

## Mięsakorak trzonu macicy

### Uterine carcinosarcoma

Serkies Krystyna, Jassem Jacek

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

#### Streszczenie

Mięsakorak jest bardzo rzadką metaplastyczną postacią endometrialnego raka trzonu macicy, zbudowaną z dwóch różniących się fenotypowo złośliwych komponentów (nabłonkowego i mezenchymalnego). Mięsakoraka trzonu macicy cechuje agresywny przebieg związany z wysoką częstością zarówno wznów miejscowych, jak i tworzenia przerzutów do odległych narządów.

Główną metodą leczenia ograniczonego mięsakoraka jest zabieg operacyjny obejmujący całkowite usunięcie macicy z przydatkami i węzłami chłonnymi oraz inspekcję całej jamy brzusznej z maksymalną cytoredukcją stwierdzonych zmian nowotworowych. Optymalne pooperacyjne postępowanie pozostaje nieustalone i jest indywidualizowane. Poprawę miejscowych wyleczeń w wyniku zastosowania uzupełniającej radioterapii, lecz bez wpływu na całkowite przeżycie, potwierdzono w badaniu z randomizacją. Wysoki odsetek przerzutów do odległych narządów w przebiegu mięsakoraka trzonu macicy sugeruje potencjalną rolę systemowego leczenia. Dotychczas nie udowodniono jednak w badaniach z losowym doбором chorych poprawy wyników leczenia pod wpływem pooperacyjnej chemioterapii u chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu. Chemioterapia, obok paliatywnej radioterapii i chirurgii jest stosowana w leczeniu nawrotów i zaawansowanej choroby.

Obecnie najczęściej stosowana jest dwulekowa chemioterapia zawierająca paklitaksel w skojarzeniu z ifosfamidem lub karboplatiną, przy czym ostatni schemat cechuje korzystniejszy profil toksyczności.

Słowa kluczowe: **mięsakorak trzonu macicy / radioterapia / chemioterapia /  
/ leczenie celowane /**

#### Abstract

Uterine carcinosarcoma is a rare, metaplastic subtype of endometrial cancer comprised of two distinct malignant components – epithelial and mesenchymal, with phenotypic features.

This tumor shows very aggressive behavior, including both local recurrence and distant metastases. Surgery, consisting of total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and dissection of pelvic and para-aortic lymph node, with detailed examination of the entire abdominopelvic cavity and maximal cytoreduction of the lesions, is the principal treatment.

#### Adres do korespondencji:

Krystyna Serkies  
Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny  
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7, Polska  
tel./fax: +48 58 349 22 10  
e-mail: kserkies@wp.pl

Otrzymano: 17.10.2011  
Zaakceptowano do druku: 15.07.2012

Serkies K, Jassem J. Mięsakorak trzonu macicy.

*The optimal postoperative therapy has not been determined, and is individualized. In a randomized trial a postoperative radiotherapy was shown to improve local control but no survival benefit. High rate of distant metastases suggests a potential role of the systemic therapy. However, the benefit of postoperative chemotherapy in high-risk patients has not been confirmed in randomized studies.*

*This method, in addition to palliative radiotherapy and surgery, is used in recurrent and advanced disease. Currently, chemotherapy including the combination of paclitaxel with ifosfamide or carboplatin is considered the most effective regimen, with the latter having a better toxicity profile.*

Key words: **uterus carcinosarcoma / radiotherapy / chemotherapy / targeted therapy /**

## Wstęp

Mięsakorak (*carcinosarcoma*; CS) jest rzadkim, składającym się z dwóch złośliwych komponentów (rakowego i mięsakowego) nowotworem występującym w różnych lokalizacjach, w tym w narządzie rodnym kobiet. CS trzonu macicy (wcześniej zwany MMT; *malignant mixed mesodermal/mullerian tumor* i zaliczany do mięsaków) stanowi około 1-3% złośliwych guzów tego narządu, jako metaplastyczna, agresywna (typu II) postać raka trzonu macicy [1]. Typowo dominująca w utkanie, wiązana z kliniczną złośliwością guza komponenta rakowa CS zawierać może różne postaci raka trzonu macicy, natomiast część mięsakowa – elementy homo- lub heterologiczne. Do oceny zaawansowania CS stosuje się zmodyfikowaną w 2009 roku klasyfikację Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników dla raka trzonu macicy [2].

