

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

子宮体がん

2018年 第1版 — 2017年10月13日

NCCN.org

監訳：日本婦人科腫瘍学会
作成：医療イノベーション推進センター

* Wui-Jin Koh, MD/Co-Chair §
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

* Nadeem R. Abu-Rustum, MD Ω/Vice Chair
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Sarah Bean, MD ≠
Duke Cancer Institute

Kristin Bradley, MD §
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Susana M. Campos, MD, MPH, MS †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Kathleen R. Cho, MD ≠
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Hye Sook Chon, MD Ω
Moffitt Cancer Center

Christina Chu, MD Ω
Fox Chase Cancer Center

David Cohn, MD Ω
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Marta Ann Crispens, MD Ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Shari Damast, MD §
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Oliver Dorigo, MD, PhD Ω
Stanford Cancer Institute

Patricia J. Eifel, MD §
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Christine M. Fisher, MD, MPH §
University of Colorado Cancer Center

Peter Frederick, MD Ω
Roswell Park Cancer Institute

David K. Gaffney, MD, PhD §
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Suzanne George, MD/Liaison †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Ernest Han, MD, PhD Ω
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Susan Higgins, MD §
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Warner K. Huh, MD Ω
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

John R. Lurain, III, MD Ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Andrea Mariani, MD Ω
Mayo Clinic Cancer Center

David Mutch, MD Ω
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Christa Nagel, MD Ω
Case Comprehensive Cancer Center/University
Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland
Clinic Taussig Cancer Institute

Larissa Nekhlyudov, MD, MPH †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Amanda Nickles Fader, MD Ω
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Steven W. Remmenga, MD Ω
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

R. Kevin Reynolds, MD Ω
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Todd Tillmanns, MD Ω
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science Center

Stefanie Ueda, MD Ω
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Emily Wyse
Patient Advocate

Catheryn M. Yashar, MD §
UC San Diego Moores Cancer Center

NCCN
Nicole McMillian, MS
Jillian Scavone, PhD

Ω 婦人科腫瘍学
† 腫瘍内科学
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
≠ 病理学
† 内科学
* 考察セクション執筆委員会

画像検査の原則

Nadeem R. Abu-Rustum, MD Ω/Lead
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Hye Sook Chon, MD Ω
Moffitt Cancer Center

Christina Chu, MD Ω
Fox Chase Cancer Center

Christine M. Fisher, MD, MPH §
University of Colorado Cancer Center

Suzanne George, MD/Liaison †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

David K. Gaffney, MD, PhD §
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Ernest Han, MD, PhD Ω
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Andrea Mariani, MD Ω
Mayo Clinic Cancer Center

Larissa Nekhlyudov, MD, MPH †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Ω 婦人科腫瘍学
† 腫瘍内科学
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
‡ 内科学

[NCCN 子宮体がん委員会メンバー](#)[NCCN 小委員会メンバー](#)[ガイドライン更新の要約](#)**子宮体がん**[子宮体がん \(UN-1\)](#)**子宮内膜癌**[子宮限局例 \(ENDO-1\)](#)[頸部浸潤の疑い例または肉眼的頸部浸潤例 \(ENDO-2\)](#)[子宮外進展の疑い例 \(ENDO-3\)](#)[外科的病期診断が不完全な場合 \(ENDO-7\)](#)[妊孕性温存の選択肢を考慮する基準 \(ENDO-8\)](#)[サーベイランス \(ENDO-9\)](#)[局所領域再発 \(ENDO-10\)](#)[高リスクの組織型 \(ENDO-11\)](#)[子宮内膜癌に対する画像検査の原則 \(ENDO-A\)](#)[子宮摘出術と病理学的評価 \(ENDO-B\)](#)[評価および外科的病期診断の原則 \(ENDO-C\)](#)[再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法 \(ENDO-D\)](#)**子宮肉腫**[単純子宮全摘出術または子宮腔上部切断術±両側付属器摘出術を施行後の診断 \(UTSARC-1\)](#)[生検または筋腫核出術による診断、あらゆる方法による診断 \(UTSARC-1\)](#)[低悪性度子宮内膜間質肉腫 \(ESS\) \(UTSARC-2\)](#)[高悪性度 ESS、未分化子宮肉腫 \(UUS\)、子宮平滑筋肉腫 \(UTSARC-3\)](#)[サーベイランス \(UTSARC-4\)](#)[再発 \(UTSARC-5\)](#)[子宮肉腫に対する画像検査の原則 \(UTSARC-A\)](#)[子宮肉腫に対する全身療法 \(UTSARC-B\)](#)[子宮肉腫の分類 \(UTSARC-C\)](#)[子宮体がんに対する放射線療法の原則 \(UN-A\)](#)[病期分類 \(ST-1\)](#)

