

第7章

癌肉腫・肉腫の治療

総説

子宮肉腫は婦人科腫瘍の中でも特に予後不良の腫瘍であり、標準的治療法が確立していない。その大きな理由として、発生頻度が低いために臨床試験の実施が困難であることが挙げられる。肉腫の大部分は子宮体部に発生し、子宮体部悪性腫瘍全体の4~9%と報告されている¹⁾。子宮肉腫は上皮性・間葉性混合腫瘍(癌肉腫 carcinosarcoma や腺肉腫 adenosarcoma)と間葉性腫瘍(平滑筋肉腫 leiomyosarcoma, 子宮内膜間質肉腫 endometrial stromal sarcoma など)に大別される。発症年齢のピークは、平滑筋肉腫と子宮内膜間質肉腫が50歳前後であるのに対して、癌肉腫は60歳以降で、比較的高齢である^{2,4)}。全生存期間中央値は子宮内膜間質肉腫では76カ月であるのに対して、癌肉腫と平滑筋肉腫はそれぞれ28カ月、31カ月である²⁾。

子宮肉腫の病理組織学的診断は、頻度が低く、同一組織型であっても多彩な形態を示すため、しばしば大きな困難を伴う。しかし、治療方針の決定と予後予測は組織学的診断に負うところが大きいため、婦人科医、放射線科医と病理医間の情報の共有により診断を確定することが重要である。

癌肉腫は癌腫成分と肉腫成分から構成される腫瘍で、悪性ミュラー管(中胚葉)混合腫瘍 malignant müllerian (mesodermal) mixed tumor とよばれていた。肉腫成分が子宮に存在する間葉系組織に分化している場合には同所性 homologous, 軟骨, 横紋筋や骨など、本来子宮に存在しない間葉系組織への分化を示す場合には異所性 heterologous とよぶ。いずれの場合も肉眼的には子宮内腔へ突出するポリープ状の隆起を形成することが多い。組織発生については combination tumor theory, collision tumor theory, composition tumor theory の3つの説がこれまで提唱されてきた。クロナリティー解析によって、癌肉腫のほとんどが単一細胞由来で、腫瘍発生の過程で上皮様形態を示す部分と間質様形態を示す部分に分化するという combination tumor theory を支持する結果が示された⁵⁾。臨床病理学的には、共通するリスク因子、リンパ行性転移が多いなどの知見から、癌肉腫は肉腫よりはむしろ癌腫に近い性格を有していることが示されている。したがって、手術や術後治療は高悪性度の子宮体癌に準じて行われる(CQ35~CQ37)。

平滑筋肉腫の病理組織学的診断には Hendrickson と Kempson のグループによって提唱された診断基準⁶⁾が広く用いられている。すなわち、①細胞異型、②核分裂(指数)、③凝固壊死を総合的に評価する。平滑筋肉腫の初回治療は、摘出可能な症例では腹式単純子宮全摘出術と両側付属器摘出術が基本で(CQ38)、拡大手術やリンパ節郭清の追加が予後を改善することを示す明確なエビデンスがない。術後治療としての放射線治療や化学療法の有効性も、第Ⅲ相試験による明確なエビデンスとして示されていないのが現状である。

子宮内膜間質肉腫はもともと低悪性度と高悪性度に分類されていたが、WHO分類第3版(2003年)では、高悪性度子宮内膜間質肉腫が、子宮内膜間質との類似性が必ずしも認められないとの理由で、未分化子宮内膜肉腫 undifferentiated endometrial sarcoma とよばれることとなった⁷⁾。その後、子宮内膜間質に似た細胞形態を示し、異型が目立つ腫瘍、あるいは未分化子宮内膜肉腫とされていた腫瘍のうち比較的均一な細胞からなる腫瘍は、低悪性度子宮内膜間質肉腫にみられる *JAZFI-SUZ12* (*JJAZ1*) の融合遺伝子はみられないが、cyclin D1 の発現や *YWHAE-NUT2A/B* (*FAM22A/B*) の融合遺伝子が再現性を持ってみられることから、WHO分類第4版(2014年)では高異型度子宮内膜間質肉腫として独立した疾患単位とされた(**CQ39**)。この名称はWHO分類第3版(2003年)より前の高悪性度子宮内膜間質肉腫とは定義が若干異なっており、文献を読むときには注意が必要である。また、未分化子宮内膜肉腫とされていた腫瘍のうち高異型度子宮内膜間質肉腫を除いたものは極めて高度な細胞異型を示し、子宮内膜間質細胞との類似性がみられないため、名称から「内膜」がはずされ、未分化子宮肉腫と名称が変更された。なお、WHO分類第4版(2014年)に基づき改訂された本邦の『子宮体癌取扱い規約 病理編 第4版』(2017年7月発行)⁸⁾では、「悪性度」という用語から「異型度」に変更となった。よって現行のWHO分類第4版(2014年)では、低異型度子宮内膜間質肉腫、高異型度子宮内膜間質肉腫、未分化子宮肉腫の3つに分類されており⁹⁾、本稿ではWHO分類第4版(2014年)以降のものは、これに倣い「異型度」と表記する(**CQ39**)。

子宮内膜間質肉腫の治療も平滑筋肉腫と同様に、腹式単純子宮全摘出術と両側付属器摘出術による手術が基本であるが(**CQ39**)、低悪性度子宮内膜間質肉腫で9~33%、高悪性度子宮内膜間質肉腫(旧分類)で15~18%の骨盤内や傍大動脈のリンパ節への転移が認められるため^{10,11)}、リンパ節郭清(生検)が必要であるとの見解がある。悪性度にかかわらず放射線照射および化学療法の有効性は明らかではなく、第Ⅱ相試験相当の臨床試験の結果を待つ必要がある。

腺肉腫は良性腺上皮と肉腫成分から構成される混合腫瘍で、葉状のポリープ様隆起性病変を形成することで知られている。頻度は癌肉腫の1/9に過ぎない¹²⁾。発症年齢は癌肉腫よりも若く、100例を対象とした検討では患者の年齢分布は14~89歳、中央値は58歳である¹³⁾。腫瘍の発生部位は76%が子宮内膜、6%が子宮頸部内膜、4%が筋層である。肉腫成分の異型は必ずしも明瞭ではないため、内膜ポリープあるいは頸管ポリープと診断され、再発を繰り返すことがあるため注意を要する。腺肉腫の治療は他の肉腫と同様に腹式単純子宮全摘出術と両側付属器摘出術による手術が基本で、リンパ節郭清や術後治療の有効性は明らかでない。腺肉腫は他の肉腫と比較して予後良好で、5年生存率は、術前にⅠ期と考えられる症例で79%、Ⅲ期と考えられる症例で48%であることが報告されている¹²⁾。腺肉腫の病理組織学的予後不良因子として、脈管侵襲、横紋筋肉腫への分化、肉腫成分の過剰増殖(adenosarcoma with sarcomatous overgrowth)が指摘されている¹⁴⁾。

