

(7) クリニカルカンファレンス(5) ; 婦人科難治性癌の治療戦略

2) 子宮肉腫

熊本大学大学院医学薬学研究部
総合医薬科学部門 生体機能病態学講座
教授
片瀨 秀隆

座長：琉球大学教授
金澤 浩二

佐賀大学教授
岩坂 剛

はじめに

子宮肉腫は、悪性腫瘍を取り扱うオンコロジストにとって、手術で腫瘍を完全に摘除したという思いをその1~2年後に簡単に打ち砕かれることの多い腫瘍である。一方、子宮肉腫のほとんどが子宮体部に発生するが、その悪性腫瘍のわずが数%を占めるに過ぎない。これら2つの理由から、治療戦略というに足る治療方法が確立していないのが現状であるが、これまでの国内外の報告の総括から最新の知見を紹介し、さらに熊本大学で経験した症例を提示し、最後に今後の展望を述べる。

子宮肉腫の疫学

子宮肉腫に関する報告を渉猟すると、2004年に Brooks et al. が発表した2,677例の解析¹⁾が最大のものである。この報告によれば、子宮肉腫は子宮体部悪性腫瘍の8%を占め、その9割以上を占める3つの組織型の中では、癌肉腫 carcinosarcoma, 平滑筋肉腫 leiomyosarcoma, 子宮内膜間質肉腫 endometrial stromal sarcoma の順に発生頻度が高く、また白人より黒人に多いという人種差も示されている。

子宮肉腫の診断

子宮肉腫では、その組織診断に苦慮する症例にしばしば遭遇し、良悪性の別にとどまらず、特殊な成分の存在によって病理診断医の間で最終診断に相違がみられることもある。しかし、個々の症例の治療内容の決定や経過の予測はこの組織診断に負うところが大きく、治療の出発点として組織診断が非常に重要な立場にある。

主な3つの子宮肉腫の組織学的分類を表1に示す。

平滑筋肉腫の組織学的診断では、米国 Stanford 大学の Hendrickson and Kempson

Uterine Sarcoma

Hidetaka KATABUCHI

Department of Gynecology, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto

Key words : Uterine sarcoma · Surgery · Chemotherapy · Radiation · Hormonal therapy

(表1) 子宮肉腫の組織学的分類

1. 平滑筋肉腫 leiomyosarcoma
(1) 通常の平滑筋肉腫
(2) 変異型
1) 類上皮平滑筋肉腫 epithelioid leiomyosarcoma
2) 粘液性平滑筋肉腫 myxoid leiomyosarcoma
☞ 平滑筋肉腫と鑑別が必要な組織型
(A) 平滑筋腫の変異型
(a) 富細胞性平滑筋腫 cellular leiomyoma
(b) 変形平滑筋腫 bizarre leiomyoma
(c) mitotically active leiomyoma
(B) 悪性度不明な平滑筋腫瘍 smooth muscle tumor of uncertain malignant potential
2. 子宮内膜間質肉腫 endometrial stromal sarcoma
(1) 低悪性度 endometrial stromal sarcoma, low grade
(2) 高悪性度 endometrial stromal sarcoma, high grade
(undifferentiated endometrial sarcoma ³⁾)
3. 癌肉腫 carcinosarcoma
(1) 同所性 carcinosarcoma, homologous
(2) 異所性 carcinosarcoma, heterologous

のグループが提示した診断基準²⁾が良悪性と悪性度の決定の基本となっている。すなわち、細胞分裂数と細胞異型に加え、腫瘍細胞の凝固壊死の有無の3つの因子を総合的に判断するが、細胞分裂数は強拡大視野でカウントし、凝固壊死の存在はそのまま肉腫の診断となる。一方、通常の組織型以外に、類上皮平滑筋肉腫 epithelioid leiomyosarcoma と粘液性平滑筋肉腫 myxoid leiomyosarcoma の変異型がある。さらに、良悪性の鑑別を要する子宮筋腫として、富細胞性平滑筋腫 cellular leiomyoma や変形平滑筋腫 bizarre leiomyoma があり、また細胞分裂数のみが多く観察される mitotically active leiomyoma と診断される子宮筋腫もある。その他に、最終的に良悪性の判断に至らない症例は悪性度不明な平滑筋腫瘍 smooth muscle tumor of uncertain malignant potential として分類される。

