

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、35歳以上の患者に発生した2,677例の子宮肉腫の検討¹⁾では子宮体部悪性腫瘍全体の8%を占めることが示されている。肉腫の約半数は癌肉腫carcinosarcomaで、残りの大部分を平滑筋肉腫leiomyosarcoma, 子宮内膜間質肉腫endometrial stromal sarcoma, 腺肉腫adenosarcomaが占めている。国内の報告では子宮体部肉腫の43~46%が癌肉腫, 36~38%が平滑筋肉腫, 13~19%が子宮内膜間質肉腫であった^{2,3)}。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⁾。50%生存期間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、悪性ミューラー管（中胚葉）混合腫瘍malignant müllerian (mesodermal) mixed tumorとよばれていた。肉腫成分が特定の分化傾向を示さない場合には同所性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、手術や術後治療では高悪性度の子宮体癌に準じる傾向にある（CQ37～CQ39）。

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（CQ40）、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照射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低悪性度と高悪性度に分類されていたが、現行のWHO分類(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⁾。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(CQ41)、低悪性度子宮内膜間質肉腫で9～33%、未分化子宮内膜肉腫で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^{8,9)}、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。低悪性度子宮内膜間質肉腫はホルモン受容体が陽性であることから、内分泌療法の有効性も重要な検討課題である¹⁰⁾。

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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹¹⁾。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¹³⁾。

最後に、『子宮体癌取扱い規約 第3版』¹⁴⁾において子宮肉腫のみを対象としたFIGO2008進行期分類¹⁵⁾が採用された(27～28頁参照)。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。原発性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: 204–208 (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–

465 (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 : 33-39 (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 : 333-340 (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 : 5379-5385 (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 : 535-558 (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. Lyon : IARC Press, 2003 : 233-244 (規約)
- 8) 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 : 630-634 (レベルⅢ)
- 9) Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Tetu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 402-406 (レベルⅢ)
- 10) 片淵秀隆. 子宮肉腫. *日産婦誌* 2006 ; 58 : N253-N259 (レベルⅣ)
- 11) 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 : 305-308 (レベルⅢ)
- 12) 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 : 363-381 (レベルⅢ)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 ; 104 : 177-178 (規約)

CQ 37

子宮癌肉腫に対して推奨される手術術式は？

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行う (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)、大網切除を行うことが望ましい (グレードC1)。
- ③ 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る (グレードC1)。

☞ フローチャート7参照

【目的】

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2012年版では子宮体癌の高悪性度に分類され、類内膜腺癌G3と同様に治療されるべきとしている¹⁾。術前診断で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】

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であることの診断が得られる²⁾。しかし、癌肉腫は通常の子宮体癌よりも悪性度の高い組織型で、類内膜腺癌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 (旧FIGO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、完全摘出がほぼ見込まれる症例に対しては、子宮体癌高リスク群の標準術式である単純子宮全摘出術+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) および大網切除を行うことが推奨される。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⁴⁻⁶⁾。また、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⁷⁾、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⁸⁾。NCIのSEERデータベースに基づく後方視的検討では、骨盤腔内に腫瘍が限局していた癌肉腫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ほう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ており、予後改善に寄与する可能性が示唆されている⁹⁾。

【参考文献】

- 1) Uterine Neoplasms (Version 2, 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 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 : 33-39 (レベルⅢ)
- 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)
- 4) Vrzic-Petronijevic S, Likic-Ladjevic I, Petronijevic M, Argirovic R, Ladjevic N. Diagnosis and surgical therapy of uterine sarcoma. *Acta Chir Iugosl* 2006 ; 53 : 67-72 (レベルⅢ)
- 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 : 1358-1363 (レベルⅢ)
- 6) Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma : a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 ; 65 : 129-142 (レベルⅢ)
- 7) 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 : 215-219 (レベルⅢ)
- 8) 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 : 666-674 (レベルⅣ)
- 9) 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 (レベルⅢ)

CQ 38

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、パクリタキセルを含む化学療法が考慮される（グレードC1）。
- ② 放射線治療（全骨盤照射）も考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート7参照

【目的】

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はわずかにあるのみである。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】