最後に、『子宮体癌取扱い規約 第3版』¹⁵⁾から子宮肉腫のみを対象としたFIGO 2008進行

期分類¹⁶⁾が採用された(40頁)。この分類は平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫、腺肉腫を対象としており、癌肉腫の分類は子宮体癌に準じる。子宮肉腫の進行期の決定にあたっては、開腹所見による腫瘍の進行度の把握と組織型の確定が必須となっている。平滑筋肉腫および子宮内膜間質肉腫と腺肉腫ではT1分類が異なっているので注意が必要である。

【参考文献】

- 1) Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2,677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 204-8 (レベルⅣ)
- 2) 藤田宏行, 安達進, 紀川純三, 杉山徹, 竹内聡. 子宮肉腫の臨床病理学的検討-KCOG および平成14年度厚生労働省子宮肉腫研究班による retrospective study. *産婦の進歩* 2004 ; 56 : 463-5 (レベルⅣ)
- 3) Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, et al. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology* 2004 ; 67 : 33-9 (レベルⅢ)
- 4) Akahira J, Tokunaga H, Toyoshima M, Takano T, Nagase S, Yoshinaga K, et al. Prognoses and prognostic factors of carcinosarcoma, endometrial stromal sarcoma and uterine leiomyosarcoma : a comparison with uterine endometrial adenocarcinoma. *Oncology* 2006 ; 71 : 333-40 (レベルⅢ)
- 5) Wada H, Enomoto T, Fujita M, Yoshino K, Nakashima R, Kurachi H, et al. Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 5379-85 (レベルⅢ)
- 6) Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. a clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 535-58 (レベルⅢ)
- 7) Hendrickson MR, Tavassoli FA, Kempson RL, McCluggage WG, Haller U, Kubik-Huch RA. Mesenchymal tumours and related lesions. In : Tavassoli FA, Devilee P, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon, 2003, pp233-44 (規約)
- 8) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会 編. 子宮体癌取扱い規約 病理編 第4版. 金原出版, 東京, 2017 (規約)
- 9) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herington CS, Young RH. CHAPTER 5 Tumours of the uterine corpus. *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th Edition. IARC Press, Lyon, 2014, pp142-5 (規約)
- 10) Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 630-4 (レベルⅢ)
- 11) Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Tetu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 402-6 (レベルⅢ)
- 12) Arend R, Bagaria M, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, et al. Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. *Gynecol Oncol* 2010 ; 119 : 305-8 (レベルⅢ)
- 13) Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus : a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990 ; 21 : 363-81 (レベルⅢ)
- 14) Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, Miller A, Fetter B, Brady MF. Adenosarcoma of the uterus : a Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1992 ; 11 : 75-88 (レベルⅢ)
- 15) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本放射線腫瘍学会 編. 子宮体癌取扱い規約 第3版. 金原出版, 東京, 2012 (規約)
- 16) Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 ; 104 : 177-8 (規約)

CQ 35

子宮癌肉腫に対して推奨される手術術式は？

推奨

- ①子宮体癌に準じて子宮全摘出術および両側付属器摘出術を奨める(グレードB)。
- ②上記術式に加えて、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)、大網切除術を行うことを提案する(グレードC1)。

目的

術前診断で子宮癌肉腫とされた場合に推奨される手術術式について検討する。

解説

子宮癌肉腫は腫瘍病態的に子宮体癌に近似する腫瘍であると考えられ、NCCNガイドライン2017年版では子宮体癌の高悪性度で分類され、類内膜癌G3と同様に治療されるべきとしている¹⁾。

癌肉腫は子宮内腔に向かって隆起性病変を形成することが多いため、比較的早期より性器出血をきたし、子宮内膜生検で癌肉腫との診断は確定しないことがあっても、平滑筋肉腫や子宮内膜間質肉腫とは異なり、術前に90%以上の症例で悪性腫瘍の診断が得られる²⁾。癌肉腫は通常の子宮体癌よりも悪性度の高い組織型で、類内膜癌G3症例と比較しても、診断時から子宮外病変を伴っている場合が多く、進行期別の比較でもIa~IV期(FIGO 1988分類)のいずれの進行期においても有意に予後不良である³⁾。子宮内膜生検で子宮体癌と診断された場合でも、画像検査上、子宮内腔への隆起性病変が認められれば、癌肉腫を疑って注意深い病理組織学的検討を行い、必要であれば免疫組織化学的染色を併用する。

術前に癌肉腫の診断が確定している場合で、完全摘出が見込まれる症例に対しては、腹式単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術を基本として、さらに骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)および大網切除術を行うことを考慮する。これに腹腔細胞診も行う。術中に子宮外病変が判明した場合は、最大限の腫瘍減量術を行う。本邦で行われた多施設共同後方視的研究において、進行期子宮癌肉腫症例でoptimal debulking surgery(最大残存腫瘍径1cm以下)が行われた症例は、suboptimal surgery(最大残存腫瘍径1cmをこえる)であった症例に比較して全生存期間が有意に良好であった⁴⁾。子宮頸部間質浸潤が明らかで完全切除が見込まれる症例に対しては、広汎子宮全摘出術あるいは準広汎子宮全摘出術が考慮されてよいが、その治療的意義は確立されていない⁵⁾。

骨盤および傍大動脈リンパ節への転移は、平滑筋肉腫に比較すると高率で⁶⁾、転移部には

癌腫成分が組織学的に認められることが多い⁷⁾。リンパ節郭清の是非を確かめた前方視的臨床試験はないものの、これまでにいくつかの後方視的研究で、リンパ節郭清による予後の改善が認められている⁸⁻¹¹⁾。NCI(National Cancer Institute)のSEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results)データベースに基づく後方視的検討では、骨盤腔内に腫瘍が局限していた癌肉腫 1,855 例の中で所属リンパ節郭清が行われた 965 例のリンパ節転移率は 14%で、リンパ節郭清を行った症例の方が行わなかった症例よりも、いずれの進行期の比較においても全生存期間が延長した¹¹⁾。また、本邦で行われた多施設共同後方視的研究においても、骨盤リンパ節郭清が予後改善に寄与する可能性が示唆されている⁸⁾。

【参考文献】

- 1) Uterine Neoplasms (Version 1. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン) 【委】
- 2) Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, et al. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology* 2004 ; 67 : 33-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Bansal N, Herzog TJ, Seshan VE, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, et al. Uterine carcinosarcomas and grade 3 endometrioid cancers : evidence for distinct tumor behavior. *Obstet Gynecol* 2008 ; 112 : 64-70 (レベルⅡ) 【旧】
- 4) Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, Nakamura T, Satoh T, Nishikawa T, et al. Optimal cytoreductive surgery in patients with advanced uterine carcinosarcoma : a multi-institutional retrospective study from the Japanese gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2016 ; 141 : 447-53 (レベルⅢ) 【検】
- 5) Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, Ihara Y, Akamatsu N, Enomoto T, et al. Clinical outcomes of uterine sarcomas : results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990-2003). *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 1358-63 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus : the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 215-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors : further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 666-74 (レベルⅣ) 【旧】
- 8) Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, Nakamura T, Satoh T, Nishikawa T, et al. Prognostic factors in patients with uterine carcinosarcoma : a multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Clin Oncol* 2016 ; 21 : 168-76 (レベルⅢ) 【検】
- 9) Alagkiozidis I, Weedon J, Grossman A, Wang P, Mize B, Wilson K, et al. Extent of lymph node dissection and overall survival in patients with uterine carcinosarcoma, papillary serous and endometrioid adenocarcinoma : A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015 ; 24 : 9-13 (レベルⅢ) 【検】
- 10) Hoellen F, Waldmann A, Benthin S, Hanker L, Rody A, Fischer D. The role of lymphadenectomy in uterine sarcoma : a clinical practical approach based on retrospective analysis. *Anticancer Res* 2014 ; 34 : 985-93 (レベルⅢ) 【検】
- 11) 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 : 82-8 (レベルⅢ) 【旧】