子宮内膜間質肉腫には低悪性度 low grade と高悪性度 high grade があり、かつては主に細胞分裂数の多寡によって両者を分けていた。しかし、最近では子宮内膜間質の分化傾向を重視し、2003年に出版された WHO 分類によれば、high grade では子宮内膜間質の類似性を欠くことを理由に undifferentiated endometrial sarcoma の名称が用いられている³⁾。この腫瘍の診断では、子宮内膜間質に特徴的な比較的規則的に分布する多数の小型の血管の存在が大きな決め手になり、さらに、low grade ではリンパ管浸襲がしばしば観察され、high grade では出血と壊死を伴っている。

癌肉腫は従来悪性ミューラー管混合腫瘍 malignant müllerian mixed tumor と呼ばれていた腫瘍で、上皮成分と間質成分の両者が共に悪性である。組織学的に、軟骨、骨格筋や骨などの子宮には本来存在しない異所性成分が肉腫において観察されない場合を同所性 homologous、観察される場合を異所性 heterologous として区別するが、両者に別なく特徴的な肉眼所見は、子宮内腔へ突出するポリープ状の腫瘤形成である。

平滑筋肉腫の治療(表2)

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、それ以上の拡大手術やリンパ節郭清術の追加については予後を改善する明確

(表2) 平滑筋肉腫の治療

手術療法：腹式単純子宮全摘出術，両側付属器摘出術を基本術式とする。
 拡大手術やリンパ節郭清術の効果に関してはエビデンスがない。

放射線療法：手術後の追加によって骨盤内の再発を減少させるが，生存率の改善に関するエビデンスは乏しい。(Hornback NB et al., 1986 ; Hoffmann W et al., 1996 ; Knocke TH et al., 1998)

化学療法：phase II study 以上

単剤	奏効率 (%)	n	
Doxorubicine	19	28	(Omura GA et al., 1983 ⁴⁾)
Ifosfamide	6	35	(Sutton G et al., 1992)
Paclitaxel	9	33	(Sutton G et al., 1999)
Topotecan	11	36	(Miller DS et al., 2000)
多剤	奏効率 (%)	n	
Doxorubicine + Dacarbazine	19	20	(Omura GA et al., 1983 ⁴⁾)
Doxorubicine + Ifosfamide	30	33	(Sutton G et al., 1996 ⁵⁾)
2nd line	奏効率 (%)	n	
Doxorubicine + Cyclophosphamide	30	17	(Muss HB et al., 1985 ⁷⁾)
Gemcitabine + Docetaxel	53	34	(Hensley ML et al., 2003 ⁶⁾)

なエビデンスがない。一方，放射線照射は手術後の骨盤内再発の減少に寄与するものの，最終的な予後の改善には至らないとする報告が多い。

化学療法では，単剤としてこれまで Doxorubicine, Ifosfamide, Paclitaxel, Topotecan などが報告され，最も良好な奏効率を示しているのが Doxorubicine の19%である⁴⁾。多剤では，Doxorubicine と Dacarbazine の併用による奏効率19%⁴⁾や Doxorubicine と Ifosfamide の併用による奏効率30%がみられる⁵⁾。2nd line の治療報告では，Doxorubicine を中心とした治療歴が約半数にある症例34例に対して，Gemcitabine と Docetaxel の併用によって53% (CR 3例，PR15例)と比較的高い奏効率が表示されており⁶⁾，これは Doxorubicine と Cyclophosphamide の併用による30%⁷⁾を大きく凌いでいる。

子宮内膜間質肉腫の治療(表3)

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。さらに，low grade では先述のようにリンパ管浸襲が特徴のひとつで，最近の報告でも，3分の1の症例に骨盤や傍大動脈のリンパ節転移が認められている⁸⁾。このことから，リンパ節郭清術については，今後必須の術式として加えるべきか否かについて議論する必要がある。放射線照射については，手術後の追加が有効とする報告が散見される。