子宮癌肉腫における術後化学療法のランダム化比較試験は、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+アドリアマイシン〔ドキシソルピシン塩酸塩〕+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⁾。ただし、症例数が少ないので今後の検討が必要である。近年の進行・再発の子宮癌肉腫に対する標準療法としてはイホスファミド+シスプラチン療法およびイホスファミド+パクリタキセル併用療法が推奨されている（CQ39参照）。術後治療のランダム化比較試験としてはイホスファミド+シスプラチン vs. 全腹部照射の第Ⅲ相試験（GOG150）の報告がある⁵⁾。全腹部照射は本邦では行われておらず、米国の放射線治療と本邦の放射線治療の方法論が異なることより本邦にはそぐわないが、両者の再発率はイホスファミド+シスプラチン群で低かったものの有意ではなかった。また、進行期を合致させた検討でも化学療法群が良好な傾向であったが、有意差は得られなかった。この結果をもとに、より有効な照射（IMRTなど）と化学療法との比較を行うランダム化試験が必要であると考えられる。一方、パクリタキセルを含むレジメンの術後化学療法の有効性に関しては、ランダム化比較試験は行われていないが、現在本邦で第Ⅱ相試験が進行中である。

化学療法による術後治療の報告が散見される一方、放射線照射単独による術後治療の有用性も指摘されている⁶⁾。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

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⁷⁾。しかし、I・II期例の放射線照射に関するランダム化比較試験の報告はなく、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 : 319-323 (レベルⅢ)
- 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 : 233-239 (レベルⅡ)
- 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 : 282-286 (レベルⅢ)
- 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 : 659-664 (レベルⅢ)
- 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 : 177-185 (レベルⅡ)
- 6) 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)
- 7) 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 : 227-232 (レベルⅢ)

CQ 39

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、手術療法を選択することが望ましい（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が望ましい（グレードC1）。
- ③ 腹腔内播種・再発や遠隔転移に対する治療として手術療法も考慮される（グレードC1）。

📄 フローチャート7参照

【目的】

子宮癌肉腫の進行・再発例に対する治療法について、最近の化学療法の新たな展開を中心に検討する。

【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CQ37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%程度などの第Ⅱ相試験結果が報告されている。

ランダム化比較試験（GOG108）として、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を検討した報告がみられる⁶⁾。その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い。ただし、併用群では単剤群と比べ有害事象の頻度が有意に増強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^{6,7)}。

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週間隔で投与した第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はある程度の有効性は認められると考え

られる。GOG161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 ($2.0\text{ g/m}^2 \times 3$ 日間) vs. イホスファミド ($1.6\text{ g/m}^2 \times 3$ 日間) + パクリタキセル (135 mg/m^2) 併用との比較が行われた⁸⁾。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ている⁸⁾。以上より、イホスファミド+シスプラチン群，イホスファミド+パクリタキセル群がそれぞれ奏効率でイホスファミド単独群を上回ったが、より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づけられている。

一方、パクリタキセル (175 mg/m^2) とカルボプラチン (AUC 5~6) との併用投与 (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⁹⁾。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等に子宮癌肉腫に有効であり、治療の簡便さも加わりTC療法のほうが優ると考えられる。症例数は少ないが、TC療法 (パクリタキセル 175 mg/m^2 + カルボプラチン AUC 6) のCRが80% (4例/5例) という良好な報告もある¹⁰⁾。米国GOGでパクリタキセルとカルボプラチン療法 (TC療法) がGOG232Bとして進行・再発子宮癌肉腫を対象に検討され、奏効率54%，無増悪期間が7.6カ月，全生存期間が14.7カ月という良好な成績を示した¹¹⁾。現在GOGにおいてGOG261としてTI療法 (パクリタキセル+イホスファミド) とTC療法の第Ⅲ相試験が進行中であり、その結果が待たれる。

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¹²⁾。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¹³⁾。分子標的薬に関しては、GOGで第Ⅱ相試験が計画されているが、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 : 309-312 (レベルⅢ)
- 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 : 268-270 (レベルⅢ)
- 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 : 271-274 (レベルⅢ)