CQ 36

子宮癌肉腫に対して推奨される術後治療は？

推奨

- ①術後化学療法を選択する場合は、イホスファミド、プラチナ製剤、パクリタキセルなどを含む治療を提案する(グレードC1)。
- ②放射線治療(全骨盤照射)も提案できる(グレードC1)。

目的

子宮癌肉腫に対する術後化学療法や放射線治療の有用性について検討する。

解説

子宮癌肉腫の完全摘出症例においても骨盤内外再発が多く認められることから、術後治療の検討が必要であるが、術後治療に関するランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)はわずかにあるのみである。

子宮癌肉腫における術後化学療法のRCTは、1980年代に行われた当初の試験では子宮肉腫として取り扱われており、癌肉腫、平滑筋肉腫が混在して治療されていた経緯がある。癌肉腫のみに層別化した解析では、CYVADIC療法〔シクロホスファミド+ビンクリスチン+アドリマイシン(ドキソルピシン塩酸塩)+ダカルバジン〕により約63~70%の5年生存率を得ている¹⁻⁴⁾。その後、子宮癌肉腫を対象とした臨床試験が行われるようになった。GOG150試験において全腹腔照射(whole abdominal irradiation; WAI)とイホスファミド+シスプラチン療法(IP療法)の比較試験が行われ、5年再発率はWAI 58%、IP療法 52%と差を認めず、5年生存率はWAI 35%、IP療法 45%であり、進行期と年齢で調整したところ、WAIに比べIP療法の方が死亡率が29%低かった⁵⁾。これは統計的に有意ではなかったものの、放射線治療に比較し、化学療法がより有用である傾向を示した。この結果から、米国では、術後補助療法としてIP療法が現在のところ標準治療と考えられている。

子宮癌肉腫に対する新たな治療戦略として、近年TC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)が注目されている。本邦で行われた第II相試験で、腫瘍が完全摘出もしくはoptimal cytoreduction(最大残存腫瘍径1cm未満)された症例を対象としてTC療法を術後補助療法として試みたところ、2年無増悪生存率、2年全生存率がそれぞれ78%、88%であり、TC療法の有用性が示唆された⁶⁾。現在、GOG(Gynecologic Oncology Group)ではTC療法とイホスファミド+パクリタキセル療法の有効性を比較する臨床試験が進行中(NCT00954174)である。

放射線治療単独による術後治療の有用性も報告されている⁷⁾。最大規模の後方視的検討と

して、米国 NCI のデータベースから得られた 2,461 例の子宮癌肉腫に関する解析がある。その結果は、初回手術後に放射線治療を施行した群の 5 年生存率が 42% で、施行しなかった群の 33% に比べて予後に有意差が認められている⁸⁾。しかし、I・II 期症例の放射線照射に関する RCT の報告はなく、予後改善への寄与は未だ不明である。

【参考文献】

- 1) Piver MS, DeEulis TG, Lele SB, Barlow JJ. Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and dimethyl-triazeno imidazole carboxamide (CYVADIC) for sarcomas of the female genital tract. *Gynecol Oncol* 1982 ; 14 : 319-23(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Emrich LJ. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J Surg Oncol* 1988 ; 38 : 233-9(レベルⅡ) 【旧】
- 3) 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 ; 18 : 282-6(レベルⅢ) 【旧】
- 4) Odunsi K, Moneke V, Tammela J, Ghamande S, Seago P, Driscoll D, et al. Efficacy of adjuvant CYVADIC chemotherapy in early-stage uterine sarcomas : results of long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 659-64(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futoran RJ, 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 (GOG150). *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 177-85(レベルⅡ) 【旧】
- 6) Otsuki A, Watanabe Y, Nomura H, Futagami M, Yokoyama Y, Shibata K, et al. Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resected carcinosarcoma of the uterus : a phase II trial by the Japanese Uterine Sarcoma Group and the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 92-7(レベルⅢ) 【検】
- 7) Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1998 ; 68 : 8-13(レベルⅢ) 【旧】
- 8) Clayton Smith D, Kenneth Mcdonardo O, Gaffney DK. The impact of adjuvant radiation therapy on survival in women with uterine carcinosarcoma. *Radiother Oncol* 2008 ; 88 : 227-32(レベルⅢ) 【旧】

CQ 37

子宮癌肉腫の進行・再発例に対する治療法は？

推奨

- ①進行例に対しては、子宮全摘出術と可及的腫瘍減量術が可能であれば、手術療法を提案する(グレードC1)。
- ②進行・再発例の化学療法としては、イホスファミド、プラチナ製剤、パクリタキセルなどを含む薬剤を提案する(グレードC1)。
- ③孤発再発例で完全切除が可能であれば、手術療法を提案する(グレードC1)。

目的

子宮癌肉腫の進行・再発例に対する治療法について検討する。

解説

子宮癌肉腫では、開腹時に既に進行した状態にあることがしばしばである。したがって、進行した癌肉腫ではCQ35で述べた術式を標準とし、可能な限りの腫瘍摘出を行うことが重要で、残存腫瘍が少ないほど予後が改善するとされている。

子宮癌肉腫に対する化学療法について、単剤での奏効率はイホスファミド32%¹⁾、パクリタキセル18%²⁾、シスプラチン18%³⁻⁵⁾、アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)10%⁶⁾程度などの第Ⅱ相試験の結果が報告されている。

GOG108試験において、進行・再発子宮癌肉腫194例に対し、イホスファミド単剤投与群(1.5g/m²×5日間)102例とイホスファミド(1.5g/m²×5日間)+シスプラチン(20mg/m²×5日間)併用群92例の両者間で、治療成績と有害事象が比較された⁷⁾。奏効率はイホスファミド単剤投与群で36%、2剤併用群で54%、無増悪期間中央値はそれぞれ4.0カ月、6.0カ月と有意差が認められたが、全生存期間中央値はそれぞれ7.6カ月と9.4カ月で有意差はみられていなかった。併用群では単剤群と比べ有害事象の頻度が有意に増加することから十分な注意が必要であり、減量投与となることも多い^{7,8)}。