臨床試験：NCCNは、すべてのがん患者にとって最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちらから](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2017

NCCN 子宮体がんガイドライン 2017 年第 2 版から 2018 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

全般的な変更

- 癌腫を対象とした AJCC 病期分類第 7 版の病期分類表が、子宮癌および癌肉腫ならびに子宮肉腫を対象とした第 8 版のものに更新された [\(ST-1\)](#)。
- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された [\(MS-1\)](#)。

UN-1

- 初回の臨床所見：高リスクの組織型の一覧に「未分化/脱分化癌」が追加された。

子宮内膜癌：

ENDO-1

- 子宮限局例；初回手術が適切でない；初回治療：
 - ▶ 「EBRT および/または小線源治療（望ましい）」
 - ▶ 「選択された患者ではホルモン全身療法を考慮」
- TH/BSO および外科的病期診断に関する脚注「e」が新たに追加された：「早期類内膜癌の閉経前女性の一部では、安全に卵巣を温存できる可能性がある。」
- ホルモン療法に関する脚注が削除された：「綿密なモニタリングを行うべきである。3～6 カ月毎の子宮内膜生検を考慮すること。」

ENDO-2

- 頸部浸潤の疑い例または肉眼的頸部浸潤例（類内膜腫瘍）；追加精査：「子宮頸部細胞診または骨盤 MRI を考慮（未施行の場合）」

ENDO-3

- 子宮外進展の疑い例（類内膜腺癌）
 - ▶ 追加精査：「高リスクの組織型では CA-125（任意）」
 - ▶ 3 番目の列：
 - ◇ 最初の経路：「なし子宮外病変を認めない（NED）」
 - ◇ 2 番目の経路：3 番目の項目が「リンパ節（鼠径リンパ節を含む）」に変更され、「腹腔内」が削除された。
 - ◇ 3 番目の経路：「初回の臨床所見で切除不能の子宮外骨盤内病変」を説明する一覧に「リンパ節」が追加された。
 - ◇ 4 番目の経路：変更された：「腹腔外/肝臓内臓への遠隔転移」
 - ▶ 初回の臨床所見で切除不能の子宮外骨盤内病変遺体する初回治療：「EBRT および/または小線源治療±全身療法」に変更された。この推奨の後ろに「外科的切除のための再評価」が追加された。以前はサーベイランスが推奨される選択肢であった。

子宮内膜癌 — 続き

ENDO-4

- G3 に対する術後補助療法
 - ▶ IA 期（筋層浸潤 1/2 未満）；再発危険因子を認める：「経過観察または腔内小線源治療および/または EBRT ± 全身療法（カテゴリー 2B）」
 - ▶ IB 期（筋層浸潤 1/2 以上）
 - ◇ 再発危険因子を認めない：「腔内小線源治療および/または EBRT ± 全身療法（カテゴリー 2B）または経過観察（経過観察についてはカテゴリー 2B）」
 - ◇ 再発危険因子を認める：「EBRT および/または腔内小線源治療 ± 全身療法（全身療法についてはカテゴリー 2B）」
- 脚注「l」が変更された：「再発危険因子としては、年齢、脈管侵襲、腫瘍径、子宮下部または頸管腺表層への浸潤などが考えられる。再発危険因子に関する詳細については考察を参照のこと。」
- 脚注「p」：参考文献「Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer 2010;46:2422-2431.」が削除された。

ENDO-5

- 脚注「r」が変更された：「筋層浸潤の深さや脈管侵襲など、I 期症例の治療指針の決定に影響する再発危険因子（ENDO-4 を参照）は、II 期症例の術後補助療法の選択にも影響する可能性がある。」