Etiopatogeneza oraz zaburzenia molekularne CS trzonu macicy (w tym stanowiące potencjalne cele lecznicze) są słabo poznane [1, 3, 4, 5]. Przyjmuje się, że ten mieszany nowotwór jest klonalnym rozrostem nabłonkowym a utkanie mięsakowe jest wynikiem progresji złośliwości tej składowej [1, 3]. Ta histologiczna przemiana (*epithelial to mesenchymal transition*; EMT) wiązana jest z opornością CS na chemioterapię (CHT). Według najnowszych danych opartych na ocenie genów związanych z EMT CS odpowiada bardziej mięsakowi niż rakowi endometrialnemu [3]. Fakt ten, według autorów, może tłumaczyć wysoki, już we wczesnym stadium, potencjał przerzutowania tego nowotworu. Sugeruje ponadto, odmienne od stosowanego w raku endometrialnym leczenie CS. Opisano podobne rodzaje mutacji w obu składowych CS macicy, jednakże, z wyjątkiem naczyniowo-śródłonkowego czynnika wzrostu obecnego w niemal wszystkich komórkach CS, istnieją między nimi duże fenotypowe różnice [5, 6, 7, 8].

W odróżnieniu od typowej postaci endometrialnej, CS występuje zwykle u młodszych kobiet, częściej rozpoznawany jest w zaawansowanych stadiach oraz cechuje się znaczną złośliwością i złym rokowaniem związanym z jego skłonnością do tworzenia zarówno nawrotów w miednicy, jak i wczesnych przerzutów w obrębie jamy brzusznej i w odległych narządach [9, 10]. W momencie rozpoznania rozsiew guza wykrywa się aż u około 35% chorych, a przerzuty w węzłach chłonnych miednicy są obecne u 14-32% operowanych chorych [11, 12]. W materiale 300 chorych na CS w stopniu I-III z wiodącego amerykańskiego ośrodka (53% otrzymało pooperacyjną radioterapię (RT), a 48% – (CHT), w ciągu 5 lat do nawrotu miejscowego oraz rozsiewu doszło odpowiednio u 38% oraz 57% chorych [9].

Aktualizowane pięcioletnie przeżycie całkowite oraz przeżycie bez nowotworu wynosiło odpowiednio 31% i 33%.

Głównym leczeniem ograniczonych do miednicy guzów CS trzonu macicy jest całkowite wycięcie macicy z przydatkami, z limfadenektomią obejmującą węzły miednicy i zaotrzewnowe, oceną całej jamy brzusznej (z maksymalną cytoredukcją zmian nowotworowych) oraz badaniem cytologicznym płynu otrzewnowego. Korzyść z wykonania limfadenektomii, w tym w odniesieniu do całkowitego przeżycia wykazano w szeregu prac retrospektywnych [10, 11, 12]. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi u chorych na CS trzonu macicy poddanych leczeniu operacyjnemu są: starszy wiek, czarna rasa, długość macicy >10 cm, wyższy stopień zaawansowania, niewykonanie limfadenektomii oraz niezastosowanie pooperacyjnej RT [9, 10].

Rzadkie występowanie CS trzonu macicy sprawia, że wiedza na jego temat pochodzi głównie z retrospektywnych badań obejmujących nieliczne grupy chorych leczonych w ciągu wielu lat. Z tych powodów optymalne leczenie, w szczególności leczenie pooperacyjne w tym guzie pozostaje nieustalone, a w codziennej praktyce jest indywidualizowane.

W pracy przedstawiono współczesne poglądy dotyczące leczenia CS trzonu macicy.

## Pooperacyjne leczenie CS trzonu macicy

Znaczne ryzyko miejscowego nawrotu CS trzonu macicy uzasadnia stosowanie pooperacyjnej RT, jednak jej rola nie jest dotychczas w pełni określona. Zagadnienie to było przedmiotem tylko jednego opublikowanego badania z losowym doborem chorych, obejmującego 219 chorych na mięsaki trzonu macicy w stopniu I lub II, w którym CS stanowił 41,1% [13]. Pierwotne leczenie w CS obejmowało radykalne usunięcie macicy z przydatkami, ocenę płynu otrzewnowego oraz usunięcie węzłów chłonnych miednicy. Zastosowanie pooperacyjnej RT na miednicę w dawce 50,4 Gy (dawka frakcyjna 1,8 Gy) wiązało się z istotną poprawą miejscowych wyleczeń jedynie w przypadkach CS, lecz bez wpływu na całkowite przeżycie. Równocześnie w tym podtypie stwierdzono wyższą częstość rozsiewu do odległych narządów. Skumulowana częstość nawrotów miejscowo-regionalnych CS w ciągu 5 lat wynosiła 47% natomiast częstość przerzutów odległych 35% (w porównaniu odpowiednio 24% ( $p<0,05$ ) i 29% dla całej grupy).