- 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 : 1962-1966 (レベルⅢ)
- 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 : 618-622 (レベルⅢ)
- 6) 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 : 147-153 (レベルⅡ)
- 7) 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 : 481-487 (レベルⅢ)
- 8) 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 : 526-531 (レベルⅡ)
- 9) 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)
- 10) Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga G, Niikura H, Ito K, Yaegashi N, et al. Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 774-778 (レベルⅢ)
- 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 : 2727-2731 (レベルⅢ)
- 12) 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 : 328-331 (レベルⅣ)
- 13) 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 : 818-822 (レベルⅣ)

CQ 40

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術式が推奨される (グレードB)。
- ② 術後治療としては、化学療法も考慮される (グレードC1)。
- ③ 術後治療としての放射線治療の有用性の根拠はなく、日常診療での実践は奨められない (グレードC2)。

☞ フローチャート8参照

【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、MRI検査で肉腫の可能性がある程度疑われても、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¹⁻³⁾。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⁴⁾ (付記参照)。

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。しかし、卵巣摘出に関しては、後方視的研究ではあるものの、予後にほとんど影響しないとする報告が多数ある⁵⁻⁹⁾。平滑筋肉腫の卵巣への転移率は約4%で、肉眼的に卵巣に異常のない場合はさらに低率であり、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⁷⁻⁹⁾。また、平滑筋肉腫は若年者のほうが予後良好との報告もあり⁹⁾、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。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。

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¹⁰⁾、後腹膜リンパ節への転移は子宮体癌、癌肉腫、子宮内膜間質肉腫と比較すると6~11%と低率であ

る^{9,11,12}。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⁹、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¹¹。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^{8,11,13}、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¹¹。

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¹⁴。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、その時点で非肉腫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¹⁵を説明しておく必要がある。

術後治療に関してNCCNガイドライン2012年版では、平滑筋肉腫のI期症例に対しては経過観察または術後照射/化学療法を考慮するとしているが、早期症例に対する術後追加治療の必要性を前方視的研究として検討した報告は少ない。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アマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）単剤投与群（60mg/m²）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¹⁶。しかし、I期の完全摘出例に対するアドリアマイシン（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+アドリアマイシン〔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¹⁷。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療法が術後治療として単施設で行われ、2年生存率で59%という良好な成績を示している¹⁸。DG療法はGOGで検討され、平滑筋肉腫の切除不能の進行・再発症例に対する初回化学療法、セカンドラインとしての有用性が現在報告されており¹⁹、期待されるレジメンの一つである。現在、第Ⅲ相試験として、I・II期の完全摘出例に4サイクルのドセタキセル+ゲムシタビン療法の後、4サイクルのアドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）単剤投与もしくはレトロゾール投与を行い、その術後化学療法としての有用性を検討するGOG277が進行中である^{20,21}。

子宮平滑筋肉腫に対する術後放射線治療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²²。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²³。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²⁴。

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ているものの、この発現と予後との関連に対しては一定の見解が得られておらず^{25,26)}、ホルモン療法を有効とするエビデンスも見当たらない。現在、I・II期の平滑筋肉腫完全摘出例に、アロマターゼ阻害薬であるレトロゾールを投与する第II相試験が進行中である²¹⁾。

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、確定診断法である病理組織学的診断においても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²⁷⁾。

摘出標本の詳細な病理組織学的検査の結果、「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^{28,29)}。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、最初から平滑筋肉腫と病理組織学的診断された腫瘍よりは悪性度が低いため、術後治療は不要であるが³⁰⁾、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) Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002 ; 12 : 354-361 (レベルⅢ)
- 2) Schwartz LB, Diamond MP, Schwartz PE. Leiomyosarcomas : clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 180-183 (レベルⅢ)
- 3) Kawamura N, Ichimura T, Ito F, Shibata S, Takahashi K, Tsujimura A, et al. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 1713-1720 (レベルⅢ)
- 4) 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 : 33-39 (レベルⅢ)
- 5) Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, et al. Uterine leiomyosarcoma : analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 25-32 (レベルⅢ)
- 6) Gard GB, Mulvany NJ, Quinn MA. Management of uterine leiomyosarcoma in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999 ; 39 : 93-98 (レベルⅢ)
- 7) 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 : 460-469 (レベルⅢ)
- 8) 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 : 209-212 (レベルⅢ)
- 9) 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 : 820-830 (レベルⅢ)
- 10) Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft

