

クリニカルレクチャーシリーズ

9) 子宮肉腫：診療上の問題点

岩手医科大学医学部産婦人科
教授
杉山 徹

座長：大阪市立大学教授
石河 修

はじめに

子宮由来の非上皮性悪性腫瘍を子宮肉腫 Uterine Sarcoma と称する。肉腫は難治性であるが発生頻度が全子宮悪性腫瘍の4～9%と稀な腫瘍であるため、エビデンスに乏しい。しばしば術前診断は困難であり、特に変性子宮筋腫との鑑別が常に臨床的問題となり、稀なため大規模試験が困難であり、標準的治療法が確立されていない。本レクチャーではそのテーマである「子宮肉腫：診療上の問題点」について、1. 疫学、2. 診断、3. 治療に区分して述べる。高いエビデンスは少ないが、組織型により診断へのヒントが示され、また、治療法も異なることを理解して管理を行うことが重要である。

疫 学

子宮肉腫は癌肉腫(Carcinosarcoma:CS)、平滑筋肉腫(Leiomyosarcoma:LMS)、内膜間質肉腫(Endometrial Stromal Sarcoma:ESS)の3種に大別される。Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER:1989-1999)での35歳以上の2,677例の子宮肉腫の解析では全子宮体部悪性腫瘍の8%であり¹⁾、①発生頻度はCS、LMS、ESSの順である。本邦で最も大規模な平成14年度の厚生労働省「子宮肉腫の標準的治療法の確立に関する研究班(竹内班)」の検討でも(24施設215例:1991-1999)、CS 46%、LMS 36%、ESS 13%であった²⁾。大まかな頻度はCS 50%、LMS 30%、ESS 10%と理解しておくとの良い。②発生年齢はLMSとESSが50歳前後であるのに対してCSでは60歳以降に好発ピークがある(表1)²⁾。③進行期は子宮体癌に準じて決定されるが、ESSでは子宮体部に限局する早期癌が多く、CSでは進行癌が多い(表1)²⁾。④予後はLMSが最も不良であり、ESSが良好である。

診 断

1. 年齢・症状：好発年齢は、ESS(low grade)とLMSは閉経前、ESS(high grade)とCSは閉経後であり、主訴は不正性器出血である。内診や画像診断にて急速に増大する

Recent Managements for Uterine Sarcoma

Toru SUGIYAMA

Iwate Medical University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology,
Iwate

Key words : Carcinosarcoma (CS)・Endometrial stromal sarcoma (ESS)・
Leiomyosarcoma (LMS)・Surgery・Chemotherapy

(表 1) 年齢と進行期分類

		子宮内膜間質肉腫 (ESS)	平滑筋肉腫 (LMS)	癌肉腫 (CS)
Median Age (range)	全体	53 (26 ~ 91)	51 (29 ~ 84)	62 (28 ~ 86)
Stage	n			
1	100 (46%)	22	37	41
2	8 (4%)	0	4	4
3	62 (29%)	4	18	40
4	31 (14%)	3	13	15
Unknown	15 (7%)	1	11	3
Total	216	30	83	103

進行期分類は子宮体癌に準じる

(表 2) 子宮肉腫の組織学的分類

1. 平滑筋肉腫 Leiomyosarcoma : LMS
通常タイプ
変異型
類上皮平滑筋肉腫 epithelioid LMS
粘液性平滑筋肉腫 myxoid LMS
● LMS と鑑別が必要な組織型
平滑筋腫の変異型
富細胞性平滑筋腫 cellular leiomyoma
変形平滑筋腫 bizarre leiomyoma
mitotically active leiomyoma
悪性度不明な平滑筋腫瘍 smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP)
2. 癌肉腫 Carcinosarcoma : CS
同所性 homologous
異所性 heterologous
3. 子宮内膜間質肉腫 Endometrial Stromal Sarcoma : ESS
低悪性度 low grade
高悪性度 high grade