Na poprawę odsetka miejscowych wyleczeń pod wpływem pooperacyjnej RT obszaru miednicy wskazują wyniki retrospektywnych badań [9, 14, 15, 16]. W największym materiale (1877 chorych) uzupełniająca RT zmniejszała częstość niepowodzeń

miejscowych CS trzonu macicy (ogółem z 47% do 24%,  $p < 0,05$ ) również u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych [16]. W oparciu o wyniki własne oraz powyższego badania III fazy dla mięsaków autorzy zalecają stosowanie pooperacyjnej RT we wczesnym CS trzonu macicy.

Wysoka częstość rozsiewu stanowi przesłankę do stosowania uzupełniającej CHT w CS trzonu macicy. Obecnie nie ma naukowych dowodów uzasadniających rutynowe stosowanie tej metody u chorych po radykalnych operacjach. W codziennej praktyce może być ona rozważana ze wskazań indywidualnych [17, 18]. W retrospektywnych badaniach stosowanie pooperacyjnej CHT w stopniu I, II wydaje się wydłużać czas przeżycia bez nawrotu w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym [19].

W prospektywnym badaniu II fazy zastosowanie uzupełniającej CHT – 3 cykle ifosfamid z cisplatiną w stopniu I (75% chorych) i II CS trzonu macicy pozwoliło uzyskać 62% pięcioletnich całkowitych przeżyć [20]. Połowa nawrotów (ogółem u 35% chorych) dotyczyła miednicy. Leczeniu towarzyszyła istotna mielotoksyczność, głównie leukopenia. Amerykańska grupa ginekologiczna (GOG; *Gynecologic Oncology Group*) w badaniu III fazy nie wykazała istotnej poprawy wyników operacyjnego leczenia wczesnego CS trzonu macicy pod wpływem pooperacyjnej CHT zawierającej doksorubicynę (39% chorych dodatkowo otrzymało pooperacyjną RT) [21]. Nawrót CS wystąpił odpowiednio u 39% i 51% chorych poddanych obserwacji i pooperacyjnej CHT. W innym badaniu GOG nie odnotowano istotnej poprawy wyników w wyniku zastosowania pooperacyjnej CHT z udziałem cisplatin i ifosfamidu (3 cykle) oraz RT u chorych w stopniu I-IV (ze zmianami resztkowymi w jamie brzusznej nieprzekraczającymi 1 centymetra) [22]. W badaniu tym RT obejmowała dawkę 30 Gy (dwie frakcje 1 Gy dziennie lub jedna frakcja 1,5 Gy) na całą jamę brzuszną a następnie dodatek do 50 Gy na miednicę mniejszą. Pooperacyjna CHT związana była ze zwiększonym ryzykiem poważnych objawów toksycznych. W opinii niektórych, wyniki tego badania uzasadniają stosowanie rutynowo uzupełniającej CHT w CS [23].

Trwają badania nad skutecznością, w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego, skojarzonego leczenia systemowego oraz RT. Sekwencyjne skojarzone leczenie wiązało się z istotną toksycznością hematologiczną pozwalającą na realizację planu leczenia u 70% spośród 27 badanych przypadków CS w stopniu I-IV [24].

Leczenie obejmowało kolejno podanie 3 cykli CHT (ifosfamid z lub bez cisplatin), RT (teleterapii miednicy w dawce 45 Gy z brachyterapią 2/3 górnych pochwy; część chorych otrzymała również napromienianie węzłów chłonnych przestrzeni otrzewnowej) i 3 cykle CHT.

## Leczenie nawrotów i przypadków zaawansowanych

Leczenie miejscowo-regionalnych nawrotów CS jest uzależnione od rodzaju pierwotnego leczenia. Ratujące metody miejscowego leczenia obejmują postępowanie operacyjne oraz, u chorych wcześniej nienapromienianych, RT. U chorych po nieradykalnych zabiegach z powodu znacznego zaawansowania CS oraz u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, a także w przypadkach nawrotu, stosuje się paliatywną RT oraz CHT.

W leczeniu CS trzonu macicy najczęściej stosowany jest ifosfamid, poprzednio w formie monoterapii, a obecnie w skojarzeniu z innymi lekami – solami platyny i paklitaksem [17, 25, 26, 27]. W badaniu GOG z randomizacją, porównującym ifosfamid ze schematem ifosfamid/cisplatiną (odpowiednio 1,5g/m<sup>2</sup> ± 20mg/m<sup>2</sup> dziennie przez 5 kolejnych dni, cykle powtarzane co 3 tygodnie) stwierdzono wyższe (odpowiednio 54% i 36%) odsetki odpowiedzi przy użyciu dwóch leków, jednak bez wydłużenia czasu przeżycia do progresji i całkowitego (odpowiednio 4-6 miesięcy oraz 7,6-9,4 miesięcy) [27]. Równocześnie wyższa była toksyczność dwulekowego schematu.

