

Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования Минздрава РФ,
Санкт-Петербургская
педиатрическая
медицинская академия
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МАТКИ

А.Ф.Урманчеева, Е.А.Ульрих

Саркомы матки представляют собой редкую группу гетерогенных опухолей. Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией является стандартом хирургического лечения большинства сарком матки. Тазовая и/или парааортальная лимфаденэктомия показана при карциносаркомах. Данные по эффективности адъювантной лучевой, химиотерапии, гормонотерапии разноречивы. Лечение рецидивов сарком матки индивидуально с включением антрациклинов, ифосфамида, цисплатина, таксанов, гемцитабина

Саркомы матки являются редкими формами злокачественных опухолей матки (4-9%) и выявляются с частотой 1-2 случая на 100 000 женского населения [1-3]. Наиболее частые гистологические формы представлены лейомиосаркомами, эндометриальными стромальными саркомами и карциносаркомами. Средний возраст больных лейомиосаркомами 48-54 года, эндометриальными стромальными 41-63 года и карциносаркомами 62-67 лет. Саркомы матки имеют агрессивное клиническое поведение с высокой частотой местных рецидивов и еще более дистанционных. По данным Italian Cooperation Task Force, из 99 пациенток с рецидивами сарком матки у 30% локализация опухолевых очагов была в малом тазу, у 44% - дистанционно, у 25% - в сочетании [4]. Медиана развития рецидива, за исключением эндометриальных стромальных сарком низкой степени злокачественности, составляет менее 2-х лет и в обратной зависимости от стадии. Тогда как эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности могут рецидивировать через большие временные интервалы, более чем через 20 лет. Большинство дистанционных метастазов вовлекает легкие, верхнюю половину живота, в то время как метастазы в мозг редки.

Стадия заболевания является наиболее важным прогностическим фактором для всех гистотипов, с 5-летней общей выживаемостью 50-55% для I стадии и 8-12% II-IV [5]. Существенных различий в зависимости от гистотипа опухоли не установлено, за исключением эндометриальных стромальных сарком низкой степени злокачественности с благоприятным прогнозом. Однако, по данным ретроспективного анализа Italian Cooperation Task Force о 249 больных саркомами матки, стадия, митотическая активность и гистотип являются независимыми прогностическими факторами [6]. По результатам исследования Olach et al., прогноз хуже при лейомиосаркомах [7].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Тотальная абдоминальная гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией является стандартом лечения сарком матки.

Лейомиосаркома

Двусторонняя аднексэктомия может не выполняться пациенткам репродуктивного возраста с локализованным опухолевым процессом при отсутствии макроскопических изменений в яичниках. В одном исследовании случай-контроль не было выявлено различий в безрецидивной и общей выживаемости среди 25 больных с сохраненными яичниками и 25 с удаленными яичниками [8].

Тазовая и/или парааортальная лимфаденэктомия не показана при лейомиосаркомах ввиду редкого вовлечения лимфатических узлов при макроскопически недиссеминированных опухолях.

Наиболее сложная дилемма возникает при установлении диагноза лейомиосаркомы после выполнения консервативных операций по поводу миомы матки у молодых женщин. Стандартом является выполнение повторной операции с экстирпацией матки. Хотя описаны единичные случаи успешных беременностей после консервативных операций при лейомиосаркомах [9], но, возможно, данные наблюдения касаются гладкомышечных опухолей с неясной злокачественной потенциальностью (smooth muscle tumors of unknown malignant potential STUMP). Учитывая возможность диагноза лейомиосаркомы, рекомендуется перед консервативным

лечением миом (эмболизацией маточных артерий, радиоволновой аблацией, миомэктомией) выполнение УЗИ, МРТ, гистероскопии с биопсией эндометрия.

Карциносаркома

Тазовая и/или парааортальная лимфаденэктомия показана при карциносаркомах ввиду высокой частоты лимфогенного метастазирования. В исследовании GOG по изучению прогностических факторов при ранних стадиях сарком матки позитивные лимфатические узлы были у 15% из 167 пациенток с гомологичными карциносаркомами и у 21% из 134 с гетерологическими карциносаркомами [10]. По мнению Temkin SM et al. [11], селективная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия и число удаленных узлов коррелируют с риском рецидива и выживаемостью.

При карциносаркоме также показано полное хирургическое стадирование, включающее перитонеальную цитологию, оментэктомию, перитонеальную биопсию с последующим выполнением опухолевой циторедукции.

