

進行・再発病変に複数回の手術療法が有効であった子宮平滑筋肉腫IVB期の1例

野村 奈南・小西 晴久・張本 姿・相馬 晶・藤本 英夫

市立三次中央病院 産婦人科

A case of stage IVB leiomyosarcoma treated successfully with multiple surgical treatments for advanced/recurrent lesions

Nana Nomura · Haruhisa Konishi · Shina Harimoto · Aki Soma · Hideo Fujimoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

子宮平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma; LMS) は稀であるが予後不良な悪性腫瘍であり、進行・再発時の治療方針は確立されていない。LMS IVB期に対し、これまでに計4度の手術を施行し、4年の生存を得られている1例を経験したので報告する。症例は50歳代女性、初回治療はLMS IVB期に対して単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術、その2か月後に肝S6区域転移に対し肝後区域切除術を施行した。化学療法は希望されず、外来経過観察中の初回治療後7か月で両側多発肺転移を認め、ドセタキセルおよびゲムシタピン併用化学療法を開始するもドセタキセルに対するアナフィラキシーショックを認めたため中止した。アドリマイシン単剤療法を6サイクル施行し、Partial Responseを得たため経過観察とした。再発治療後7か月で左肺転移巣の再増大を認め、ゲムシタピン単剤療法を4サイクル行ったが左肺転移巣の増大と右骨盤内再発を認め、Progressive Diseaseと判断した。パゾパニブを投与するも肝機能障害のため中止し、エリブリンに変更したが本人と相談のうえ手術療法の方針とし、骨盤内再発腫瘍切除術およびその1か月後に左肺転移巣に対し左肺底区域切除術を施行した。初回治療から4年現在、右肺多発転移巣の緩徐な増大を認めるものの、症状はなく、担癌生存中である。進行・再発LMSに対し、予後及びquality of life改善の観点からも、切除可能な病変に対する積極的な手術療法は選択肢の1つとなりうると考えられた。

This is a case report of a stage IVB uterine leiomyosarcoma that had undergone 4 previous operations but persisted for 4 years. A 50-year-old woman with stage IVB uterine leiomyosarcoma initially underwent simple, total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and retrohepatic segmentectomy for treatment of metastasis to the S6 segment of the liver. Multiple pulmonary metastases were observed bilaterally 7 months after the initial treatment. We confirmed partial response to chemotherapy after 6 cycles of adriamycin monotherapy. Seven months later, we started 4 cycles of gemcitabine monotherapy due to growth of the metastasis on the left lung. However, this metastasis had grown, and additional metastasis was observed on her pelvis. After a trial administration of pazopanib and eribulin, we decided to perform surgical resection of the pelvic and left lung metastases. Although the multiple metastatic lesions in the right lung are slowly growing, the patient is still alive with no subjective symptoms. Appropriate surgical treatment can be performed for resectable lesions in advanced and recurrent cases of uterine leiomyosarcoma to improve the prognosis and quality of life of these patients.

キーワード：子宮平滑筋肉腫，進行・再発病変，複数回の手術療法

Key words：uterine leiomyosarcoma, advanced/recurrent lesions, multiple surgical treatments

緒 言

子宮平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma; LMS) は全子宮悪性腫瘍の3~7%、婦人科悪性腫瘍全体の約1%と稀であるが非常に予後不良な悪性腫瘍である。唯一の効果的な治療は早期の完全摘出とされており、進行・再発時の治療方針は確立されていない¹⁾。LMS IVB期に対し、これまでに計4度の手術を施行し、初回治療から4年の生存を得られている1例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳代，2妊2産，閉経48歳
既往歴・家族歴：特記すべき事項なし
主訴：下腹部痛，腹部膨満感
現病歴：

当院受診の約1か月前より下腹部痛および腹部膨満感を自覚し、近医内科を受診した。下腹部腫瘍および肝腫瘍を指摘され、当科紹介となった。当科初診時、臍高まで達する弾性硬の腫瘍を触知した。両側付属器は触知しなかった。子宮腔部は鳩卵大で異常所見はな

く、性器出血も認めなかった。腹部超音波断層法では子宮は長径16 cm大に腫大し、両側付属器は不明瞭で腹水は認めなかった。血液検査ではLDH 919 U/L, CA125 50.2 U/mL, SCC 2.0 ng/mLと腫瘍マーカーの上昇を認めた。子宮頸部細胞診はCLASS I, NILMであり、子宮内膜細胞診もCLASS I, 陰性であった。CTでは骨盤腔を超える長径約16 cmの内部不均一な不整形の腫瘤を認め、内部には石灰化している部分や、造影増強効果の乏しい壊死を疑う部分を認めた。肝臓のS6区域に転移を疑