W kolejnym badaniu III fazy przeprowadzonym przez GOG, obejmującym 179 chore na zaawansowanego CS trzonu macicy, dodanie paklitakselu do ifosfamidu pozwoliło uzyskać obiektywną odpowiedź u 45% chorych oraz istotną poprawę całkowitego przeżycia (mediana: 8,4 miesięcy i 13,5 miesięcy) [25]. W badaniu tym stosowano paklitaksel w dawce 135mg/m<sup>2</sup> oraz ifosfamid w dawce odpowiednio 1,6g/m<sup>2</sup> lub 2,0g/m<sup>2</sup> dziennie (w monoterapii i w schemacie dwulekowym) przez 3 kolejne dni, w cyklach powtarzanych co 3 tygodnie. Chore leczone paklitaksem otrzymywały profilaktycznie czynnik pobudzający wzrost granulocytów (filgrastim). Dwulekowy schemat w stosunku do monoterapii wiązał się z 31% zmniejszeniem ryzyka zgonu oraz medianą przeżycia całkowitego i bez postępu nowotworu wynoszącą odpowiednio 13,5 miesięcy oraz 5,8 miesięcy (w porównaniu do 8,4 miesięcy i 3,6 miesięcy).

**Tabela 1.** Zalecenia lecznicze *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) v.2.2012 odnośnie leczenia uzupełniającego mięsakoraka trzonu macicy (FIGO 2009) [18].

Stopień	I A (brak naciekania mięśnia macicy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwacja lub</li> <li>• chemioterapia lub</li> <li>• radioterapia<sup>a</sup></li> </ul>
	IA (z naciekaniami mięśnia macicy) I B II III, IV (chore poddane właściwej cytoredukcji)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia ± radioterapia<sup>a</sup> lub</li> <li>• radioterapia całej jamy brzusznej ± dopochwowa brachyterapia</li> </ul>
	III, IV (chore nie poddane właściwej cytoredukcji)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia</li> </ul>

<sup>a</sup> – radioterapia obszarów objętych nowotworem lub podejrzanych o obecność nacieków nowotworowych

Serkies K, Jassem J. Mięsakorak trzonu macicy.

Głównym niepożądanym objawem dwulekowego schematu była czuciowa neuropatia oraz trombocytopenia (odpowiednio u 30% i 46%), w tym w poważnym stopniu wystąpiły one odpowiednio u 3% i 3,4% chorych. Należy zaznaczyć, że pomimo profilaktycznego stosowania filgrastimu, neutropenia w stopniu 3. i 4. wystąpiła u 44% chorych. W najnowszym badaniu GOG w pierwszej linii CHT stosowano paklitaksel i karboplatynę (odpowiednio 175 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinny wlew i AUC 6, cykle powtarzane co 3 tygodnie) [26]. W grupie 46 ocenionych chorych, spośród których 33% otrzymywało wcześniej RT na obszar miednicy, wykazano 13% remisji całkowitych i 41% częściowych (ogółem odpowiedź u 54%), z medianą czasu przeżycia bez nowotworu oraz całkowitego wynoszącą odpowiednio 7,6 miesiący oraz 14,7 miesiący. Leczeniu towarzyszyła głównie toksyczność hematologiczna: trombocytopenia oraz neutropenia w stopniu poważnym wystąpiły odpowiednio u 10,8% oraz 84,7% chorych. Poważna czuciowa neuropatia dotyczyła 10,8% chorych. Wysokie odsetki obiektywnych odpowiedzi (62%) z medianą czasu trwania odpowiedzi oraz przeżycia wynoszącą odpowiednio 9,5 miesiący i 21,1 miesiący przy użyciu schematu zawierającego paklitaksel i karboplatynę w zaawansowanym lub nawrotowym CS obserwowali też inni autorzy [28]. Niewielką skuteczność (obiektywna odpowiedź u 8,3%, progresja u 50% chorych) w drugiej linii leczenia CS odnotowano przy stosowaniu gemcytabiny i docetakselu (odpowiednio 600mg/m<sup>2</sup> i 35mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15., cykle powtarzane co 4 tygodnie) [29].