化学療法に関しては，手術後の CYVADIC (Cyclophosphamide + Vincristine + Adriamycin + Dacarbazine) の有効例の報告に加え，再発・進行例33例に対して Ifosfamide 単剤の phase II study で33%の奏効率が表示されている⁹⁾。一方，この腫瘍では，特に low grade において内分泌療法が有効な症例がみられ，Medroxyprogesterone acetate, Letrozole, GnRH analogue や Leuprolide acetate の薬剤が報告されている。

(表3) 子宮内膜間質肉腫の治療

手術療法：腹式単純子宮全摘出術＋両側付属器摘出術を基本とする。 骨盤 / 傍大動脈リンパ節郭清術は、低悪性度に対して検討の必要がある。(Rioped J et al., 2005 ⁸⁾)
放射線療法：手術後の追加が有効である。(Weitmann HD et al., 2001)
化学療法：手術後の補助化学療法として CYVADIC の有効例が示されている。(Gadducci A et al., 1995) 再発・進行例の化学療法として、Ifosfamide 単剤の phase II study で 33% の有効率が報告されている。(Sutton G et al., 1996 ⁹⁾)
内分泌療法：Medroxyprogesterone acetate (Gloor E et al., 1982) Letrozole (Maluf FC et al., 2001; Leunen M et al., 2004) GnRH analogue (Burke C et al., 2004) Leuprolide acetate (Mesia AF et al., 2000)

(表4) 癌肉腫の治療

手術療法：低分化型子宮内膜癌に準じた術式を基本とする。																																												
放射線療法：手術後に追加することで、手術単独に比べ骨盤内の再発を有意に減少させる。(Hornback NB et al., 1986 ¹²⁾ ; Major FJ et al., 1993)																																												
化学療法：																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>1st line</th> <th>奏効率 (%)</th> <th>n</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Doxorubicine</td> <td>19</td> <td>42</td> <td>(Omura GA et al., 1983)</td> </tr> <tr> <td>Cisplatin</td> <td>19</td> <td>33</td> <td>(Thigpen T et al., 1991)</td> </tr> <tr> <td>Ifosfamide</td> <td>32</td> <td>28</td> <td>(Sutton G et al., 1989¹³⁾)</td> </tr> <tr> <td>Ifosfamide + Cisplatin</td> <td>39</td> <td>102</td> <td>(Sutton G et al., 2000¹⁴⁾)</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel + Epi-Adriamycin + Carboplatin</td> <td>57</td> <td>92</td> <td>(Sutton G et al., 2000¹⁴⁾)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>60</td> <td>5</td> <td>(榎本隆之, 2006¹⁵⁾)</td> </tr> <tr> <th>2nd line</th> <th>奏効率 (%)</th> <th>n</th> <th></th> </tr> <tr> <td>Doxorubicine</td> <td>19</td> <td>21</td> <td>(Muss HB et al., 1985)</td> </tr> <tr> <td>Doxorubicine + Cyclophosphamide</td> <td>23</td> <td>30</td> <td>(Muss HB et al., 1985)</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel</td> <td>18</td> <td>44</td> <td>(Curtin JP et al., 2001)</td> </tr> </tbody> </table>	1st line	奏効率 (%)	n		Doxorubicine	19	42	(Omura GA et al., 1983)	Cisplatin	19	33	(Thigpen T et al., 1991)	Ifosfamide	32	28	(Sutton G et al., 1989 ¹³⁾)	Ifosfamide + Cisplatin	39	102	(Sutton G et al., 2000 ¹⁴⁾)	Paclitaxel + Epi-Adriamycin + Carboplatin	57	92	(Sutton G et al., 2000 ¹⁴⁾)		60	5	(榎本隆之, 2006 ¹⁵⁾)	2nd line	奏効率 (%)	n		Doxorubicine	19	21	(Muss HB et al., 1985)	Doxorubicine + Cyclophosphamide	23	30	(Muss HB et al., 1985)	Paclitaxel	18	44	(Curtin JP et al., 2001)
1st line	奏効率 (%)	n																																										
Doxorubicine	19	42	(Omura GA et al., 1983)																																									
Cisplatin	19	33	(Thigpen T et al., 1991)																																									
Ifosfamide	32	28	(Sutton G et al., 1989 ¹³⁾)																																									
Ifosfamide + Cisplatin	39	102	(Sutton G et al., 2000 ¹⁴⁾)																																									
Paclitaxel + Epi-Adriamycin + Carboplatin	57	92	(Sutton G et al., 2000 ¹⁴⁾)																																									
	60	5	(榎本隆之, 2006 ¹⁵⁾)																																									
2nd line	奏効率 (%)	n																																										
Doxorubicine	19	21	(Muss HB et al., 1985)																																									
Doxorubicine + Cyclophosphamide	23	30	(Muss HB et al., 1985)																																									
Paclitaxel	18	44	(Curtin JP et al., 2001)																																									