44例の子宮癌肉腫に対しパクリタキセル(170mg/m²、放射線治療既往症例は135mg/m²)を3週間隔で投与することの有効性が検討された第Ⅱ相試験では、奏効率が18%であった²⁾。この結果から、パクリタキセルは子宮癌肉腫に対して有効性があると考えられた。GOG161試験では、子宮癌肉腫のⅢ・Ⅳ期および再発例179例に対してイホスファミド単独療法(2.0g/m²×3日間)とイホスファミド(1.6g/m²×3日間)+パクリタキセル(135mg/m²)併用療法との比較が行われた⁹⁾。奏効率は単独群が29%、併用群が45%で、無増悪期間中央値は単独群3.6カ月、併用群5.8カ月、全生存期間中央値は単独群8.4カ月、併用群13.5カ

月で、パクリタキセル併用群の有用性が認められた。以上より、イホスファミド+シスプラチン療法、イホスファミド+パクリタキセル療法いずれも奏効率でイホスファミド単独療法を上回ったが、米国では現在、毒性の少ないイホスファミド+パクリタキセルが標準療法と位置付けられている。

一方、パクリタキセル(175 mg/m²)とカルボプラチン(AUC 5~6)との併用療法(TC療法)を行い、その後、可能な症例では全骨盤照射 45Gy+腔内照射を追加し、奏効率が初回治療例で60%、再発例で55%、無増悪生存期間中央値は初回治療例で16カ月、再発例で12カ月であったとの報告がある¹⁰⁾。したがって、TC療法はイホスファミドとパクリタキセルの併用療法と同じく、子宮癌肉腫に有効と期待されている。GOG232B試験としてTC療法が進行・再発子宮癌肉腫を対象に検討され、奏効率54%、無増悪生存期間中央値7.6カ月、全生存期間中央値14.7カ月という良好な成績を示した¹¹⁾。また、本邦で行われたTC療法の第Ⅱ相試験では、進行・再発子宮癌肉腫6例に対しTC療法が試みられ、奏効率66.7%、無増悪生存期間中央値9.1カ月という結果であった¹²⁾。現在GOG261試験としてイホスファミド+パクリタキセル療法とTC療法とを比較する第Ⅲ相試験が進行中である(NCT00954174)。

子宮癌肉腫の化学療法や放射線治療以外の治療として、ホルモン療法が奏効する可能性は高くはないと考えられる。その理由の一つとして、エストロゲンならびにプロゲステロンの受容体の発現頻度が子宮体癌に比較して低いことが挙げられる¹³⁾。一方、再発病巣に対する手術療法の有効性に関する報告は少ないが、子宮体癌と同様に、局所的に切除可能で他に転移病巣を認めない症例に関しては手術療法を考慮してもよい。また、症例数は少ないが、肺または腹腔内の転移病巣の切除によって生存期間の延長がみられた報告もある¹⁴⁾。分子標的治療薬に関しては、現在のところ有効なものは示されていない。

【参考文献】

- 1) Sutton GP, Blessing JA, Rosenshein N, Photopulos G, DiSaia PJ. Phase II trial of ifosfamide and mesna in mixed mesodermal tumors of the uterus (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 161 : 309-12(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, DeGeest K. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001 ; 83 : 268-70(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Thigpen JT, Blessing JA, Orr JW Jr, DiSaia PJ. Phase II trial of cisplatin in the treatment of patients with advanced or recurrent mixed mesodermal sarcomas of the uterus. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 271-4(レベルⅢ) 【旧】
- 4) Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1962-6(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Gershenson DM, Kavanagh JA, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA, Wharton JT. Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 618-21(レベルⅢ) 【旧】
- 6) Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983 ; 52 : 626-32(レベルⅡ) 【委】
- 7) Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, 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 : 147-53 (レベルⅡ) 【旧】
- 8) van Rijswijk RE, Vermorken JB, Reed N, Favalli G, Mendiola C, Zanaboni F, et al. Cisplatin, doxorubicin and ifosfamide in carcinosarcoma of the female genital tract. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (EORTC 55923). Eur J Cancer 2003 ; 39 : 481-7 (レベルⅢ) 【旧】
 - 9) Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, Kilgore LC, et al ; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma : a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 526-31 (レベルⅡ) 【旧】
 - 10) Hoskins PJ, Le N, Ellard S, Lee U, Martin LA, Swenerton KD, et al. Carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent uterine malignant mixed müllerian tumors. The British Columbia Cancer Agency experience. Gynecol Oncol 2008 ; 108 : 58-62 (レベルⅢ) 【旧】
 - 11) Powell MA, Filiaci V, Rose PG, Mannel RS, Hanjani P, Degeest K, 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 : 2727-31 (レベルⅢ) 【旧】
 - 12) Takano T, Otsuki T, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Paclitaxel-carboplatin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus : the Japan Uterine Sarcoma Group and Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study. Int J Clin Oncol 2014 ; 19 : 1052-8 (レベルⅢ) 【検】
 - 13) Ansink AC, Cross PA, Scorer P, de Barros Lopes A, Monaghan JM. The hormonal receptor status of uterine carcinosarcomas (mixed müllerian tumours) : an immunohistochemical study. J Clin Pathol 1997 ; 50 : 328-31 (レベルⅣ) 【旧】
 - 14) Yoshinaga M, Togami S, Tsuji T, Fukamachi N, Kamio M, Yanagi M, et al. Clinical outcome of metastatic uterine leiomyosarcoma and carcinosarcoma in a single institute. J Obstet Gynecol Res 2007 ; 33 : 818-22 (レベルⅣ) 【旧】

CQ 38

子宮平滑筋肉腫に対して推奨される手術術式と術後治療は？

推奨

- ①腹式単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術を含めた完全摘出を目的とした手術を奨める(グレードB)。
- ②追加治療が必要と考えられる場合には、化学療法を提案する(グレードC1)。

目的

子宮平滑筋肉腫に対する手術術式および術後治療に関して、十分な症例数で行われた前方視的研究はこれまでにみられないため、後方視的研究と限られた症例数での臨床試験をもとに検討する。

解説

子宮平滑筋肉腫は稀な悪性腫瘍で、症状・所見が子宮筋腫と類似し、子宮筋層内に限局している症例では術前の診断確定が困難なことが多い。実際、半数以上は子宮筋腫として手術を受け、術後の病理組織学的検査により初めて本腫瘍と判明する(付記)。

子宮平滑筋肉腫は予後不良で、唯一有効な治療は早期の完全摘出とされている。術前あるいは術中に平滑筋肉腫の診断が確定している場合で、完全摘出が見込まれる症例に対しては、単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術を標準術式とする。平滑筋肉腫の卵巣への転移率は約4%で、逆に卵巣に転移をきたしている場合は既に肉眼的にも卵巣以外の子宮外進展を伴う進行症例が多い¹⁻³⁾。一方で、卵巣摘出に関しては、予後にほとんど影響しないとする後方視的研究が多数あり¹⁻³⁾、平滑筋肉腫は若年者の方が予後良好との報告³⁾から、閉経までに相当の期間がある若年者で、腫瘍が画像検査ならびに術中肉眼所見で子宮に限局している早期症例の場合は卵巣温存を考慮できる。また、同じ理由で、子宮筋腫の診断で卵巣を温存した子宮全摘出術を受け、術後に平滑筋肉腫と判明した場合、再開腹による両側卵巣摘出の有用性は低いと考えられる。なお、卵巣温存に関しては、危険性を十分に説明した上で、早期症例の若年者に対して卵巣温存が考慮できる旨を「推奨」に入れることがガイドライン委員会で議論されたが、現時点では解説としての記載にとどめた。