ENDO-6

- IVA 期、IVB 期の後ろの推奨「腫瘍減量術を受けており、肉眼的な残存病変も顕微鏡的な腹腔内病変も認められない」が、対応する脚注「手術の目標は測定可能病変を残さないことである。」とともに削除された。

ENDO-7

下の経路が変更された「子宮内 IA 期、G1-2（筋層浸潤が 1/2 以上、脈管侵襲あり、または 2cm 以上）IA 期、G3……」

- ▶ 「再度の外科的病期診断」がカテゴリー 3 からカテゴリー 2A に変更された。

ENDO-8

- 「6～12 カ月の時点で子宮内膜癌を認める」の後ろで「MRI を考慮」が削除された。

ENDO-9

- 孤立性転移
 - ▶ 2 番目の項目：「ホルモン全身療法を考慮（カテゴリー 2B）」
 - ▶ 選択肢から「化学療法を考慮（カテゴリー 3）」が削除された。

子宮内膜癌 — 続き

ENDO-10

- 局所領域再発；再発部位への RT 施行歴あり；前治療が外照射：「外科的探索＋切除±術中照射（術中照射はカテゴリー3）および/または全身療法 ±緩和的 RT」に変更された。

ENDO-11 「高リスクの組織型」

- ページタイトルが「子宮内膜の漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫」から「高リスクの組織型」に変更された。
- 高リスクの組織型の一覧に「未分化/脱分化癌」が追加された。
- 追加精査：「臨床的に適応がある場合は画像検査」
- 術後補助療法：「化学療法±腔内小線源治療（望ましい）」
- 脚注「c」が追加された：「技術的に可能であれば、低侵襲手術（MIS）が望ましいアプローチである。評価および外科的病期診断の原則（ENDO-C）を参照のこと。」
- 脚注「y」が変更された：「悪性中胚葉性混合腫瘍や悪性ミュラー管混合腫瘍とも呼ばれる。癌肉腫は低分化腺癌と同じように治療されている。」
- 脚注「z」が変更された：「経過観察は子宮摘出標本に漿液性癌または明細胞癌の残存病変が認められない患者の一部にのみ行う。」

ENDO-A 画像検査の原則

ページ 1 of 3

- 初回精査：妊孕性非温存および温存治療に対する推奨が変更された：「単純 X 線撮影による胸部画像検査（胸部 X 線）を考慮」
- フォローアップ/サーベイランス
 - ▶ 妊孕性非温存治療：「一部の患者で転移が疑われる場合は、全身 PET/CT を考慮する。」が削除された。
 - ▶ 妊孕性温存治療：「6 ヶ月間の薬物療法が不成功に終わった治療抵抗性の子宮内膜癌患者では、特に更なる妊孕性温存アプローチを考慮する場合には、骨盤 MRI を再び施行する（望ましい）。」に変更された。
 - ▶ 明確化のためにページ内の脚注が変更および短縮された。
 - ▶ 脚注「e」が変更された：「適応としては、腔進展腫瘍など身体診察での異常所見、触知可能な腫瘤またはリンパ節腫脹、新たな骨盤症状、腹部症状、肺症状などが考えられる。」

ページ 2 of 3

- 「再発または転移の疑い」というセクションが新たに追加された。

子宮内膜癌 — 続き

ENDO-B — 子宮摘出術と病理学的評価

- 「病理学的評価には以下が含まれる」の下が変更された：
 - ▶ 子宮；2番目の下位項目が変更された：「頸部浸潤（間質浸潤の深さを含む）」
 - ▶ リンパ節：「転移巣の大きさ（遊離腫瘍細胞、微小転移、肉眼的転移）」が追加された。
 - ▶ ミスマッチ修復（MMR）遺伝子に関する子宮内膜癌の全例検査：
 - ◇ 4番目の下位項目：「MMR 異常は認めないものの子宮内膜癌および/または大腸癌の重大な家族歴がある患者には遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査（NCCN「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドラインの「リンチ症候群/HNPCC」を参照）」が「MMR 陰性またはスクリーニング未施行であるが、子宮内膜癌および/または大腸癌の強い家族歴を有する患者では、患者に対する遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査が推奨される。（NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」の「リンチ症候群/HNPCC」を参照）」に変更された。
 - ▶ 「III期、IV期および再発例におけるエストロゲン受容体検査」が追加された。

