlewie w dniach 1. i 8. i 100 mg/m² w 8. dniu, cykle powtarzane co 3 tygodnie) wykazano 36-procentową remisję oraz 26-procentową stabilizację zmian, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 6 miesięcy [21]. Korzystny efekt tego schematu chemioterapii (obiektywna odpowiedź u 27%, stabilizacja u 50% chorych) odnotowano także w drugiej linii leczenia LMS (doksorubicynę otrzy-

mywało uprzednio 90% chorych, przy czym u chorych napromienianych na miednicę stosowano zredukowane dawki leków) [22]. Mediana czasu utrzymywania się remisji zmian nowotworowych wynosiła ponad 9 miesięcy, a przeżycia bez postępu choroby — ponad 5,6 miesiąca. Leczeniu towarzyszyła głównie toksyczność hematologiczna. Należy zaznaczyć, że pomimo profilaktycznego stosowania czynników pobudzających wzrost granulocytów mielotoksyczność w stopniu 3. i 4. wystąpiła u 5–24% chorych, które nie otrzymywały wcześniej chemioterapii.

W zawierających receptory steroidowe mięsakach LG ESS standardem paliatywnego postępowania w okresie miejscowego nawrotu lub rozsiewu są różne formy hormonoterapii [8, 9, 17, 23]. Pozwala ona uzyskać długotrwałe, niekiedy wieloletnie, obiektywne odpowiedzi u około 80% chorych. Ze względu na agonistyczny efekt estrogenowy obecnie nie zaleca się tamoksifenu. Leczeniem z wyboru są, oprócz progestagenów (octan medroksyprogesteronu lub megestrolu), inhibitory aromatazy (głównie trzeciej generacji: anastrozol, letrozol, egzemetan). Stosuje się je jako pierwszą lub drugą (po progestagenach) linię leczenia, w dawkach jak w przypadku raka piersi. Wykorzystuje się także analogi GnRH (jako forma całkowitej kastracji farmakologicznej u kobiet z zachowaną czynnością jajników oraz hamowania autokrynnego wzrostu guza) [8]. W Polsce przepisy rejestracyjne nie uwzględniają hormonoterapii w tym wskazaniu leczniczym. Obecnie przedmiotem badań klinicznych są selektywne modulatory receptora progesteronowego (asoprisnil) i antyprogestageny (mifepriston), a także inne leki celowane.

Obecne zalecenia dotyczące pierwotnego oraz uzupełniającego leczenia mięsaków trzonu macicy opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) przedstawiono w tabeli 2 [17].

Podsumowanie

Rzadkość występowania mięsaków trzonu macicy sprawia, że wiele zagadnień związanych z ich biologią i przebiegiem klinicznym wymaga dalszych badań. Niezadowolające wyniki operacyjnego leczenia mięsaków macicy sugerują celowość stosowania uzupełniającej radioterapii, jednak jej rolę dotychczas potwierdzono jedynie w odniesieniu do CS (poprawa wyleczeń miejscowych, bez wpływu na przeżycie chorych). Wysokie ryzyko rozsiewu nowotworu obserwowane w przypadku tych guzów sugeruje celowość rozważenia uzupełniającego leczenia systemowego. W wykazującym ekspresję receptorów steroidowych LG ESS postępowaniem z wyboru w okresie nawrotu miejscowego lub rozsiewu jest hormonoterapia.

Tabela 2. Zalecenia lecznicze *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* v.2.2009 dotyczące mięsaków trzonu macicy [17]**Table 2. Therapeutic recommendations of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.2. 2009 for uterine sarcomas [17]****Leczenie pierwotne**

Nowotwór ograniczony do macicy	Chore nie kwalifikujące się do operacji ze względów medycznych	Teleterapia ± brachyterapia i/lub chemioterapia lub hormonoterapia
	Chore kwalifikujące się do operacji	Całkowite wycięcie macicy z przydatkami: ocena cytologiczna płynu usunięcie węzłów chłonnych miednicy i zaotrzewnowych ^a usunięcie zmian zlokalizowanych poza macicą na podstawie indywidualnych wskazań
Przypadki z podejrzeniem lub obecnością zmian poza macicą	Rozważenie zabiegu operacyjnego po uwzględnieniu występujących objawów, rozległości ognisk nowotworu i możliwości ich wycięcia	

Leczenie uzupełniające**Wysokozróżnicowany mięsak podścieliskowy**

Stopień	I, II	Obserwacja
	III IVA	Hormonoterapia ± radioterapia miednicy
	IVB	Hormonoterapia ± paliatywna radioterapia

Mięsaki niskozróżnicowane, niezróżnicowane, mięsak gładkokomórkowy

Stopień	I, II	Obserwacja Rozważenie teleterapii miednicy i/lub brachyterapii Rozważenie chemioterapii
	III	Rozważenie radioterapii na zmiany nowotworowe Rozważenie chemioterapii
	IVA	Chemioterapia i/lub radioterapia
	IVB	Chemioterapia ± paliatywna radioterapia

^aMożna odstąpić w przypadku zmian poza macicą i niepowiększonych węzłów chłonnych**Piśmiennictwo**

- McCluggage W.G. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2002; 12: 687–690.
- Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. Special editorial. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009; 104: 177–178.
- Giuntoli II R.L., Metzinger D.S., DiMarco C.S. i wsp. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 2003; 94: 191–196.
- Kapp D.S., Shin J.Y., Chan J.K. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008; 112: 820–830.
- Major F.J., Blessing J.A., Silverberg S.G. i wsp. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71: 1702–1709.
- Shah J.P., Bryant C.S., Kumar S., Ali-Fehmi R., Malone J.M. Jr, Morris R.T. Lymphadenectomy and ovarian presentation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112: 1102–1108.
- Thomas M.B., Keeney G.L., Podratz K.C., Dowdy S.C. Endometrial stromal sarcoma: treatment and patterns of recurrence. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 253–256.
- Reich O., Regauer S. Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2007; 19: 347–352.
- Pink D., Lindner T., Mrozek A. i wsp. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 464–469.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009; 104: 179.

11. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009; 105: 103–104.
12. Reich O., Winter R., Regauer S. Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 982–986.
13. Reed N.S., Mangioni C., Malmstrom H. i wsp. Phase III randomized study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 808–818.
14. Hoffmann W., Schmandt S., Kortmann R.D. i wsp. Radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas. A retrospective analysis of 54 cases. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1996; 42: 49–57.
15. Weitman H., Knoke T., Kucera H. i wsp. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 49: 739–748.
16. Wolfson A.H., Brady M.F., Rocereto T. i wsp. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I–IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107: 177–185.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.2.2009.
18. Kanjeekal S., Chambers A., Fung Kee Fung M., Verma Sh., on behalf of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Cancer. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: A systematic review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 624–637.
19. Sutton G., Brunetko V.L., Kilgore L. i wsp. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2000; 79: 147–153.
20. Homesley H.D., Filiaci V., Markman M. i wsp. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 526–531.
21. Hensley M.L., Blessing J.A., Mannel R., Rose P.G. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol. Oncol.* 2008; 109: 329–334.
22. Hensley M.L., Blessing J.A., DeGeest K., Abulafia O., Rose P.G., Homesley H.D. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol. Oncol.* 2008; 109: 323–328.
23. Dahhan T., Fons G., Buist M.R., Ten Kate F.J., van der Velden J. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 144: 80–84.