癌肉腫の治療(表4)

癌肉腫の治療の観点からこの組織発生に関して先に触れると、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。1997年、Wada et al. のクロナリティー解析によって、ほとんどの癌肉腫が単一細胞由来で、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、一部は癌腫と肉腫が異なる細胞から同時に発生し衝突腫瘍として存在することが明らかとなった¹⁰⁾。一方、Gynecologic Oncology Group(GOG)による癌肉腫の臨床病理学的検討では、リンパ節転移は癌腫成分の分化度と相関するが、肉腫成分の分化度や細胞分裂数とは相関がみられず、このリンパ節転移の頻度は低分化型類内膜腺癌のそれと同様であった¹¹⁾。この2つのデー

タをもとにすると、癌肉腫は低分化型類内膜腺癌と同様の細胞性格と進展様式を示すと考えられ、最近のこの腫瘍の治療では子宮内膜癌に準じた方針を執る傾向にある。その結果、手術術式は低分化型の子宮内膜癌に準じ、また術後に放射線照射を追加することによって手術単独に比べて局所再発が有意に減少している¹²⁾。

化学療法では、1st line の治療として、Ifosfamide 単剤の phase II study で32~39%の奏功率が示されている¹³⁾¹⁴⁾。最近、Ifosfamide と Cisplatin の併用による phase III study が報告されたが、残念ながら Ifosfamide 単剤との間に有意な予後の差は認められていない¹⁴⁾。一方、大阪大学を中心として行われている癌肉腫の再発ならびに進行例に対する Paclitaxel+Epi-Adriamycin+Carboplatin(TEP)療法では60%という高い奏功率が示されている¹⁵⁾。このことから、タキサン系を加えた多剤併用療法も今後この治療の選択肢のひとつに挙がることが考えられる。

症例に学ぶ子宮肉腫の治療

1年間に約150例の婦人科領域の悪性腫瘍を新たに治療する熊本大学を例に挙げると、過去20年間に子宮体部の悪性腫瘍の総数は右肩上がりが増加し、同時に、少ないものの肉腫症例も増加傾向にある。熊本大学で同期間に経験した子宮肉腫は26例で、24例(92%)が体部原発で、残り1例が頸部、1例が子宮外の後腹膜腔であった。組織型は、癌肉腫が最多で14例(54%)を占め、平滑筋肉腫の7例、子宮内膜間質肉腫の3例、腺肉腫の2例が続いた。8~110カ月の観察期間で、8例(31%)が生存し、平滑筋肉腫や癌肉腫の多くが治療開始後2年以内に原癌死している。

この中から4例について提示する。

症例1は60歳の2回経妊2回経産女性で、組織学的診断は高悪性度子宮内膜間質肉腫と類内膜腺癌(G3)からなる同所性癌肉腫である。広汎子宮全摘出術ならびに骨盤リンパ節郭清術を行い、臨床進行期Ic期(pT1cN0M0)と診断した。追加療法として、IAP療法：Ifosfamide 5g(day1~5)、Cisplatin 100mg(day1~6)、Epi-Adriamycin 50mg(day7)を3コース施行し、初回治療から109カ月を経て無病生存している。