ENDO-C 評価および外科的病期診断の原則

1 of 5

- 7番目の下位項目が変更された：「一部の患者では、センチネルリンパ節（SLN）マッピングを考慮してもよい。」

2 of 5

- 最初の項目が変更された：「……外科医の専門性と技術的詳細への注意が極めて重要である。高リスクの組織型（漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫）におけるSLNマッピングは特に慎重に行うべきである。最近のエビデンスによると、センチネルリンパ節マッピングは高リスクの組織型（漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫）にも用いられる場合があることが示唆されている^{24,25}。」

ENDO-D 再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法

化学療法レジメン

- ▶ 「多剤併用レジメン（耐えられる場合は望ましい）」：「エベロリムス/レトロゾール（類内膜腫瘍のみ）」が選択肢として追加された。
- ▶ 単剤療法：
 - ◇ 「アルブミン結合パクリタキセル」が、対応する脚注「アルブミン結合パクリタキセルは、パクリタキセルの皮膚テストが陰性である場合、パクリタキセルに対する過敏症のある患者に対する妥当な代替薬となる。パクリタキセルの皮膚テストが陽性の場合、パクリタキセルに対する脱感作が必要になる。皮膚テストが陽性の場合、アルブミン結合パクリタキセルはパクリタキセルに対する妥当な代替薬とならない。」とともに追加された。
 - ◇ 「ペムブロリズマブ（MSI-H/dMMR 腫瘍のみ）」が、対応する脚注「再発子宮内膜癌については、NCCNは、施行歴がなければMSI-HまたはdMMR検査を行うよう推奨している。過去に細胞障害性薬剤による化学療法を受けて病勢進行となったMSI-HまたはdMMR腫瘍の患者には、ペムブロリズマブが適応となる。」とともに追加された。
- ホルモン療法：「フルベストラント」が選択肢として追加された。
- 「カルボプラチン/パクリタキセル（望ましい）」を含む新たなセクション「子宮限局例に対する術後補助療法」が追加された。

子宮肉腫

UTSARC-1

- 追加評価：両経路に「ER/PR 検査」が追加された。
- TH または子宮腔上部切断術（SCH）±BSO 施行後の診断；卵管/卵巣の残存病変：「特に低悪性度 ESS または ER 陽性腫瘍の場合は片側付属器摘出術（USO）/BSO を考慮」
- 脚注「c」が変更された：「生殖可能年齢の患者では、卵巣摘出術は個別化して施行する。ER/PR 陽性の場合は BSO が好まれる。」

UTSARC-2

- 低悪性度 ESS に対する追加治療
 - ▶ 列見出しが変更された：「追加治療（初回手術後に癌所見が認められない場合は、経過観察を考慮すること）」
 - ▶ 全病期について「ホルモン療法」の推奨が「エストロゲン遮断療法」に変更された。
 - ▶ I 期：「経過観察、特に閉経期または BSO 施行歴がある場合またはエストロゲン遮断療法（カテゴリー2B）」に変更された。

UTSARC-4

- サーベイランス：「病歴と診察、2～3年間は3～4ヵ月毎、その後は6～12ヵ月毎」に変更された。
- 再発；2番目の項目：「画像検査で遠隔転移陰性」に変更された。

UTSARC-5

- RT による治療歴なし；再発例の治療：
 - ▶ 「術前 EBRT ± 全身療法を考慮」に変更された。
 - ▶ 「外科的検索＋切除±術中照射……」後ろの推奨が大幅に改訂された。
- 脚注「g」が変更された：「[子宮肉腫に対する全身療法（UTSARC-B）を参照のこと。](#)低悪性度 ESS には、エストロゲン遮断療法が第一選択の全身療法となる。」

UTSARC-A — 画像検査の原則

- フォローアップ/サーベイランス
 - ▶ 最初の項目が「胸部/腹部/骨盤 CT を最初の3年間は3～6ヵ月毎……」に変更された。
 - ▶ 2番目の項目が「腹部/骨盤 MRI と胸部単純 CT を最初の3年間は3～6ヵ月毎……任意で施行する。」に変更された。