う5.3 cm大の腫瘤を認めた(図1左)。その他、腹膜播種を疑う結節、肺転移やリンパ節腫大は指摘できなかった。MRIでは子宮体部右側から連続するようにして発生する長径約18 cm大で、内部に壊死や出血を反映した不整で多彩な信号を伴う巨大な分葉状腫瘤を認めた(図1右)。上部および下部消化管内視鏡で異常なく、FDG-PET/CTで子宮及び肝臓にFDGの異常集積を認めた。以上の所見より子宮肉腫とその肝転移を疑った。

事前に自己血800 mLを貯血し、手術当日は術直前に

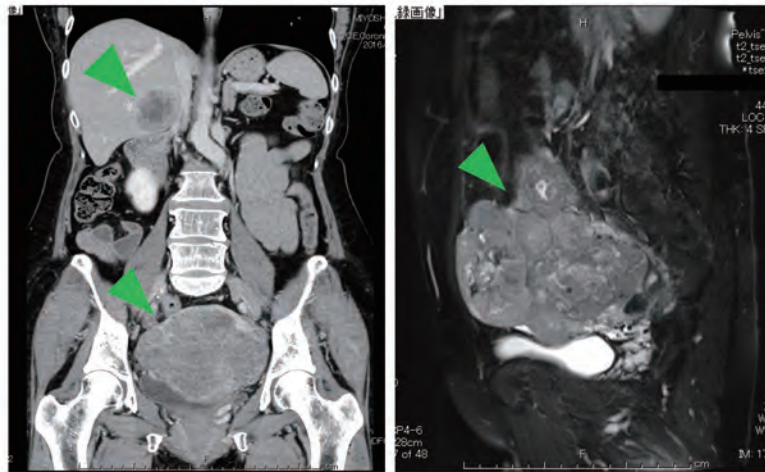


図1 初回治療前の画像所見

左：造影CT。骨盤腔を超える長径約16 cmの内部不均一な不整形の腫瘤を認めた。肝臓のS6区域に転移を疑う5.3 cm大の腫瘤を認めた。
右：骨盤造影MRI T2強調画像。子宮体部右側から連続するようにして発生する長径約18 cm大で、内部に壊死や出血を反映した不整で多彩な信号を伴う巨大な分葉状腫瘤像を認めた。

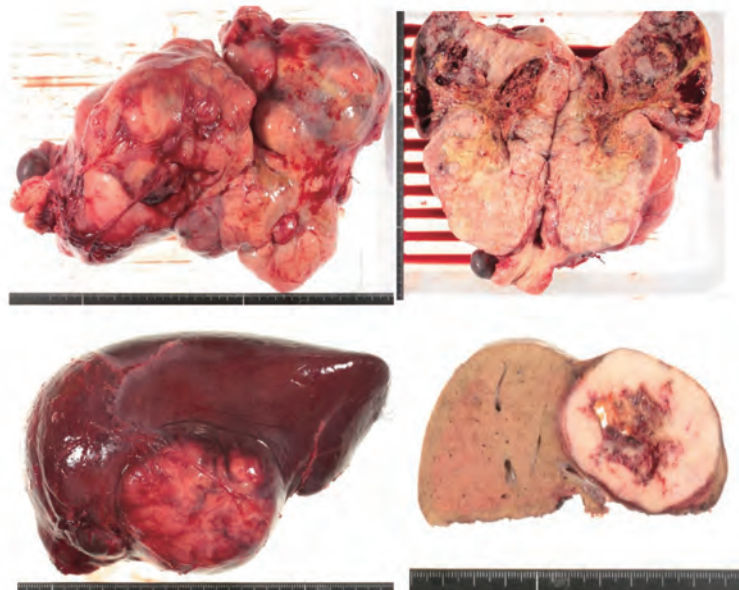


図2 初回治療時の摘出物

上段：子宮、両側付属器。大きさは25×15×10 cm、重量は1520 gで、腫瘍組織はやや軟らかく表面は不整形で、内腔に壊死部分を伴っていた。
下段：肝後区域。標本の大きさは14×9×5 cm、重量は380 gで、7×7×6.5 cmの白色充実性で被膜を欠き、地図状の中心壊死を伴う境界明瞭な腫瘍を認めた。