子宮腫瘍を見逃さないことが重要であり、CS は子宮内膜細胞診により高い確率で診断可能であり、LMS では肺転移がみられることがあり、咳・血痰に留意する。

2. 病理：LMS では超音波ガイド下穿刺細胞診・生検にての診断が試みられているが、得られた組織検体からの病理診断の困難性を理解せねばならない(表2)³⁾。核分裂像(mitotic index: MI)、細胞(核)異型、凝固壊死の因子で良悪性や悪性度の判断が行われる。凝固壊死の存在は肉腫の診断に重要な所見であるが、重きが置かれてきた MI は絶対的な指標とはならない。LMS では平滑筋腫の変異型との鑑別が重要だが、最終的に良悪性の判断がつかない症例は「悪性度不明な平滑筋腫瘍」と診断される(表2)。ESS では子宮内膜間質に比較的規則的に分布する多数の小型血管の存在が特徴とされ、筋層内に漿液性嚢胞を形成することがある。Low grade では子宮内膜間質結節と異なり腫瘍周辺部が浸潤性であり、リンパ管侵襲がしばしば観察される。High grade では出血、壊死がみられる。CS は上皮成分と間質成分がともに悪性であり、異所性と同所性に分けられる。子宮内腔

に突出するポリープ状発育をすることが特徴的である。

3. 画像・腫瘍マーカー：画像的(超音波, MRI)には血管を示す微細エコー, 腫瘍内の豊富な血流・造影効果, 周囲筋層と境界不明瞭な腫瘍が観察される。CS ではポリープ状腫瘍が特徴的であり, ESS では筋層内の漿液性嚢胞をみることがある。LMS では出血・壊死巣は, MRI T1, T2強調画像で不整な, heterogeneity の高い信号領域として描出される。血管は無信号域(flow void)として樹枝状に描出される。Gd-DTPA 造影 dynamic study で, 造影開始後早期(60秒前後)に樹枝状の血管陰影と腫瘍領域が正常筋層より早く造影される。LMS ではLDH が腫瘍マーカーとなり, LDH アイソザイムのLHD2, LDH3が異常高値を示すことが多い。Goto et al. は Dynamic MRI と LDH アイソザイムの組み合わせで正診率99.3%と報告している⁴⁾。

治 療

CS の組織発生に関して, Wada et al. はクロナリティー解析によってほとんどのCS が単一細胞由来で腫瘍発生過程で上皮様形態と間質様形態を示す部分に分化することを明らかにしており(combination tumor theory)⁵⁾, CS は低分化子宮体癌と同様に取り扱う方向性にある。ESS は子宮内膜間質由来であり, CS と類似した治療が検討されている。

1. 手術療法：子宮の摘出法は？リンパ節郭清術は必要か？卵巢温存は可能か？に区分して考えてみる。本邦での現状は85%前後で単純子宮全摘術が行われている。広汎子宮全摘術は子宮体癌Ⅱ期と同様の観点からCS で35%に行われていたが術式で生存の有意差は認めなかった²⁾。同様にCS ではリンパ節転移頻度は低分化子宮体癌と同様と考えられる。リンパ節転移は癌腫成分の分化度と相関し, 肉腫成分の分化度や細胞分裂数とは相関しない⁶⁾。ESS はリンパ行性転移をすることが知られ, 66%に転移を認める報告⁷⁾や Riopel et al. は low grade の33%に骨盤/傍大動脈リンパ節転移が認められたことを報告しており⁸⁾, 低分化子宮体癌に準じてリンパ節郭清術は必要と考えられる。一方, LMS のリンパ節転移率は4%と報告されている⁹⁾。36例中 4 例(11%)の転移の報告もあるが, このうち 3 例は子宮外転移であり¹⁰⁾, 少なくとも非進行例では不要であろう。卵巢転移はESS, CS では報告があるが, Giuntoli et al. はLMS では卵巢温存は生存に影響しないと報告している¹⁰⁾。以上より現時点で推奨できる術式を表3にまとめた。