UTSARC-B — 子宮肉腫に対する全身療法

- 本節は以下を含めて大幅に改訂された：
 - ▶ ページ全体が次の見出しに再編成された：望ましい治療法、その他の多剤併用レジメン、その他の単剤の選択肢、その他のホルモン療法。
 - ▶ 脚注「2」が新たに追加された：「過去に細胞障害性薬剤による化学療法を受けて病勢進行となった再発または転移例には、パゾパニブの使用を考慮してもよい。」

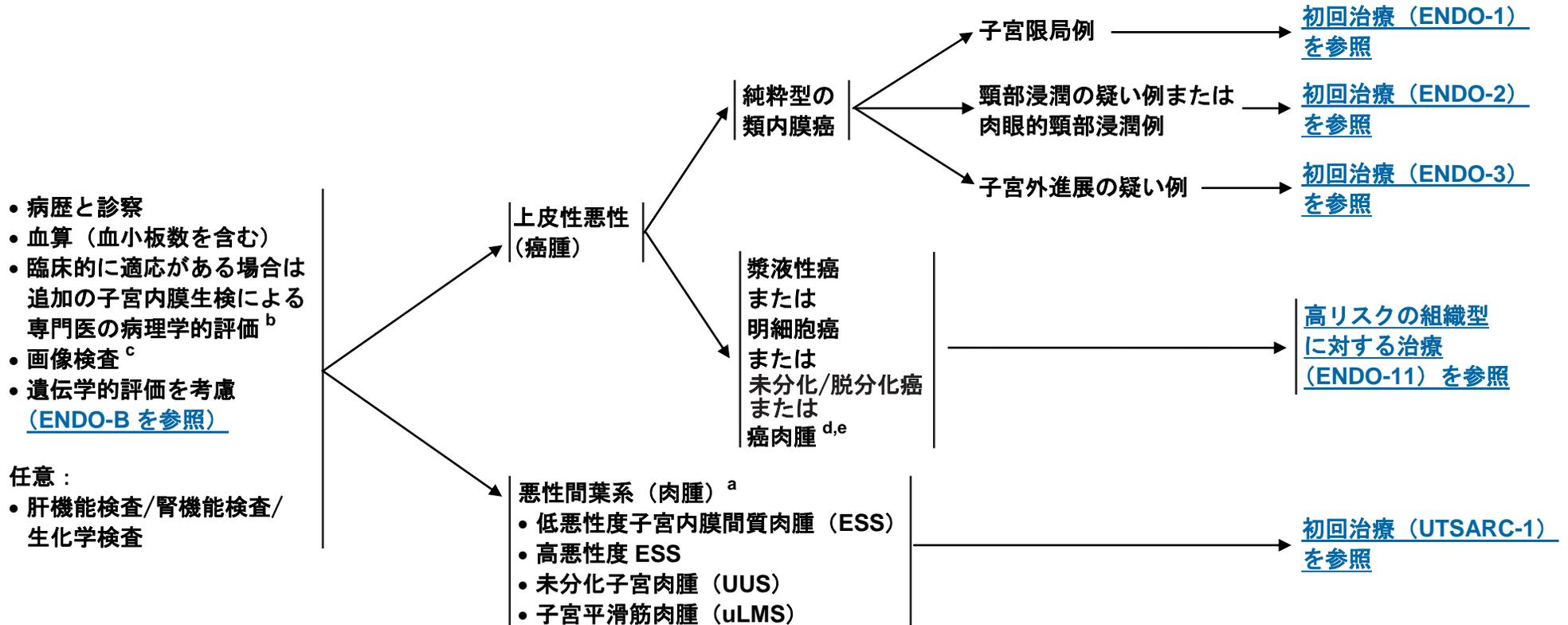
UN-A — 子宮体がんに対する放射線療法の原則

- 節全体が大幅に改訂された。

本ガイドラインに記載された病期は、すべて2010年版のFIGO分類に基づくものである。(ST-1、ST-2およびST-3を参照)

初回評価^a

初回の臨床所見



^a 悪性腫瘍が判明または疑われる患者に対する初回術前評価。

^b 術前の画像検査および生検が子宮肉腫の同定に役立つことがあるが、生検の感度は子宮内膜癌が対象の場合よりも低い。悪性間葉系肉腫の疑いがある場合は、腫瘍の断片化/細切除去を回避すべきである。