左子宮動脈および右内腸骨動脈本幹にスポンジゼル細片で動脈塞栓術 (trans-arterial embolization; TAE) と両側尿管ステント留置を行い、手術を開始した。子宮は成人頭大で腫瘍組織はやや軟らかく表面は不整形であった (図2上)。両側付属器は異常なく、大網や腹腔内に明らかな播種巣を認めず、明らかに腫大したリンパ節を認めなかった。腹式単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術および大網部分切除術を実施した。肉眼的に残存腫瘍はなく、手術時間は1時間37分、出血量は1000 gであった。術後経過に問題なく、術後9日目に退院した。病理組織診断はLMSであった。両側付属器や大網に悪性所見は認めず、腹腔洗浄細胞診でも異型細胞を認めなかった。術後1か月に、肝臓病変に対して当院外科にて肝後区域切除術を実施した。7×7×6.5 cmの白色充実性で、被膜を欠く地図状の中心壊死を伴う境界明瞭な腫瘍を認め (図2下)、病理組織学的にはLMSであった。以上よりLMS IVB期pT1bN0M1と診断した。LMS IV期に対する術後治療は確立されておらず、患者と相談のうえ追加治療は行わず経過観察の方針とした。

初回治療後7か月で両側多発肺転移を認め、ドセタキセルとゲムシタビン併用化学療法 (DG療法; ドセタキセル65 mg/m², day8, ゲムシタビン800 mg/m², day1, 8, q3w) を開始するもドセタキセルの初回投与にてアナフィラキシーショックを発症したため中止した。アド

リアマイシン単剤療法 (70 mg/m², day1, q4w) を6サイクル施行し、Partial Response (PR) を得たため経過観察とした。再発治療後7か月で左肺転移巣の再増大を認め、アドリアマイシンの再投与は総投与量制限による治療強度の制約を考え、ゲムシタビン単剤療法 (1000 mg/m², day1, 8, 15, q4w) を4サイクル行った。しかしながら左肺転移巣の増大と右骨盤内再発を認め、Progressive Disease (PD) と判断した (図3)。もともと多発転移であることから再々発病変に対する化学療法としてパゾパニブ (800 mg/日) に変更した。1か月後には骨盤内再発病変の縮小を認めたものの、Grade 2の肝機能障害が出現したため中止しエリブリン (1.4 mg/m², day1, 8, q3w) に変更し1サイクル投与した。しかし、その後の外科とのカンファレンス及び患者と相談の上、多発転移ではあるもののサイズ変化を認めない肺転移を除く、増大している左肺転移巣と右骨盤内再発病変に対しては手術療法による摘出が望ましいと判断し、まず、骨盤内再発腫瘍切除術を行った。再発腫瘍は3 cm大、表面平滑な不整形で、腹壁切開創部下端の壁側腹膜に付着しており、周囲臓器との癒着はなく、容易に摘出可能であった (図4左)。手術時間は26分で、出血は少量であった。その1か月後に左肺転移巣に対し外科で左肺底区域切除術を施行した。24 mmと10 mmの内腔に壊死を伴う境界明瞭な腫瘍を認めた (図4右)。

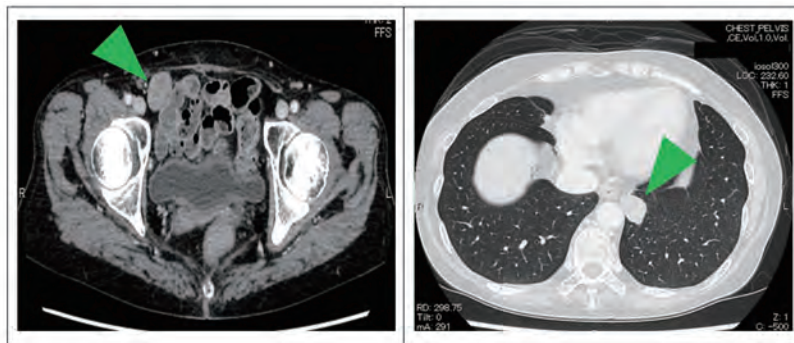


図3 再々発時のCT所見
左：骨盤内の再発腫瘍
右：増大した左肺転移巣



図4 再々発時の摘出物

左：骨盤内腫瘍。3.8×3.5×2.3 cmの表面平滑な不整形腫瘍であり、腹壁切開創部下端の壁側腹膜に付着していた。周囲臓器との癒着はなく、容易に摘出可能であった。
右：左肺底部。大きさは13×10.5×4 cm、重量は150 gであり、24 mmと10 mmの内腔に壊死を伴う境界明瞭な腫瘍の形成を認めた。