平滑筋肉腫は比較的早期より肺、肝に血行性に転移しやすいが、後腹膜リンパ節への転移は6~11%と低率である³⁻⁵⁾。リンパ節に転移をきたしている場合は既に肺、肝への血行性転移や腹腔内播種がみられる進行症例が多く³⁾、腫瘍が肉眼的に子宮に限局している症例のリンパ節転移率は0~4%と低率である⁴⁾。I・II期症例の後腹膜リンパ節郭清の意義は他の子宮体部悪性腫瘍に比較すると限定的で^{2,4,6)}、画像検査にて後腹膜リンパ節の腫大が確認

された場合に郭清(生検)を考慮する⁴⁾。

子宮平滑筋肉腫の摘出は子宮と一塊で切除されるべきであり、細切による摘出は禁忌である^{7,8)}。筋腫核出術後に平滑筋肉腫と診断された場合は、残存病巣の可能性を考え再開腹による標準術式を行う⁹⁾。臨床経過やMRI検査で術前に平滑筋肉腫がある程度疑われている場合で、肉腫でなければ子宮温存の希望があり筋腫核出術を行おうとする症例に対しては、術中に迅速病理組織学的検査を行うことが望ましい。この場合、術中の限られた切片数での迅速病理組織学的検査では過小評価になりやすく、その時点で肉腫ではないと診断された場合でも術後の永久標本での詳細な検索の結果から平滑筋肉腫が判明することもあること、結果として平滑筋肉腫であった場合は、最初から子宮全摘出術を行うより有意に再発リスクが高く予後も不良であること¹⁰⁾を説明しておく必要がある。

術後治療に関してのメタアナリシスでは、早期症例(I・II期)に対する術後化学療法の意義は明らかでない¹¹⁾。NCCNガイドライン2017年版では、平滑筋肉腫のI期に対しては経過観察または化学療法を考慮するとしているが、II・III期の平滑筋肉腫完全切除後の術後治療の選択肢としては化学療法および/または放射線治療を提案している¹²⁾。術後化学療法に関する数少ない第III相試験として、手術進行情期I・II期の完全摘出例(平滑筋肉腫だけでなく癌肉腫も含まれている)に対して無治療群とアドリマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)単剤投与群を比較した結果、無再発期間中央値は延長されたものの、全生存期間中央値は改善されなかった¹³⁾。しかし、I期の完全摘出例に対するアドリマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)単剤投与群あるいはCYVADIC〔シクロホスファミド+ビンクリスチン+アドリマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)+ダカルバジン〕治療群の比較検討では、無治療群に対していずれも有意に無再発期間を改善している¹⁴⁾。第II相試験としては、ドセタキセルとゲムシタビンを併用したDG療法が行われ、2年生存率で59%という良好な成績を示している¹⁵⁾。

子宮平滑筋肉腫に対する術後照射の有用性は否定的である。I・II期の完全摘出例に術後照射を行ったものの、生存率も局所制御率も改善しなかった¹⁶⁾。平滑筋肉腫103例を含むI・II期の肉腫224例に対する第III相試験で、術後照射は予後を改善せず、平滑筋肉腫症例のみに限ると局所制御効果もなかった¹⁷⁾。子宮外病変を有するIII期以上の症例に行った術後照射も予後に寄与しなかった¹⁸⁾。

ホルモン療法については、平滑筋肉腫の6割がエストロゲンおよびプロゲステロンの受容体を発現すると報告され、エストロゲン受容体が発現している腫瘍に対するアロマターゼ阻害薬の効果が報告されてはいるが¹⁹⁾、RCTのデータはない。

付記 悪性度不明な平滑筋腫瘍

子宮平滑筋腫瘍の良性・悪性の病理組織学的鑑別は、①細胞異型、②核分裂(指数)、③凝固壊死などの所見によって総合的になされる。これらの所見の一部が認められるものの平滑筋肉腫の診断基準を満たさず、悪性とも良性とも断定できない場合を、「悪性度不明な平滑筋腫瘍」とよぶ²⁰⁾。

「悪性度不明な平滑筋腫瘍」とされた場合、その一部に転移・再発をきたす症例が含まれる^{21,22)}。

子宮全摘出術が行われており病巣の残存がない症例では、平滑筋肉腫よりは悪性度が低いため、術後治療は不要であるが²³⁾、肺・肝・腹腔内等の転移しやすい部位の画像検査を術後定期的に行う。筋腫核出術あるいは子宮腔上部切断術が行われている症例では、年齢、挙児希望の有無、手術時の腫瘍残存の可能性などの因子を考慮し、子宮全摘出術・残存子宮頸部摘出術の追加手術について個別化して検討する。追加手術を行わない場合は、より慎重に定期管理を行う。

【参考文献】

- 1) Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus : prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 460-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 2) Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003 ; 91 : 209-12 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1,396 patients with uterine leiomyosarcomas : emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008 ; 112 : 820-30 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Ayhan A, Aksan G, Gultekin M, Esin S, Himmetoglu C, Dursun P, et al. Prognosticators and the role of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas. *Arch Gynecol Obstet* 2009 ; 280 : 79-85 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D, Muntz HG, Falkenberry SS, Nikrui N, et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma : lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993 ; 50 : 105-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Dafopoulos A, Tsikouras P, Dimitraki M, Galazios G, Liberis V, Maroulis G, et al. The role of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcoma : review of the literature and recommendations for the standard surgical procedure. *Arch Gynecol Obstet* 2010 ; 282 : 293-300 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) SGO Position Statement : Morcellation. Society of Gynecologic Oncology ; 2013.
<https://www.sgo.org/newsroom/position-statements-2/morcellation/> (レポート) 【委】
- 8) Power Morcellation and Occult Malignancy in Gynecologic Surgery. The American College of Obstetrics and Gynecologists ; 2014.
<http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Power-Morcellation-and-Occult-Malignancy-in-Gynecologic-Surgery> (レポート) 【委】
- 9) Lissoni A, Cormio G, Bonazzi C, Perego P, Lomonico S, Gabriele A, et al. Fertility-sparing surgery in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 348-50 (レベルⅢ) 【旧】
- 10) Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma : does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 257-60 (レベルⅢ) 【旧】
- 11) Bogani G, Fuca G, Maltese G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma : a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2016 ; 143 : 443-7 (レベルⅠ) 【検】
- 12) Ricci S, Giuntoli RL 2nd, Eisenhauer E, Lopez MA, Krill L, Tanner EJ 3rd, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol* 2013 ; 131 : 629-33 (レベルⅢ) 【検】
- 13) 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 (レベルⅢ) 【旧】
- 14) Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Emrich LJ. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J Surg Oncol* 1988 ; 38 : 233-9 (レベルⅡ) 【旧】
- 15) Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma : results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 563-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 16) Hornback NB, Omura G, Major FJ. Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 ; 12 : 2127-30 (レベルⅢ) 【旧】