^c 子宮内膜癌に対する画像検査の原則 (ENDO-A) および子宮肉腫に対する画像検査の原則 (UTSARC-A) を参照のこと。

^d 癌肉腫は高悪性度に分類され、高悪性度の子宮内膜癌と同じように治療すべきである。

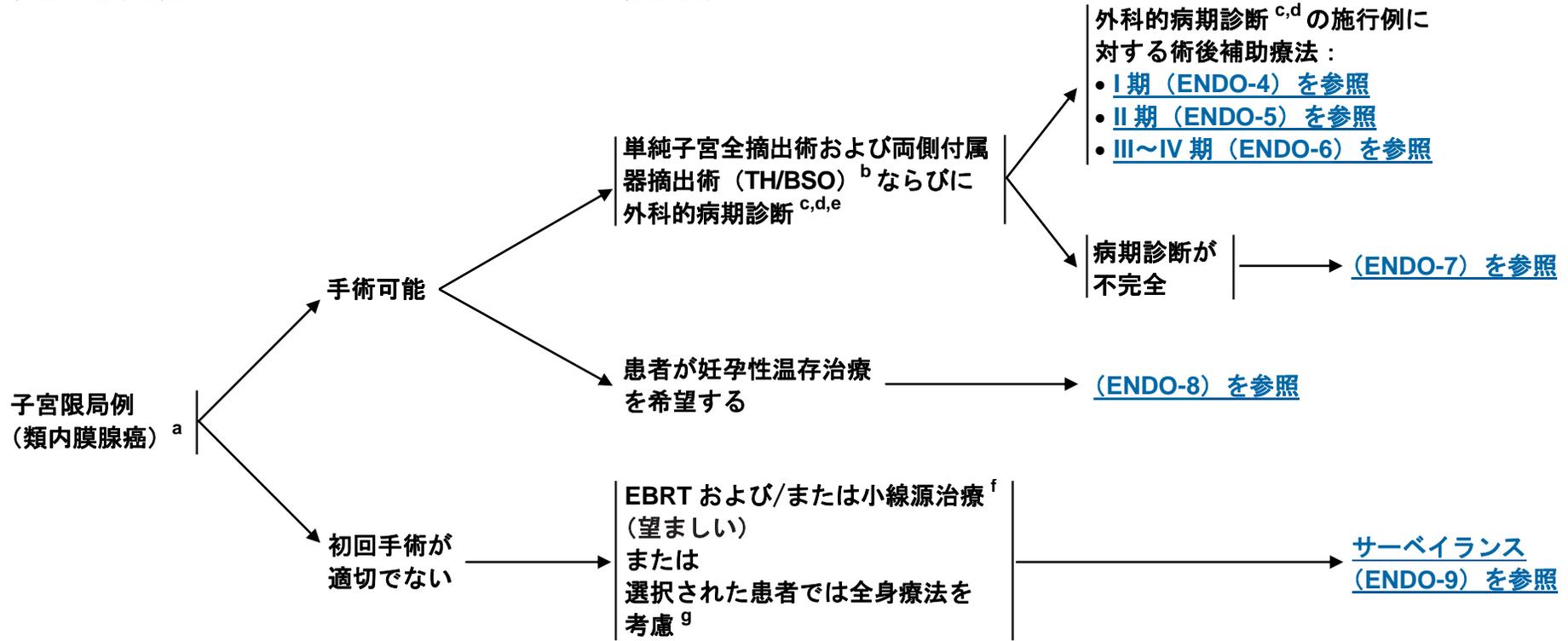
^e 悪性中胚葉性混合腫瘍や悪性ミューラー管混合腫瘍としても知られており、同所性または異所性の間質成分が認められる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回の臨床所見