- tissue sarcoma. *Cancer* 2000 ; 88 : 1425-1431 (レベルⅢ)
- 11) 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)
 - 12) 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 : 105-109 (レベルⅢ)
 - 13) 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)
 - 14) Lissoni A, Cormio G, Bonazzi C, Perego P, Lomonico S, Gabriele A, et al. Fertility-sparing surgery in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 1998 ; 70 : 348-350 (レベルⅢ)
 - 15) Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma : does the primary surgical procedure matter ? *Int J of Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 257-260 (レベルⅢ)
 - 16) 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 : 1240-1245 (レベルⅢ)
 - 17) 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 : 233-239 (レベルⅡ)
 - 18) 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 : 563-567 (レベルⅢ)
 - 19) Hensley ML, Blewning 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 : 323-328 (レベルⅢ)
 - 20) Hensley ML, Wathen K, Maki RG, Araujo DM, Sutton G, Priebe DA, et al. Adjuvant treatment of high-risk primary uterine leiomyosarcoma with gemcitabine/docetaxel (GT), followed by doxorubicin (D) : results of phase II multicenter trial SARC005. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (abstract 10021) (レベルⅢ)
 - 21) Uterine Neoplasms (Version 2, 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
 - 22) 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 : 2127-2130 (レベルⅢ)
 - 23) 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 : 808-818 (レベルⅡ)
 - 24) Dusenbery KE, Potish RA, Judson P. Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 191-196 (レベルⅢ)
 - 25) Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Leodolter S, Mayerhofer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 2003 ; 23 : 729-732 (レベルⅢ)
 - 26) Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan BY, Leuchter R, Forscher C, Cass I. Hormone receptor expression in uterine sarcomas : prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 466-471 (レベルⅢ)
 - 27) Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 535-558 (レベルⅢ)
 - 28) 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 : 324-326 (レベルⅢ)

- 29) 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)
- 30) 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 : 625-628 (レベルⅢ)

CQ 41

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が標準術式として奨められる（グレードB）。
- ② 骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）や腫瘍減量術も考慮される（グレードC1）。
- ③ I・II期の低悪性度子宮内膜間質肉腫では術後治療をせず、経過観察することが奨められる（グレードB）。
- ④ 未分化子宮内膜肉腫に対して追加治療が必要な場合は、化学療法が望ましい（グレードC1）。

☞ フローチャート8参照

【目的】

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⁾。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従来、低悪性度と高悪性度に分類されていたが、現行のWHO分類では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る²⁾。両者は生物学的特徴や臨床的悪性度において大きく異なることから³⁾、NCCNガイドライン2012年版では、未分化子宮内膜肉腫を低悪性度子宮内膜間質肉腫とは別に推奨する治療を記述している⁴⁾。

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效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期の低悪性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^{5,6)}。未分化子宮内膜肉腫の場合は、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⁷⁾、リンパ節郭清（生検）が考慮されることがある⁸⁾。さらに、未分化子宮内膜肉腫では子宮外

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⁷⁾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、低悪性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^{7,9)}、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⁵⁾も子宮外病巣の切除⁷⁾も、ともに予後に相関しないとの報告もある。

低悪性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追加治療は必要ないとされている¹⁰⁾。NCCNガイドライン2012年版でも、低悪性度I・II期症例の場合は手術のみでの経過観察が推奨されており、Ⅲ・Ⅳ期の術後に追加治療を行う場合にはホルモン療法あるいは放射線治療が選ばれ、化学療法は推奨されていない⁴⁾。実際、低悪性度では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、プロゲステン(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^{10,11)}、ホルモンレセプター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、低悪性度Ⅲ・Ⅳ期症例の術後にホルモン療法を行い予後を改善したとの報告もある⁵⁾。低悪性度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る¹⁰⁾。また、低悪性度に対して化学療法を行った後の晩期再発症例の報告¹²⁾があるなど、化学療法の有効性は不明である。