- 17) Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Phase III randomised 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 : 808-18(レベルⅡ) 【旧】
- 18) Dusenbery KE, Potish RA, Judson P. Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 191-6(レベルⅢ) 【旧】
- 19) O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA, Leitao MM, Aghajanian C, et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 424-9(レベルⅢ) 【委】
- 20) Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 535-58(レベルⅢ) 【委】
- 21) Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, Milam MR, Bodurka DC, Malpica A. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential : a retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 324-6(レベルⅢ) 【旧】
- 22) Ip PP, Cheung AN, Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) : a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 992-1005(レベルⅢ) 【旧】
- 23) Ng JS, Han A, Chew SH, Low J. A clinicopathologic study of uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP). *Ann Acad Med Singapore* 2010 ; 39 : 625-8(レベルⅢ) 【旧】

CQ 39

子宮内膜間質肉腫に対して推奨される手術術式と術後治療は？

推奨

- ①腹式単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術を奨める(グレードB)。
- ②骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)や腫瘍減量術も提案する(グレードC1)。
- ③I期の低異型度子宮内膜間質肉腫では術後治療を奨めない(グレードD)。
- ④未分化子宮肉腫・高異型度子宮内膜間質肉腫に対して追加治療が必要と考えられる場合には、化学療法を提案する(グレードC1)。

目的

子宮内膜間質肉腫の診断が得られた場合、推奨される基本術式について後方視的研究をもとに検討する。さらに、術後治療としてのホルモン療法、化学療法および放射線治療について検討する。

解説

子宮内膜間質肉腫は、その稀な発生頻度のために治療法に関する前方視的研究はほとんどみられず、標準治療法は未だ確立していない。子宮筋腫、子宮腺筋症として手術され、術後初めて本腫瘍の診断に至ることも多い¹⁾。

2014年のWHO分類の改訂により、2003年より低悪性度子宮内膜間質肉腫と未分化子宮内膜肉腫に分類されていた子宮内膜間質肉腫は、再び低異型度と高異型度の子宮内膜間質肉腫と未分化子宮肉腫に細分類された^{1,2)}。JAZF1-SUZ12融合遺伝子を有する比較的低悪性度の腫瘍とYWHAЕ-FAM22A/Bの遺伝子再構成を有する進行性で予後不良の組織型が同定され、それぞれの病理学的性質や臨床的悪性度の違いより、低異型度と高異型度の子宮内膜間質肉腫と未分化子宮肉腫に細分類された^{1,2)}。もともと希少疾患である上、新しい疾患概念である高異型度子宮内膜間質肉腫と未分化子宮肉腫については、現在のところ臨床像を含め治療法に関するエビデンスは乏しい。また高異型度子宮内膜間質肉腫の名称はWHO分類第3版(2003年)より前の高悪性度子宮内膜間質肉腫とは定義が若干異なっており、文献を読むときには注意が必要である。

NCCNガイドライン2017年版では、低異型度子宮内膜間質肉腫と高異型度子宮内膜間質肉腫、平滑筋肉腫、未分化子宮肉腫の治療について、別個に記述している³⁾。

子宮内膜間質肉腫に対する標準術式は、単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術である。その他、腹水細胞診、播種病巣のサンプリングを行う。それ以上の拡大術式に治療的効果は証明されていない。また、比較的若年者に発症が多く、I期の低異型度症例で両側付属

器摘出術の有無が再発や生存に差をもたらさなかったことから、卵巣温存が検討されつつある^{4,5)}。WHO分類第3版(2003年)以前の高悪性度子宮内膜間質肉腫(旧分類)の場合は、骨盤あるいは傍大動脈のリンパ節転移がそれぞれ18%(2/11例)、15%(2/13例)にみられていることから⁶⁾、リンパ節郭清(生検)が考慮されることがある⁷⁾。さらに、高悪性度子宮内膜間質肉腫(旧分類)では子宮外病巣を伴うことが多く、残存なく摘出し得た症例の全生存期間が52カ月であるのに対して、病巣を十分に摘出し得なかった症例は2カ月であったとする報告⁶⁾を考慮すると、大網の切除を含めた腫瘍減量術を考慮する必要がある。一方、低異型度子宮内膜間質肉腫においても、骨盤リンパ節転移が9%(2/23例)~33%(5/15例)であるとの報告から^{6,8)}、リンパ節郭清(生検)は検討されるべきであろう。ただし、低悪性度の場合、骨盤リンパ節郭清⁴⁾も子宮外病巣の切除⁶⁾も、ともに予後に相関しないとの報告もある。

低異型度子宮内膜間質肉腫の術後治療に関しては、手術で病巣が完全摘出できれば経過観察を考慮することができるとされているが⁹⁾、NCCNガイドライン2017年版では、Ⅱ~Ⅳ期症例には術後ホルモン療法が推奨されている³⁾。実際、エストロゲンおよびプロゲステロンの受容体を発現することが多く、medroxyprogesterone acetate(MPA)、GnRHa、アロマターゼ阻害薬であるレトロゾールなどホルモン療法が中心となるが^{9,10)}、ホルモン受容体の有無や卵巣温存により適応、使用方法を十分に考慮する必要がある。また、低異型度子宮内膜間質肉腫Ⅲ・Ⅳ期症例の術後にホルモン療法を行い予後が改善したとの報告もある⁴⁾。低異型度子宮内膜間質肉腫に対する術後照射に関しては、高度の筋層浸潤や骨盤内に病巣が残存した症例などに術後照射が試みられ局所再発が減少したとの報告もあるが、生命予後に寄与するかは不明であり、症状緩和目的以外の放射線治療の実施については疑問視されている⁹⁾。

NCCNガイドライン2017年版では、Ⅰ期で完全摘出された未分化子宮肉腫に対する補助療法として、経過観察と化学療法の両者が提示されている³⁾。完全摘出されたⅡ期およびⅢ期では、再発のリスクを考慮して術後補助化学療法および/または放射線治療が記載されている。不完全摘出に終わった症例では、基本的に化学療法と緩和的放射線治療の併用もしくは化学療法単独が推奨される³⁾。低異型度子宮内膜間質肉腫に比し、エストロゲンおよびプロゲステロンの受容体の発現が低い¹¹⁾ため、ホルモン療法は推奨されず、むしろ化学療法あるいは放射線治療が中心となる⁹⁾。化学療法のレジメンとしては術後治療に特化した報告はないが、パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法(TC療法)もしくはCQ40の進行・再発子宮内膜間質肉腫に対する化学療法で述べるレジメンが主体となると考えられる。放射線治療に関しては、21例の子宮内膜間質肉腫(15例の術後照射を含む)に対し良好な局所制御効果を示したとする報告¹²⁾がある一方で、子宮内膜間質肉腫28例を含む手術進行期Ⅰ・Ⅱ期肉腫224例に対する第Ⅲ相RCTでは、術後照射は予後の改善に寄与していない¹³⁾。

【参考文献】

- 1) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herington CS, Young RH. CHAPTER 5 Tumours of the uterine corpus.