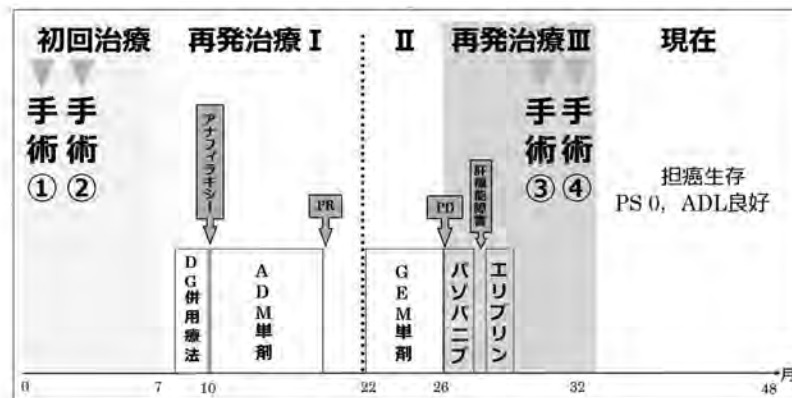


図5 治療経過

DG; docetaxel, Gemcitabine
 ADM; Adriamycin
 GEM; Gemcitabine
 PR; Partial Response
 PD; Progressive Disease
 PS; Performance Status
 ADL; Activities of Daily Living

初回治療から4年現在，右肺多発転移巣の緩徐な増大を認めるものの，症状はなく，担癌生存中である。治療経過を図5に示す。

考 察

子宮肉腫の1つである子宮平滑筋肉腫は間葉性腫瘍に分類され，病期分類別の頻度はI期：61%，II期：7%，III期：8%，IV期：22%でIV期の生存期間中央値は15.7か月と，予後不良の疾患である¹⁾。初回治療として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あり，術後治療としての放射線治療や化学療法の有効性に関する明確なエビデンスは示されていない²⁾。

LMSは比較的早期より血行性に遠隔転移しやすく，頻度の高い転移先としては肺（74%），腹膜（41%），骨（33%），肝臓（27%）が報告されている。その他の部位としては頭蓋内，皮膚・軟部組織，甲状腺，唾液腺，心臓，膵臓，副腎，腸，乳房が挙げられており^{3, 4)}，本症例でも初診時点で既に肝転移を認めていた。

LMSの進行，再発例に対する手術療法の有効性に関しては複数の報告^{3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12)}があり，NCCNのガイドラインにおいても孤立性再発で摘出可能であれば外科的切除が勧められている¹³⁾。しかしながらその絶対数の少なさから，例えば再発卵巣がんに対するSecondary debulking surgeryの適応について検討したDESKTOP OVAR試験¹⁴⁾のような研究はなされておらず，手術の適応や予後改善の予測因子などは確立されていない。先に述べた複数の報告内で諸家が提唱している再発LMSに対する手術療法が有用となりうる因子は①FIGO病期分類がI期，②初回治療から再発までの期間が長い（例：12か月以上），③完全摘出もしくはoptimal

surgeryを達成できる孤立の局所再発であることなどが挙げられている。本症例では初回診断時に既に肝転移を認めており，初回治療として単純子宮全摘出術，両側付属器摘出術および大網部分切除術に引き続き肝S6区域切除を行い，肉眼的には腫瘍の完全摘出を達成した。再々発時の骨盤内病変および増大傾向にある左肺転移巣はいずれも手術による完全摘出が可能であると判断し，骨盤内再発腫瘍切除術および左肺底部切除術を実施した。本症例においては，先に述べた手術療法が有用となりうる因子は③完全摘出もしくはoptimal surgeryを達成できる孤立の局所再発のみであったが，いずれの病変においても腫瘍は組織圧排性ないし非浸潤性に進展していたこと，患者のPerformance Status (PS) が0で複数回の手術に耐えうる良好なものであったことが再発病変に対する手術においても肉眼的完全摘出を可能にした要因であると考えられた。

進行・再発LMSの予後は非常に悪く，完治は望めないことから，治療の目的として生存期間の延長に加えて患者のquality of life (QOL) 維持や症状緩和を重要視する必要があると考える。その評価指標の一つにtreatment free interval (TFI) という概念がある。卵巣がんにおいては，化学療法や放射線療法と比較して，手術療法はその治療の特性から長期のTFIが得られるとの報告¹⁵⁾がある。本症例では初回手術後は7か月，再々発病変に対する手術後は14か月のTFIを得ている。治療中及び現在もPS 0の生活を維持できており，進行・再発LMSに対する手術療法はQOLの維持および症状緩和の観点からも治療の選択肢として考慮する価値がある。