未分化子宮内膜肉腫に対するNCCNガイドライン2012年版では、不完全摘出に終わった症例やⅢ・Ⅳ期症例を中心に術後治療を推奨している⁴⁾。低悪性度に比し、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¹³⁾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¹⁰⁾。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、カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法もしくはCQ42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¹⁴⁾がある一方で、未分化子宮内膜肉腫28例を含む手術進行期I・II期肉腫224例に対する第Ⅲ相ランダム化比較試験では、術後照射は予後の改善に寄与していない¹⁵⁾。

【参考文献】

- 1) 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 : 33-39 (レベルⅢ)
- 2) 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. Lyon : IARC Press, 2003 ; 233-244 (規約)

- 3) Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Urgesi A, et al. Endometrial stromal sarcoma : analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 247-253 (レベルⅣ)
- 4) Uterine Neoplasms (Version 2, 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 5) 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 : 1194-1199 (レベルⅢ)
- 6) 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 : 1304-1308 (レベルⅢ)
- 7) 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 : 630-634 (レベルⅢ)
- 8) 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 : 105-109 (レベルⅢ)
- 9) Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Têtu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 402-406 (レベルⅢ)
- 10) Mansi JL, Ramachandra S, Wiltshaw E, Fisher C. Endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 113-118 (レベルⅣ)
- 11) Garrett A, Quinn MA. Hormonal therapies and gynaecological cancers, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008 ; 22 : 407-421 (レベルⅣ)
- 12) Tabata T, Takeshima N, Hirai Y, Hasumi K. Low-grade endometrial stromal sarcoma with cardiovascular involvement—a report of three cases. *Gynecol Oncol* 1999 ; 75 : 495-498 (レベルⅣ)
- 13) Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma : steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990 ; 39 : 364-367 (レベルⅣ)
- 14) 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 : 739-748 (レベルⅢ)
- 15) Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. 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 : 808-818 (レベルⅡ)

CQ 42

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 再発例で可能な場合は手術療法も考慮される（グレードC1）。
- ② 化学療法も考慮される（グレードC1）。
- ③ 低悪性度子宮内膜間質肉腫ではホルモン療法も考慮される（グレードC1）。
- ④ 症状緩和を目的とする放射線治療も考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート8参照

【目的】

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。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】

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、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。現時点における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。実際、再発平滑筋肉腫128例の検討では、再発までの期間、再発病巣の限局性に加えて、二次腫瘍縮小手術 secondary cytoreductive surgeryが独立した予後規定因子であった¹⁾。

進行・再発平滑筋肉腫に対する化学療法として、単剤では平滑筋肉腫72例を含む226例のⅢ・Ⅳ期および再発した肉腫に対するアドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）（60mg/m²）の奏効率が25%²⁾、ゲムシタピンでは21%³⁾、イホスファミド（1.5g/m²，5日間）が17%⁴⁾と奏効率が示されているが、無効であるレジメンも判明している。例えば、癌肉腫で有効、子宮内膜間質肉腫で比較的有効とされるシスプラチンの奏効率は、進行・再発平滑筋肉腫33例に対する初回化学療法としても⁵⁾、また前治療のある再発20例に対するセカンドライン化学療法としても⁶⁾無効であった。エトポシドに関しては、注射剤（100mg/m²，3日間連続，4週毎）で11%⁷⁾，経口剤（50mg/m²，21日間連続，4週毎）で7%⁸⁾，パクリタキセル（175mg/m²）に関しては9%⁹⁾と、いずれも満足できる奏効率ではなかった。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）（50～60mg/m²）に併用する薬剤としてダカルバジン²⁾とイホスファミド¹⁰⁾

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。第Ⅲ相試験としては、アドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）にシクロホスファミドを併用するレジメンの検討が平滑筋肉腫21例を含む進行・再発症例104例を対象に行われているが、アドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）単剤に比べて併用効果を認められなかった¹¹⁾。手術切除不能な平滑筋肉腫の初回治療として、ゲムシタビ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を踏まえて¹²⁾、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%¹³⁾、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%¹⁴⁾と良好な結果であった。しかし、本邦において本治療を導入するためには、発熱性好中球減少症や間質性肺炎の危険性など、さらなる有害事象の検討が必要である。