- World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th Edition. IARC Press, Lyon, 2014, pp142-5 (規約) 【委】
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会 編. 子宮体癌取扱い規約 病理編 第4版. 金原出版, 東京, 2017 (規約) 【委】
 - 3) Uterine Neoplasms (Version 1, 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン) 【委】
 - 4) Amant F, De Knijf A, Van Calster B, Leunen K, Neven P, Berteloot P, et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer* 2007 ; 97 : 1194-9 (レベルⅢ) 【旧】
 - 5) Li AJ, Giuntoli RL 2nd, Drake R, Byun SY, Rojas F, Barbuto D, et al. Ovarian preservation in stage I low-grade endometrial stromal sarcomas. *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 1304-8 (レベルⅢ) 【旧】
 - 6) Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 630-4 (レベルⅢ) 【旧】
 - 7) Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D, Muntz HG, Falkenberry SS, Nikrui N, et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma : lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993 ; 50 : 105-9 (レベルⅢ) 【旧】
 - 8) Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Tétu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 402-6 (レベルⅢ) 【旧】
 - 9) Mansi JL, Ramachandra S, Wiltshaw E, Fisher C. Endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 113-8 (レベルⅣ) 【旧】
 - 10) Garrett A, Quinn MA. Hormonal therapies and gynaecological cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008 ; 22 : 407-21 (レベルⅣ) 【旧】
 - 11) Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma : steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990 ; 39 : 364-7 (レベルⅣ) 【旧】
 - 12) Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Pötter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 739-48 (レベルⅢ) 【旧】
 - 13) Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, 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 : 808-18 (レベルⅡ) 【旧】

CQ 40

子宮平滑筋肉腫・子宮内膜間質肉腫の切除不能進行例や再発例に対して推奨される治療法は？

推奨

- ①再発例で完全切除が可能な場合は手術療法を提案する(グレードC1)。
- ②化学療法も考慮する(グレードC1)。
- ③低異型度子宮内膜間質肉腫ではホルモン療法を提案する(グレードC1)。
- ④症状緩和を目的とする放射線治療も考慮する(グレードC1)。

目的

予後の厳しい子宮肉腫の進行・再発例に対して期待できる治療法について検討する。

解説

子宮肉腫の切除不能進行例や再発例の治療方針は全く確立されていない。また、発生頻度も低いため、十分な症例数で行われた前方視的研究がほとんどない。

切除不能な初発症例に対しては化学療法や放射線治療が治療の中心となり、低異型度子宮内膜間質肉腫に対しては、これにホルモン療法が加わる。現時点でいずれの治療も十分な効果が期待できないため、孤発症例など許容できる侵襲の範囲で摘出が可能ならば手術療法を、局所の対症療法として放射線治療を考慮すべきである。

化学療法では、単剤の奏効率として、アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)で25%¹⁾、ゲムシタピンで21%²⁾、イホスファミドで17%³⁾と報告されている。一方、シスプラチンは無効とされ^{4,5)}、エトポシド注射剤は11%⁶⁾、経口剤で7%⁷⁾、パクリタキセルでは9%⁸⁾と、いずれも満足できる奏効率ではない。多剤併用療法では、アドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)に併用する薬剤としてダカルバジン¹⁾とイホスファミド⁹⁾を用いたレジメンがいずれも30%と良好な奏効率を示しているが、同時に毒性も増強している。一方、シクロホスファミドを併用するレジメンでは、シクロホスファミドとの併用効果が認められなかった¹⁰⁾。手術切除不能な平滑筋肉腫の初回治療として、ゲムシタピンとドセタキセルの併用療法(DG療法)が53%もの高い奏効率を示したことより¹¹⁾、GOGによって追試が行われた。その結果、切除不能の進行平滑筋肉腫の初回化学療法としての奏効率は36%¹²⁾、化学療法後の再発症例を対象としたセカンドライン化学療法の奏効率は27%¹³⁾と良好な結果であった。その後、DG療法にベバシズマブの上乗せ効果を検討したGOG250試験の結果が報告されたが¹⁴⁾、ベバシズマブの追加により無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)、奏効期間とも延長は認められず、依然DG療法が標準的な化学療法と結論している。しかし、2017年に発表されたDG療法とアドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)を比較した第Ⅲ

相試験(GeDDis 試験)では、PFS、全生存期間(overall survival: OS)の有意差はないもののQOLの観点からアドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)単剤の優位性が報告された¹⁵⁾。よって現時点では、依然としてファーストラインの標準治療はアドリアマイシン(ドキソルビシン塩酸塩)であり、セカンドライン以降の選択肢としてDG療法があると位置付けられる。またDG療法について、本邦では強い骨髄抑制や間質性肺炎などの有害事象に対する懸念があり、使用にあたり投与量や投与方法についての工夫も検討されている¹⁶⁾。

最近、進行・再発の悪性軟部腫瘍に対するセカンドライン以降の薬剤選択として、パゾパニブ、トラベクテジン、エリブリンが承認された。承認となった試験では、いずれもアントラサイクリンを含む前治療後に単剤で投与され、対象例には平滑筋肉腫が含まれている。マルチチロシンキナーゼ阻害薬の一つであるパゾパニブの有効性を検討するRCTでは、平滑筋肉腫においても有効性が示唆された¹⁷⁾。AGO(Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)では現在、進行・再発癌肉腫、子宮平滑筋肉腫を対象とし、パゾパニブ±ゲムシタピンの効果、安全性をみる第Ⅱ相試験(PazoDoble)が進行中である。

トラベクテジンはアントラサイクリン系薬剤を含むレジメンによる治療を受けたことのある切除不能あるいは転移性の子宮平滑筋肉腫患者に対する選択肢としてNCCNガイドライン2017年版に掲載されている¹⁸⁾。518例(平滑筋肉腫378例、うち子宮原発212例)に対してダカルバジン単剤と比較し、1.5カ月のPFS中央値を4.2カ月と延長させた(ハザード比0.55)¹⁹⁾。

エリブリンは、アントラサイクリン系薬剤の治療を含む少なくとも2レジメンの前治療後に増悪した進行または再発の軟部肉腫(平滑筋肉腫または脂肪肉腫)を対象とし、ダカルバジンを標準治療として比較検討された第Ⅲ相試験で、主要評価項目であるOSにおいて、対照薬であるダカルバジン投与群(OS中央値11.5カ月)に比較して13.5カ月と統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.77)²⁰⁾。

これらの薬剤について、投与の優先順位などは確定しておらず、病状やそれぞれの薬剤の投与方法や有害事象を考慮して投与されているのが現状である。

進行・再発平滑筋肉腫に対する放射線治療は効果に乏しく²¹⁾、化学療法と緩和的放射線治療の併用、または化学療法単独が主体である¹⁸⁾。ホルモン療法の有効性に関するエビデンスは少ないが、エストロゲン受容体陽性かつ、もしくはプロゲステロン受容体陽性の子宮平滑筋肉腫にはアロマトラーゼ阻害薬を考慮することができる²²⁾。