Эндометриальная стромальная саркома

Стандартный объем операции - тотальная абдоминальная гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией. Даже при низкой степени злокачественности показано удаление яичников, учитывая гормональный рецепторположительный статус данных опухолей. Спорным остается вопрос о лимфаденэктомии. Но в двух небольших сериях исследований вовлечение в метастазирование перитонеальных лимфатических узлов достигало 33-45% при первичных или повторных операциях [12, 13].

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Наружное облучение таза широко используется с адьювантной целью, и, по мнению многих клиницистов, снижает частоту локальных рецидивов без существенного влияния на общую выживаемость, так как большинство пациенток с развившимися местными рецидивами имеют и отдаленные метастазы.

Лейомиосаркома

На сегодня адьювантная лучевая терапия не включается в стандарт лечения лейомиосарком I и II стадий. Предварительные результаты исследования EORTC (166 больных) по рандомизации на только хирургическое лечение или сочетание с адьювантной тазовой лучевой терапией не выявили различий в безрецидивной и общей выживаемости больных [14].

Карциносаркома

В исследование GOG 150 были включены 206 больных саркомами матки I, II, III и IV стадий (40% I, II) после оптимальной циторедукции, рандомизированные на тотальное абдоминальное облучение или 3 цикла ифосфамид с цисплатином. Частота рецидивов в течение 5 лет в первой группе составила 58%, во второй - 52%, а 5-летняя общая выживаемость - 34 и 47% [15].

Эндометриальная стромальная саркома

Только в двух ретроспективных исследованиях отмечен положительный эффект адьювантной лучевой терапии, но число включенных больных невелико [16, 17].

ТЕРАПИЯ

Два наиболее активных препарата при мягкотканых саркомах - доксорубин и ифосфамид. Доза-эффект при доксорубине (более 75 мг/м²) и ифосфамиде (более 10 г/м²) составляет 20-35%. Комбинация доксорубина (50-60 мг/м²) с ифосфамидом (5-7,5 г/м²) и дакарбазином (850-900 мг/м²) позволяет достичь ответа в 25-47% при распространенном или рецидивном процессе [18, 19]. Три больших рандомизированных исследования не выявили преимуществ в дополнении к комбинации доксорубин/дакарбазин ифосфамида [20-22].

Антипролиферативная активность данных препаратов изучается при саркомах матки. В рандомизированном исследовании GOG среди 146 пациенток с распространенными саркомами матки эффективность составила 16% от доксорубина и 24% (p=нд) от комбинации доксорубина с дакарбазином [22]. Детально монотерапия доксорубином была выше при лейомиосаркомах, чем при карциносаркомах (25% против 10%).

Фаза II GOG-исследования продемонстрировала эффективность ифосфамида (1,5 г/м² ежедневно 5 дней) в 17% среди 35 больных лейомиосаркомой, в 33% среди 21 больной эндометриальной стромальной саркомой и в 32% среди 28 больных карциносаркомой, а в комбинации доксорубином 50 мг/м² с ифосфамидом 5 г/м² у 30% из 33 больных лейомиосаркомой.

Фаза I швейцарского исследования (SAKK) выявила обнадеживающие результаты комбинации доксорубина (50-90 мг/м² в/в 2,3-й дни) с ифосфамидом (10-12 г/м² длительной инфузией в течение 5 дней с колоннестимулирующим фактором). Общий ответ составил 55% как для мягкотканых, так для и гинекологических сарком, с 3-летней выживаемостью 25% [23].

Лейомиосаркома

В табл. 1 представлена эффективность цитостатиков при распространенных и рецидивных формах лейомиосарком.

Препараты таргетной терапии находятся в стадии изучения. Проспективное исследование фазы II по изучению доксорубина с бевацизумабом у первично нелеченных метастатических мягкотканых сарком (40% из которых лейомиосаркомы матки) выявило низкую активность - только 12% - с высокой кардиотоксичностью [29].

Карциносаркома

В табл. 2 представлена эффективность цитостатиков при распространенных и рецидивных формах карциносарком.