先に述べたようにLMSは血行性転移しやすいため，全身化学療法も重要な治療の1つである。I期の完全摘出症例への術後補助化学療法に関しては，追加治療を

行った方が5年生存率が良かったとの報告がある¹⁾。しかしながらIV期に対する術後補助化学療法に関する明確なエビデンスはなく、本症例でも患者と相談したうえで、術後補助化学療法は行わなかった。再発病変に対する化学療法に関しては、アドリアマイシン単剤、DG療法に加え近年分子標的治療薬としてパゾパニブ、トラベクテジン、エリブリンが悪性軟部腫瘍に対するセカンドライン以降の薬剤として承認された。しかしパゾパニブのOverall Survival (OS) は12.6か月、エリブリンのOSは13.5か月と効果は十分ではない²⁾。本症例ではパゾパニブやエリブリンを一時的に使用しても手術可能と判断し、手術療法に方針変更した。術後は右肺の残存病変の増大を認めなかったため、術後補助化学療法は行わなかった。その結果14か月のTFIを得ることができた。また再発治療に手術を選択したことで、薬物療法のみで期待されたOSを超えた生存を得、現在も化学療法が可能なほどの良好なPSを維持できていることから、本症例において再発病変に対する適切なタイミングを逸さない手術療法の選択は有用であったと考えられる。

結 語

LMS IVB期に対し、計4回の手術を行い、担癌ではあるものの初回治療から4年の生存を得られている症例を経験した。進行・再発LMSに対し、予後及びQOL改善の観点からも、適切に適応を見極めたうえでの積極的な手術療法は選択肢の1つとなりうると考えられた。

文 献

- 1) Takehara K, Yamashita N, Watanabe R, Teramoto N, Tsuda H, Motohashi T, Harano K, Nakanishi T, Tokunaga H, Susumu N, Ueda Y, Yokoyama Y, Saito T: Clinical status and prognostic factors in Japanese patients with uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*, 2020, 157: 115-120.
- 2) 福村直樹：子宮体がん治療ガイドライン2018年版。日本婦人科腫瘍学会編。東京：金原出版株式会社，2018，181-202.
- 3) Bartosch C, Afonso M, Pires-Luís AS, Galaghar A, Guimarães M, Antunes L, Lopes JM: Distant Metastases in Uterine Leiomyosarcomas: The Wide Variety of Body Sites and Time Intervals to Metastatic Relapse. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36 (1): 31-41.
- 4) Tirumani SH, Deaver P, Shinagare AB, Tirumani H, Hornick JL, George S, Ramaiya NH: Metastatic pattern of uterine leiomyosarcoma: retrospective analysis of the predictors and outcome in 113 patients. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25(4): 306-312.
- 5) 関雅也, 今尾哲也, 天野俊康, 竹前克朗: 9回の転移巣摘除術後に出現した子宮平滑筋肉腫副腎転移の1例. *泌尿器科紀要*, 2011, 57(8): 435-438.
- 6) Cybulska P, Sioulas V, Orfanelli T, Zivanovic O, Mueller JJ, Broach VA, Long Roche KC, Sonoda Y, Hensley ML, O'Cearbhaill RE, Chi DS, Alektiar KM, Abu-Rustum NR, Leitao MM Jr.: Secondary surgical resection for patients with recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(2): 333-337.
- 7) Nakamura K, Kajiyama H, Utsumi F, Suzuki S, Niimi K, Sekiya R, Sakata J, Yamamoto E, Shibata K, Kikkawa F: Secondary cytoreductive surgery potentially improves the oncological outcomes of patients with recurrent uterine sarcomas. *Mol Clin Oncol*, 2018, 8(3): 499-503.
- 8) Leitao MM Jr, Zivanovic O, Chi DS, Hensley ML, O'Cearbhaill R, Soslow RA, Barakat RR: Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 409-413.
- 9) Korets SB, Curtin JP: Surgical options for recurrent uterine sarcomas. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2012, 362-366.
- 10) Burt BM, Ocejó S, Mery CM, Dasilva M, Bueno R, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT: Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(4): 1202-1207.
- 11) Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS: Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(1): 82-88.
- 12) Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, Sonoda Y, Hummer A, Bhaskaran D, Venkatraman E, Alektiar K, Barakat RR: Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*, 2002, 87(3): 287-294.
- 13) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms version 1, 2020.
- 14) Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburger A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J: Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The

Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial. *Annals of Surgical Oncology*, 2006, 13: 1702-1710.

- 15) 高畑敬之, 小西晴久, 楠本真也, 大亀真一, 小松 正明, 白山裕子, 横山隆, 竹原和宏: 再発卵巣癌 に対する手術療法の検討. *現代産婦人科*, 2015, 64(2): 443-447.

【連絡先】

野村 奈南
広島大学病院
〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
電話: 082-257-5555 FAX: 082-257-5264
E-mail: nomi-nana@hi2.enjoy.ne.jp