進行・再発子宮内膜間質肉腫のうち、低異型度症例に対してはホルモン療法をまず検討すべきである¹⁸⁾。その根拠として、肺転移を有する進行例と術後再発例に対して、MPA^{23,24)}やアロマトラーゼ阻害薬であるレトロゾール²⁵⁾が良好な効果を示している。ホルモン療法無効例や高異型度子宮内膜間質肉腫、未分化子宮肉腫に対しては、低異型度症例よりホルモン感受性が低いこと²⁶⁾、および病勢進行が速いことより、化学療法もしくは放射線治療を検討すべきである²⁷⁾。

進行・再発子宮内膜間質肉腫への化学療法に関するエビデンスは平滑筋肉腫に比して非常

に少なく、臨床試験も他の肉腫とともに行われたものがほとんどである。唯一、子宮内膜間質肉腫に対する単剤の効果を報告した臨床試験では、進行・再発例を対象にイホスファミド単剤投与が33%の奏効率を示している⁹⁾。子宮内膜間質肉腫の後方視的検討では、単剤および一部多剤併用においてアドリアマイシン(ドキシソルビシン塩酸塩)が比較的良好な効果を示したという報告もある²⁸⁾。多剤併用療法に関しては、シスプラチンをアドリアマイシン(ドキシソルビシン塩酸塩)に併用し有効であった報告や²⁹⁾、多発肺転移を伴うIV期の高悪性度子宮内膜間質肉腫にイホスファミド、アドリアマイシン(ドキシソルビシン塩酸塩)、シスプラチンを併用し著効した報告もみられる³⁰⁾。WHO分類第4版(2014年)で定義されたYWHAEの遺伝子再構成を有する高異型度子宮内膜間質肉腫に対し、アドリアマイシン(ドキシソルビシン塩酸塩)を含むレジメンで効果が認められたとする7例の後方視的な症例報告³¹⁾があるが、エビデンスの高い化学療法の報告はなく、今後の検証が必要である。

進行・再発子宮内膜間質肉腫に対する放射線治療のエビデンスは少ない。進行・再発例に症状緩和を目的とした照射を行い、全例がPR(partial response)となった報告³²⁾があるが、延命効果を示した報告はない。ホルモン療法や化学療法との併用を含めて、症状緩和を目的とした照射は考慮される。

【参考文献】

- 1) Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983 ; 52 : 626-32(レベルⅡ) 【旧】
- 2) Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci JA 3rd, Rose PG ; Gynecologic Oncology Group (GOG) study. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma : a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 644-7(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, McGehee R. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus : a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 556-9(レベルⅢ) 【旧】
- 4) Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1962-6(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Thigpen JT, Blessing JA, Wilbanks GD. Cisplatin as second-line chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent leiomyosarcoma of the uterus. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1986 ; 9 : 18-20(レベルⅢ) 【旧】
- 6) Slayton RE, Blessing JA, Angel C, Berman M. Phase II trial of etoposide in the management of advanced and recurrent leiomyosarcoma of the uterus : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1987 ; 71 : 1303-4(レベルⅢ) 【旧】
- 7) Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 267-71(レベルⅢ) 【旧】
- 8) Sutton G, Blessing JA, Ball H. Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 346-9(レベルⅢ) 【旧】
- 9) Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy : a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 747-50(レベルⅢ) 【旧】

- 10) Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, Homesley HD, Fowler WC Jr, Creasman W, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985 ; 55 : 1648-53 (レベルⅡ) 【旧】
- 11) Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma : results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2824-31 (レベルⅢ) 【旧】
- 12) Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma : a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 329-34 (レベルⅢ) 【旧】
- 13) Hensley ML, Blessing JA, DeGeest K, Abulafia O, Rose PG, Homesley HD. 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 : 323-8 (レベルⅢ) 【旧】
- 14) Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, Mannel RS, Behbakht K, Bakkum-Gamez JN, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma : an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 1180-5 (レベルⅡ) 【検】
- 15) Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS) : a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 1397-410 (レベルⅡ) 【検】
- 16) Takano T, Niikura H, Ito K, Nagase S, Utsunomiya H, Otsuki T, et al. Feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced or recurrent uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan. *Int J Clin Oncol* 2014 ; 19 : 897-905 (レベルⅢ) 【検】
- 17) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 1879-86 (レベルⅡ) 【旧】
- 18) Uterine Neoplasms (Version 1. 2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン) 【委】
- 19) Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy : Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 786-93 (レベルⅡ) 【委】
- 20) Schoffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016 ; 387 : 1629-37 (レベルⅡ) 【委】
- 21) Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL Jr. Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988 ; 71 : 845-50 (レベルⅣ) 【旧】
- 22) George S, Feng Y, Manola J, Nucci MR, Butrynski JE, Morgan JA, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014 ; 120 : 738-43 (レベルⅢ) 【検】
- 23) Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretschmar A, Thuss-Patience PC, Dörken B, et al. 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 : 464-9 (レベルⅢ) 【旧】
- 24) Nakayama K, Ishikawa M, Nagai Y, Yaegashi N, Aoki Y, Miyazaki K. Prolonged long-term survival of low-grade endometrial stromal sarcoma patients with lung metastasis following treatment with medroxyprogesterone acetate. *Int J Clin Oncol* 2010 ; 15 : 179-83 (レベルⅢ) 【旧】
- 25) Krauss K, Bachmann C, Hartmann JT, Siegmann K, Sotlar K, Wallwiener D, et al. Management of late recurrence of a low-grade endometrial stromal sarcoma (LGESS) : treatment with letrozole. *Anticancer Res* 2007 ; 27 : 3477-80 (レベルⅣ) 【旧】

- 26) Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma : steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990 ; 39 : 364-7(レベルⅣ) 【旧】
- 27) Mansi JL, Ramachandra S, Wiltshaw E, Fisher C. Endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 113-8(レベルⅣ) 【旧】
- 28) Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL Jr. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 60-5(レベルⅣ) 【旧】
- 29) Peters WA 3rd, Rivkin SE, Smith MR, Tesh DE. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors. *Gynecol Oncol* 1989 ; 34 : 323-7(レベルⅢ) 【旧】
- 30) Yamawaki T, Shimizu Y, Hasumi K. Treatment of stage IV "high grade" endometrial stromal sarcoma with ifosfamide, adriamycin, and cisplatin. *Gynecol Oncol* 1997 ; 64 : 265-9(レベルⅣ) 【旧】
- 31) Hemming ML, Wagner AJ, Nucci MR, Chiang S, Wang L, Hensley ML, et al. YWHAE-rearranged high-grade endometrial stromal sarcoma : Two-center case series and response to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2017 ; 145 : 531-5(レベルⅣ) 【委】
- 32) Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Pötter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2001 ; 49 : 739-48(レベルⅢ) 【旧】