## Podsumowanie

Rzadkość występowania CS trzonu macicy sprawia, że szereg zagadnień związanych z jego biologią i kliniką nie zostało dotychczas wyjaśnionych. Niezadowolające wyniki operacyjnego leczenia CS trzonu macicy sugerują celowość stosowania uzupełniającej RT obszaru miednicy, jednak jej rola została dotychczas potwierdzona jedynie w odniesieniu do poprawy wyleczeń miejscowych, bez wpływu na całkowite przeżycie. Wysokie ryzyko rozsiewu nowotworu obserwowane w tych guzach sugeruje celowość rozważenia uzupełniającego leczenia systemowego, ale jego wartość (również rodzaj i liczba cykli) nie została ostatecznie ustalona.

Obecne zalecenia odnośnie uzupełniającego leczenia CS trzonu macicy opracowane przez NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) przedstawiono w tabeli I [18].

## Piśmiennictwo

- McCluggage W. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2002, 12, 687-690.
- Zalewski K, Doniec J, Baranowski W, Bidziński M. Revised FIGO staging systems for gynecologic malignancies-2009 update. *Ginekol Pol*. 2010, 81, 778-782.
- Chiyoda T, Tsuda H, Tanaka H, [et al.]. Expression profiles of carcinosarcoma of the uterine corpus - are these similar to carcinoma or sarcoma? *Genes Chromosomes Cancer*. 2012, 51, 229-239.
- Grosman-Dziewiszek P, Dziegiel P, Zabel M. Zaburzenia ekspresji genów w raku endometrium jako cel terapii. *Ginekol Pol*. 2011, 82, 276-280.
- Growdon W, Roussel B, Scialabba V, [et al.]. Tissue-specific signatures of activating PIK3CA and RAS mutations in carcinosarcomas of gynecologic origin. *Gynecol Oncol*. 2011, 121, 212-217.
- Cimbaluk D, Rotmensh J, Scudiere J, [et al.]. Uterine carcinosarcoma: immunohistochemical studies on tissue microarrays with focus on potential therapeutic targets. *Gynecol Oncol*. 2007, 105, 138-144.
- Kondi-Pafiti A, Grapsa D, Hasiakos D, [et al.]. Carcinosarcomas of the uterus and ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009, 30, 93-97.
- Sawada M, Tsuda H, Kimura M, [et al.]. Different expression patterns of KIT, EGFR, and HER-2 (c-erbB-2) oncoproteins between epithelial and mesenchymal components in uterine carcinosarcoma. *Cancer Sci*. 2003, 94, 986-991.
- Callister M, Ramondetta L, Jhingran A, [et al.]. Mullerian mixed tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004, 58, 786-796.
- Garg G, Shah J, Kumar S, [et al.]. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2010, 20, 888-894.
- Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*. 2008, 111, 82-88.
- Park J, Kim D, Kim J, [et al.]. The role of pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy in surgical management of apparently early carcinosarcoma of uterus. *Ann Surg Oncol*. 2010, 17, 861-868.
- Reed N, Mangioni C, Malmstrom H, [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 Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer*. 2008, 44, 808-818.
- Chi D, Mychalczak B, Saigo P, [et al.]. The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 1997, 65, 493-498.
- Gerszten K, Faul C, Kounelis S, [et al.]. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 1998, 68, 8-13.
- Sampath S, Schultheiss T, Ryu J, Wong J. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010, 76, 728-734.
- Galaal K, Godfrey K, Naik R, [et al.]. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, 19, CD006812.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.2.2012.
- Vandenput I, Trovik J, Vergote I, [et al.]. The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinoma and carcinosarcoma of the endometrium: a collaborative study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011, 21, 332-336.
- Sutton G, Kauderer J, Carson L, [et al.]. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2005, 96, 630-634.
- Omura G, Blessing J, Major F, [et al.]. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1985, 3, 1240-1245.
- Wolfson A, Brady M, Rocereto T, [et al.]. 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.
- Hensley M. Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011, 25, 773-782.
- Einstein M, Klobocista M, Hou J, [et al.]. Phase II trial of adjuvant pelvic radiation "sandwiched" between ifosfamide or ifosfamide plus cisplatin in women with uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2012, 124, 26-30.
- Homesley H, Filiaci V, Markman M, [et al.]. 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.
- Powell M, Filiaci V, Rose P, [et al.]. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2010, 28, 2727-2731.
- Sutton G, Brunetto V, Kilgore L, [et al.]. 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.
- Lacour R, Euscher E, Atkinson E, [et al.]. A phase II trial of paclitaxel and carboplatin in women with advanced or recurrent uterine carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2011, 21, 517-522.
- Miller B, Blessing J, Stehman F, [et al.]. A phase II evaluation of weekly gemcitabine and docetaxel for second-line treatment of recurrent carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2010, 118, 139-144.