2. 化学療法：本邦での現状をみると実に20種以上のレジメンが行われている²⁾。CS ではプラチナ併用療法, LMS では非プラチナ併用療法が主体であった。

(1) CS：歴史的に ifosfamide(Ifos)が key drug として検討が進み¹¹⁾, 最近, Cisplatin (Cis)や paclitaxel(PTX)が広く導入され, 現時点では Ifos/Cis が標準的レジメンである(表4)¹²⁾。Gynecologic Oncology Group(GOG)ではCSを対象とした全腹部照射(WAI)と Ifos/Cis(+mesna)のランダム化試験(GOG150)を行い, 2006年の American Society of Clinical Oncology(ASCO)にて, その結果が報告された¹³⁾。206例で解析さ

(表 3) 現時点で推奨される手術形式

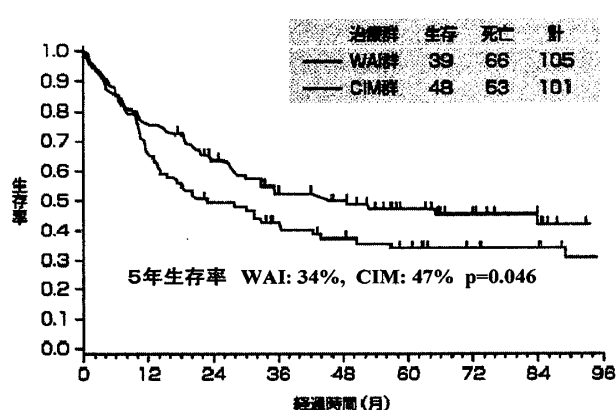
	癌肉腫 (CS)	内膜間質肉腫 (ESS)	平滑筋肉腫 (LMS)
子宮	単摘 (～広汎)	単摘	単摘
卵巢温存	好ましくない	好ましくない	可能
リンパ節郭清	必要	必要	不要
腫瘍減量	多分	多分	多分

(表 4) 化学療法：癌肉腫 CS

Regimen	n	Response rate	Authors	Years
-Ifos	28	32%	Sutton	'89
-Cis	33	19%	Thigpen	'91
-Ifos/Cis *	92	54%	Sutton	'00
-PTX	44	18%	Curtain	'01
-PTX/ ADM/Carbo	5	60%	榎本	'06
-TC	5	80%	Toyoshima	'04

* Phase III Study : Ifos vs Ifos/Cis → ns

れ、5年以内の再発率は差はないが(WAI:58%, Ifos/Cis:52%), 病期、組織型や年齢を調整すると再発率はIfos/Cisで18%改善され、生存率、死亡率の改善も示され(図1), optimal surgery が行われたCSでは術後化学療法が推奨された。現在、TC療法(PTX 175 mg/m²/3hr + Carboplatin AUC 6, 3週ごと)のphase II studyが行われており(GOG 232-B), 体癌に準じてより簡便なTC療法への流れが検討されている。



(図 1) GOG150: 累積生存率

(2) ESS: 単独での臨床試験が少なく、エビデンスは極めて乏しいが, Ifos や adriamycin(ADM)が常用され¹⁴⁾, Ifos/dacarbazine(DTIC)や ADM/DTIC が用いられている。一方, low grade では Medroxyprogesterone acetate などの内分泌療法が奏効することが報告されている¹⁵⁾。

(3) LMS: ADM が key drug であり¹⁶⁾, Cis は無効と考えられており, 非プラチナ併用療法が行われる(表5)。これまで CyVADIC が常用されてきたが, Gemcitabine/Docetaxel + G-CSF での高い奏効より(GOG 230-C: 53%)¹⁷⁾, 現在, 照射後, 非照射後の再発CSに区分した phase II study が進行中である(GOG 131-G)。