症例2は51歳の3回経妊3回経産女性で、WHO分類のundifferentiated endometrial sarcomaに相当する高悪性度子宮内膜間質肉腫が組織学的診断である。開腹時、大網を含めた腹腔内播種病巣に加え、骨盤ならびに傍大動脈リンパ節に転移がみられたきわめて進行した症例で、根治手術として単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、腹膜播種病巣摘除術、骨盤リンパ節郭清術、傍大動脈リンパ節生検術を施行し、臨床進行期IVb期(pT3aN1M1)と診断した。手術後に、TAP療法：Paclitaxel 260mg(day1)、THP-Adriamycin 60mg(day1~2)、Cisplatin 100mg(day1~2)を3コース追加し、治療開始後27カ月経過し再発はみられていない。

症例3は34歳の未経妊女性で、臍高に達する子宮腫大が認められ、子宮肉腫が疑われ当科へ紹介となった。MRIと子宮鏡検査から子宮腔内にポリープ状腫瘍が確認され、組織学的に子宮内膜間質肉腫と子宮内膜異型増殖症から成るポリープ状腺肉腫と診断した。免疫組織化学の結果、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体共に肉腫細胞に陽性であったことから、GnRH analogue 900 μ g/day療法を開始し、現在まで4カ月間継続している。子宮腔内を占拠する前後径、最大で6cmの腫瘍はこの治療開始後2カ月には1cmまでに縮小し、それに伴い子宮も超鷲卵大まで小さくなっている。

症例4は39歳の未経妊女性で、チョコレート嚢胞の臨床診断で他医にて経過観察を受けていた。下腹部腫瘍感を自覚し再受診した時に、充実性腫瘍を容れた骨盤腔を占拠する

嚢胞が画像上認められ、当科へ紹介となった。開腹時、左側子宮傍結合組織と連続して径13cmの腫瘤形成が後腹膜腔にみられた。組織学的に、子宮外原発の低悪性度子宮内膜間質肉腫と診断した¹⁶⁾。追加治療は行わず、現在68カ月を経て再発はみられていない。この腫瘍は、子宮内膜症を発生母組織とすることが多く、骨盤腔、卵巣、腸間膜の順の頻度で発生し、プロゲステロン製剤が後治療として使用されることもある。症例数は少ないが、子宮外の骨盤臓器にも、子宮に通常認められる肉腫が発生し得ることも認識しておく必要がある。

おわりに

難治性の婦人科腫瘍の中でもきわめて予後不良な子宮肉腫の治療において、手術療法に加え、進歩する化学療法や内分泌療法を駆使し集学的に治療を行うことによって良好な予後が得られる症例が必ず存在する。一施設での経験に限りがある子宮肉腫こそ、多施設による症例の集積によって組織学的悪性度や進展様式を考慮にいたした治療法を確立する体制が今後望まれる。

《参考文献》

1. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989—1999. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 204—208
2. 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
3. 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
4. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, Zaino RJ. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983 ; 52 : 626—632
5. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996 ; 62 : 226—229
6. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, Sabbatini P, Tong W, Barakat R, Spriggs DR. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma : Results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2824—2831
7. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, Homesley HD, Fowler WC Jr, Creasman W, Yordan E. 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
8. 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

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—750
10. Wada H, Enomoto T, Fujita M, Yoshino K, Nakashima R, Kurachi H, Haba T, Wakasa K, Shroyer KR, Tsujimoto M, Hongyo T, Nomura T, Murata Y. Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 5379—5385
11. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY, Miller A. Carcinosarcoma(malignant mixed mesodermal tumor)of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990 ; 9 : 1—19
12. 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
13. Sutton GP, Blessing JA, Rosenshein N, Photopolulos 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
14. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, Lentz SS, Sorosky J, Hsiu JG. 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
15. 榎本隆之. 子宮体部癌肉腫の診断と治療. *産婦人科治療* 2006 ; 92 : 243—249
16. 片瀨秀隆, 末永義人, 前田知子, 鄭 俊明, 新田 慎, 岡村 均. 骨盤腔に発生した Primary Extrauterine Endometrial Stromal Tumor 症例. *日産婦誌* 2001 ; 53 : 1836—1840

(参考文献は主なものに限定した)