新たな分子標的治療としては、転移性軟部肉腫を対象に、多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ランダム化比較試験¹⁵⁾が行われ、平滑筋肉腫においても有効性が示唆された。本試験において平滑筋肉腫の中には、転移性の子宮肉腫が包含されているが、個々の検討は明らかではない。子宮平滑筋肉腫に対するパゾパニブの有用性を検討する臨床試験が必要である。

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¹⁶⁾、化学療法に併用する緩和照射としての使用が主体である¹⁷⁾。初発・再発にかかわらず、ホルモン療法の有効性に関するエビデンスは得られていない^{18,19)}。

進行・再発子宮内膜間質肉腫のうち、低悪性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¹⁷⁾。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^{20,21)}やアロマターゼ阻害薬であるレトロゾール²²⁾が良好な効果を示している。ホルモン療法無効例や未分化子宮内膜肉腫症例に対しては、低悪性度症例よりホルモン感受性が低いこと²³⁾、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²⁴⁾。

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、21例の再発・進行例を対象にイホスファミド単剤投与（1.5g/m²、5日間連続、3週間毎）が33%の奏効率を示している¹⁰⁾。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²⁵⁾。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（ドキソルビシン塩酸塩）に併用した検討で、子宮内膜間質肉腫症例は、わずか5例ではあるものの全例再発なく経過している²⁶⁾。また、イホスファミド、アドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）、シスプラチンを併用したIAP療法が多発肺転移を伴うⅣ期の高悪性度症例に著効した報告もみられる²⁷⁾。

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4症例に症状緩和を目的とした照射を行い、全例がPRとなった報告²⁸⁾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) Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 82-88 (レベルⅢ)
- 2) 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 : 626-632 (レベルⅡ)
- 3) 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 : 644-647 (レベルⅢ)
- 4) Sutton GP, Blessing JA, Barret 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 : 556-559 (レベルⅢ)
- 5) 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 : 1962-1966 (レベルⅢ)
- 6) 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)
- 7) 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 : 1303-1304 (レベルⅢ)
- 8) 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 : 267-271 (レベルⅢ)
- 9) 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 : 346-349 (レベルⅢ)
- 10) Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcoma previously unexposed to chemotherapy : a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 747-750 (レベルⅢ)
- 11) 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 : 1648-1653 (レベルⅡ)
- 12) 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 : 2824-2831 (レベルⅢ)
- 13) 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 : 329-334 (レベルⅢ)
- 14) 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 : 323-328 (レベルⅢ)
- 15) 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 : 1879-1886 (レベルⅡ)

- 16) Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL Jr. Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988 ; 71 : 845-850 (レベルⅣ)
- 17) Uterine Neoplasms (Version 2. 2012) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 18) Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Leodolter S, Mayerhofer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 2003 ; 23 : 729-732 (レベルⅢ)
- 19) Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan BY, Leuchter R, Forscher C, Cass I. Hormone receptor expression in uterine sarcomas : prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 466-471 (レベルⅢ)
- 20) Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar 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 : 464-469 (レベルⅢ)
- 21) 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 : 179-183 (レベルⅢ)
- 22) 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 : 3477-3480 (レベルⅣ)
- 23) Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma : steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990 ; 39 : 364-367 (レベルⅣ)
- 24) Mansi JL, Ramachandra S, Wiltshaw E, Fisher C. Endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 113-118 (レベルⅣ)
- 25) Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL Jr. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 60-65 (レベルⅣ)
- 26) Peters WA 3rd, Rivkin SE, Smith MR, Tesh DE. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcoma and mixed mesodermal tumors. *Gynecol Oncol* 1989 ; 34 : 323-327 (レベルⅢ)
- 27) Yamawaki T, Shimizu Y, Hasumi K. Treatment of stage IV "high grade" endometrial stromal sarcoma with ifosfamide, adriamycin, and cisplatin. *Gynecol Oncol* 1997 ; 64 : 265-269 (レベルⅣ)
- 28) 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 : 739-748 (レベルⅢ)