Эндометриальная стромальная саркома

Эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности экспрессируют эстрогенные и

Таблица 1

Эффективность цитостатиков при распространенных и рецидивных формах лейомиосарком

Автор	Агент	Доза и режим	Число больных	Общий ответ
Sutton (24)	Ифосфамид	1, 5 г/м ² 1-5-й дни	35	6 (17%)
Sutton (25)	Липосомальный доксорубин	50 мг/м ² каждые 4 недели	32	5 (16%)
Look (26)	Гемцитабин	1000 мг/м ² 1, 8, 15-й дни каждые 4 недели	42	9 (20%)
Hensley (27)	Гемцитабин + Доцетаксел	900 мг/м ² 1 и 8-й дни +100 мг/м ² 8-й день каждые 3 недели	34	18 (53%)

Таблица 2

Эффективность цитостатиков при распространенных и рецидивных формах карциносарком

Автор	Агент	Доза и режим	Число больных	Общий ответ
Sutton (25)	Ифосфамид	1, 5 г/м ² 1-5-й дни	28	9 (32%)
Thigpen (28)	Цисплатин	50 мг/м ²	63	12 (19%)
Curtin (30)	Паклитаксел	135–170 мг/м ² каждые 3 недели	44	8 (18%)
Toyoshima (31)	Паклитаксел + Доксорубин	175 мг/м ² +AUC 6 каждые 3 недели	5	4 (80%)
Homesley (32)	Ифосфамид+ Паклитаксел	1.6 г/м ² ежедневно 3 дня + 135 мг/м ² 1-й день каждые 3 недели	88	40 (45%)
Miller (33)	Топотекан	1.5 мг/м ² ежедневно 5 дней каждые 3 недели	48	5 (10%)

прогестеронные рецепторы, и документированы случаи ответа на гормонотерапию прогестинами при распространенном опухолевом процессе [35–37]. Недифференцированные эндометриальные стромальные саркомы (высокой степени злокачественности) могут дать ответ на доксорубин и ифосфамид [38].

Адьювантная химиотерапия

Мета-анализ 14 исследований по доксорубициновой адьювантной терапии при мягкотканых саркомах, проведенных в 1970-х и 1980-х годах, продемонстрировали увеличение безрецидивной и общей выживаемости [39]. Последнее итальянское исследование по изучению эффективности 5 циклов эпирубицина (60 мг/м² 2 дня) + ифосфамид (1,8 г/м² 5 дней) также определили увеличение 5-летней общей выживаемости [40].

Число работ по адьювантной химиотерапии при саркомах матки невелико. Ранние нерандомизированные ретроспективные исследования демонстрировали эффект комбинации VAC (винкристин, актиномицин-Д, циклофосфамид) и CYVADIC (винкристин, доксорубин, циклофосфамид, дакарбазин). Последующие работы [41–43] не выявили преимуществ адьювантной доксорубициновой химиотерапии или комбинации VAC. Единственное завершённое рандомизированное исследование GOG среди 156 больных саркомами матки I и II стадий (8 циклов доксорубин 60 мг/м² каждые 3 недели или наблюдение) также не выявило различий в безрецидивной и общей выживаемости [44].

Платиносодержащая химиотерапия предлагается в адьювантной химиотерапии **карциносарком матки**. По данным Resnik et al. [45] 2-летняя выживаемость составила 92% среди 23 больных карциносаркомами матки I-II, кто получал адьювантно цисплатин (50 мг/м² 1-й день) + доксорубин (50 мг/м² 1-й день) + этопозид (100 мг/м² 1 и 2-й дни).

В американском исследовании GOG 2-летняя безрецидивная и общая выживаемость составила соответственно 69 и 82%, а 7-летняя 54 и 52% при назначении адьювантно 3 циклов ифосфамида (1,5 г/м² 1-4-й дни) + цисплатина (20 мг/м² 1-4-й дни) каждые 3 недели. В ранее упомянутом исследовании GOG по сравнительной оценке адьювантного тотального абдоминального облучения с 3 циклами цисплатина (20 мг/м² 1-4-й дни) + ифосфамида (1,5 г/м² 1-4-й дни) предварительные результаты среди 207 больных карциносаркомами матки I-IV стадий после оптимальной циторедукции были в пользу химиотерапии по показателю относительного риска смерти (0,67), но с большей гематологической токсичностью [15]. В настоящее время предлагается последовательная адьювантная терапия: послеоперационное облучение с последующими 3 циклами химиотерапии цисплатином (60–80 мг/м² в 1-й или 3-й дни) + ифосфамидом (1,2 г/м² 1–3-й дни). Проводится французское рандомизированное исследование по оценке эффективности адьювантной химиотерапии цисплатином + доксорубицином + ифосфамидом и адьювантной лучевой терапии [46].

Роль адьювантной гормонотерапии при эндометриальной стромальной саркоме не изучалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркомы матки представляют собой редкую группу гетерогенных опухолей. Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией является стандартом хирургического лечения большинства сарком матки. Тазовая и/или парааортальная лимфаденэктомия показана при карциносаркомах. Данные по эффективности адьювантной лучевой, химиотерапии, гормонотерапии разноречивы. Лечение рецидивов сарком матки индивидуально с включением антрациклинов, ифосфамида, цисплатина, таксанов, гемцитабина. В табл. 3 представлена современная лечебная тактика в зависимости от гистотипа сарком матки.