(4) 分子標的薬・血管新生阻害剤: CS に対して Gleevec(GOG 230-C)や Thalidomide(GOG 230-B)の効果は認められなかった。現在, tyrosine kinase をターゲットとする Sunitinib の効果が LMS で検討されている(GOG 231-C)。これらの薬剤の効率的な試験遂行にはそれぞれの子宮肉腫の molecular biology の解明が求められる。

おわりに

LMS は最も予後不良な子宮肉腫であり, non-LMS であるCSやESSとは取扱いを別にする。Non-LMS は子宮体癌(grade 3)に準じた治療の方向性が示されつつある。単純(～広汎)子宮全摘出術+両側付属器摘出術+後腹膜リンパ節郭清術を行い, 術後化学療法を行う。現時点で Ifos/Cis であるが, TC療法の検討が進んでいる。LMS は造影MRIとLDHの併用や超音波下ガイド下生検にての診断精度の向上が図られており, 単純子宮全

(表 5) 化学療法単剤：平滑筋肉腫 LMS

Regimen	n	Response rate	Authors	Years
-ADM	28	25%	Omura	'83
-Ifos	35	17%	Sutton	'92
-PTX	33	9%	Sutton	'99
-Topotecan	36	11%	Miller	'00
-Doxil	31	16%	Sutton	'05
-Cis	33	3%	Thigpen	'91
-Etopo	28	0%	Thigpen	'96
	29	7%	Rose	'98

ADM : doxorubicin, Ifos : ifosfamide, PTX : paclitaxel, Cis : cis-platin, Etopo : etoposide

(表 6) 併用化学療法：平滑筋肉腫 LMS

Regimen	n	Response rate	Authors	Years
ADM/DTIC	20	30%	Omura	'83
ADM/Ifos	33	30%	Sutton	'96
Gem/Doce	34	53%	Hensley	'02
CyVADIC	12	58%	Psikakos	'96
DECAV	26	38%	Pautier	'02

ADM : doxorubicin, DTIC : Dacarbazine, Ifos : ifosfamide, CPA : cyclophosphamide, Doce : docetaxel, Gem : gemcitabine, cyVADIC : CPA/vincristine/ADM/DTIC, DECAV : ADM/DTIC/vincristine/cisplatin/CPA

摘出術(+両側付属器摘出術)を行い、非プラチナ製剤を用いた併用療法が推奨される。現在検討が進んでいる Gemcitabine/Docetaxel が有用かもしれない。しかしながら、rare tumor であり、どんなレジメンが真に有効か？さらに術後化学療法は真に生存に寄与するか？に関しても確立されたものではない。文献的に治療法を選択することもできるが、将来へのエビデンス構築のためには現在 on-going の臨床試験に症例登録すべきと考える (CS に対する TC 療法, LMS に対する irinotecan)。

《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. 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
3. 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
4. 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. J Int Gynecol Oncol 2002 ; 12 : 354—361

5. 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
6. 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
7. Chen SS. Propensity of retroperitoneal lymph node metastasis in patients with stage I sarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1989 ; 32 : 215—217
8. Riopel J, Plante M, Renaud M-C, Roy M, Tetu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 402—406
9. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, Yordan E, Brady MF. Prognostic factors in early-stage uterine sarcomas. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993 ; 71 : 1702—1709
10. Giuntoli II RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus : prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 460—469
11. 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
12. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, Lentz SS, Sorosky J, Hsiu J-G. 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
13. Wolfson AH, Brady MF, Mannel RS, Lee Y, Futoran J, Cohn D, Ioffe OB, Rocereto TF. A Gynecologic Oncology Group randomized trial of whole abdominal irradiation(WAI)vs cisplatin-ifosfamide+mesna(CIM)in optimally debulked stage I-IV carcinosarcoma(CS)of the uterus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006 ; 24 : 256s(#5001)
14. 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* 1999 ; 87 : 747—750
15. Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz P. Low-grade endometrial stromal sarcoma : Hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 170—176
16. 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
17. 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