Таблица 3
Лечебная тактика при саркомах матки

Гистотип	Хирургическое лечение	Адьювантная лучевая терапия	Адьювантная терапия (?)
Лейомиосаркома	Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией	-	3 цикла ифосфамидом (1,2 г/м ² 1-3 дни)+доксорубицином (20 мг/м ² 1-3 дни) /эпирубицином (25 мг/м ² 1-3 дни) каждые 3 недели
Карциносаркома	Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией + тазовая и/или парааортальная лимфаденэктомия	Облучение малого таза	+ 3 цикла цисплатином (20 мг/м ² 1-3 дни) + ифосфамидом (1,2 г/м ² 1-3 дни) ± доксорубицином (20 мг/м ² 1-3 дни) /эпирубицином (25 мг/м ² 1-3 дни) каждые 3 недели
Эндометриальная стромальная саркома низкой степени	Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией	-	Прогестинотерапия мегестрол ацетатом 160 мг ежедневно в течение 24 месяцев
Недифференцированная эндометриальная стромальная саркома	Тотальная гистерэктомия с аднексэктомией	-	3 цикла ифосфамидом (1,2 г/м ² 1-3 дни)+доксорубицином(20 мг/м ² 1-3 дни) /эпирубицином (25 мг/м ² 1-3 дни) каждые 3 недели

Литература

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки. – 1996. – Санкт-Петербург: Гиппократ. – 128 с.
2. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза) – Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – 2003. – Москва. – 46 с.
3. Harlow B.L., Weiss N.S., Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus // J. Natl. Cancer. Inst. – 1986. – Vol.76 – P.399-402.
4. Gadducci A., Cosio S., Romanini A., Genazzani A.R. The management of patients with uterine sarcoma: A debated clinical challenge // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2008 Feb. – Vol.65(2) – P.129-142.
5. Salazar O.M., Dunne M.E. The role of radiation therapy in the management of uterine sarcomas // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1980. – Vol.6 – P.899-902.
6. Gadducci A., Sartori E., Landoni F. et al. The prognostic relevance of histological type in uterine sarcomas: a Cooperation Task Force (CTF) multivariate analysis of 249 cases // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2002. – Vol.23 – P.295-299.
7. Olab K.S., Dunn J.A., 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 // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 1992. – Vol.99. – P.590-594.
8. Giuntoli 2nd R.L., Metzinger D.S., DiMarco C.S. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy // Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol.89. – P.460-469.
9. Major F.J., Blessing J.A., Silverberg S.G. et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynaecologic Oncology Group study // Cancer. – 1993. – Vol.71(Suppl. 4). – P.1702-1709.
10. Lissoni A., Cormio G., Bonazzi C. et al. Fertility-sparing surgery in uterine leiomyosarcoma // Gynaecol. Oncol. – 1998. – Vol.70. – P.348-350.
11. Temkin S.M., Hellmann M., Lee Y.C., Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2007. – Vol.17. – P.215-219.
12. Riopel J., Plante M., Renaud M.C., Roy M., Tetu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma // Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol.96. – P.402-406.
13. Reich O., Winter R., Regauer S. Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? // Gynaecol. Oncol. – 2005. – Vol.97. – P.982-983. [131]
14. Reed N., Mangioni C., Malmstrom H. et al. First results of a randomized trial comparing radiotherapy versus observation postoperatively in patients with uterine sarcomas. An EORTC-GCG study // Int. J. Gynaecol. Cancer. – 2003. – Vol.13(Suppl. 1). – P.4 [abs. p112].
15. Wolfson A.H., Brady M.F., Rocereto T.F. et al. A Gynaecologic Oncology Group randomized trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide + mesna (CIM) in optimally debulked stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. ASCO Annual Meeting Proceedings, Part 1 // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24 (June 20 Suppl.) [abstract5001].
16. Piver M.S., Rutledge F.N., Copeland L. et al. Uterine endolymphatic stromal myosis: A collaborative study // Obstet. Gynaecol. – 1995. – Vol.64 – P.173.
17. Bramwell V., Quirt I., Warr D. et al. Combination chemotherapy with doxorubicin, dacarbazine, and ifosfamide in advanced adult soft tissue sarcoma. Canadian Sarcoma Group-National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Natl. Cancer. Inst. – 1989. – Vol.81. – P.1496-1499.
18. Elias A., Ryan L., Sulkes A., Collins J., Aisner J., Antman K.H. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 1989. – Vol.7. – P.1208-1216.
19. Antman K., Crowley J., Balcerzak S.P. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol.11. – P.1276-1285.

20. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH. *et al.* Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol.11. – P.1269-1275.
21. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H. *et al.* Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.13. – P.1537-1545.
22. Omura GA, Major FJ, Blessing JA. *et al.* A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas // *Cancer.* – 1983. – Vol.52. – P.626-632.
23. Leyvraz S, Bacchi M, Cerny T. *et al.* Phase I multicenter study of combined high-dose ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced sarcomas. Swiss Group for Clinical Research (SAKK) // *Ann. Oncol.* – 1998. – Vol.9. – P.877-884.
24. Sutton GP, Blessing JA, Barrett FJ. *et al.* Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* – 1992. – Vol.166. – P.556-559.
25. Sutton G, Blessing J, Hanjani P, Kramer P. Gynecologic Oncology Group. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynaecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol.96/ – P.749-752.
26. Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci 3rd JA, Rose P.G. Gynaecologic Oncology Group (GOG) Study. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynaecologic Oncology Group (GOG) Study // *Gynaecol. Oncol.* – 2004. – Vol.92. – P.644-647.
27. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E. *et al.* Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20. – P.2824-2831.
28. Thigpen T, Blessing JA, Beecham J. *et al.* Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: A Gynaecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol.9. – P.1962-1966.
29. D'Adamo D, Anderson SE, Albritton K. *et al.* Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft tissue sarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.7135-7142.
30. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, DeGeest K. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study // *Gynaecol. Oncol.* – 2001. – Vol.83. – P.268-270.
31. Toyoshima M, Akabira J, Matsunaga G. *et al.* Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus // *Gynaecol. Oncol.* – 2004. – Vol.94. – P.774-778.
32. Homesley HD, Filiaci V, Markman M. *et al.* Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynaecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25 – P.526-531.
33. Miller DS, Blessing JA, Schilder J, Munkarab A, Lee YC. Phase II evaluation of topotecan in carcinosarcoma of the uterus: a Gynaecologic Oncology Group study // *Gynaecol. Oncol.* – 2005. – Vol.98. – P.217-221.
34. Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy // *Gynaecol. Oncol.* – 1990. – Vol.39. – P.364-367.
35. Zhai YL, Kobayashi Y, Mori A. *et al.* Expression of steroid receptors, Ki-67, and p53 in uterine leiomyosarcomas // *Int. J. Gynaecol. Pathol.* – 1999. – Vol.18. – P.20-28.
36. Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors // *Hum. Pathol.* – 2001. – Vol.32. – P.984-987.
37. Leitao MM, Soslow RA, Nonaka D. *et al.* Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma // *Cancer.* – 2004. – Vol.101. – P.1455-1462.
38. van Nagell Jr. JR, Hanson MB, Donaldson ES, Gallion HH. Adjuvant vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide therapy in stage I uterine sarcomas. A pilot study // *Cancer.* – 1986. – Vol.57 – P.1451-1454.
39. Adjuvant, chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (SMAC). *Cochrane Database Syst Rev* 2000 – CD001419.
40. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E. *et al.* Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas // *Oncology.* – 2003. – Vol.65(Suppl.2) – P.80-84.
41. Gadducci A, Romanini A. Adjuvant chemotherapy in early stage uterine sarcomas: an open question // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 2001. – Vol.22. – P.352-357.
42. Odunsi K, Moneke V, Tammela J. *et al.* Efficacy of adjuvant CYVADIC chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: results of long-term follow-up // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2004. – Vol.14. – P.659-664.
43. Hempling RE, Piver MS, Baker TR. Impact on progression-free survival of adjuvant cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin (adriamycin), and dacarbazine (CYVADIC) chemotherapy for stage I uterine sarcoma. A prospective trial // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.18. – P.282-286.
44. Omura GA, Blessing JA, Major F. *et al.* A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynaecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol.3 – P.1240-1245.
45. Resnik E, Chambers SK, Carcangiu ML, Koborn EL, Schwartz PE, Chambers JT. A phase II study of etoposide, cisplatin, and doxorubicin chemotherapy in mixed mullerian tumors (MMT) of the uterus // *Gynaecol. Oncol.* – 1995. – Vol.56. – P.370-375.
46. Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Kerbrat P. *et al.* Adjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide, and doxorubicin followed by radiotherapy in localized uterine sarcomas: results of a case-control study with radiotherapy alone // *Int. J. Gynaecol. Cancer.* – 2004. – Vol.14 – P.1112-1117.