初回治療



a 子宮体がんの分類については (UN-1) を参照のこと。

b 子宮摘出術と病理学的評価 (ENDO-B) を参照のこと。

c 技術的に可能であれば、低侵襲手術 (MIS) が望ましいアプローチである。評価および外科的病期診断の原則 (ENDO-C) を参照のこと。

d 外科的病期診断において病状判定にどれだけの検討が必要になるかは、術前および術中所見に依存する。集学的な対応が推奨される。

e 評価および外科的病期診断の原則 (ENDO-C) を参照のこと。

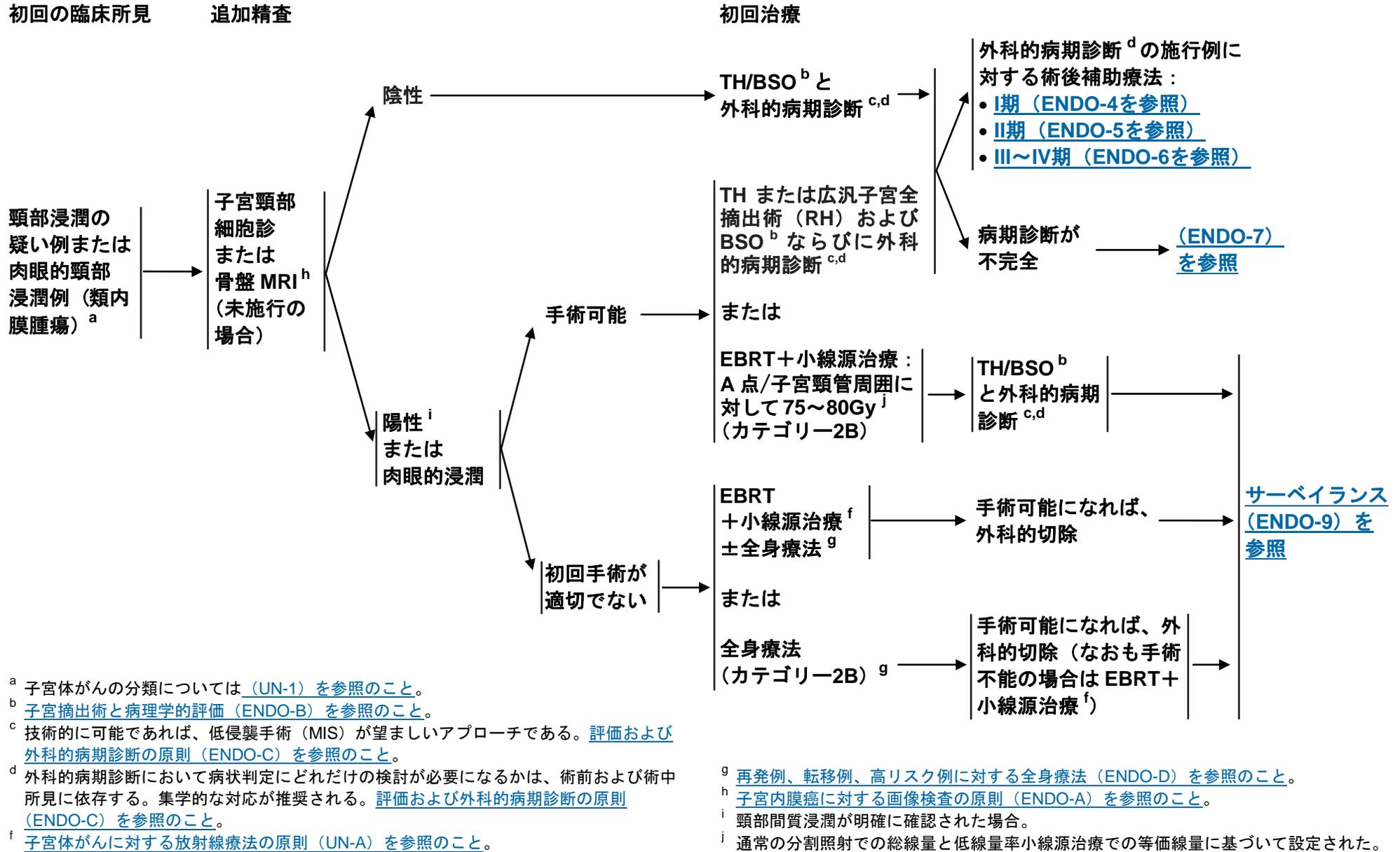
f 早期類内膜癌の閉経前女性の一部では、安全に卵巣を温存できる可能性がある。

g 子宮体がんに対する放射線療法の原則 (UN-A) を参照のこと。

h 再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法 (ENDO-D) を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



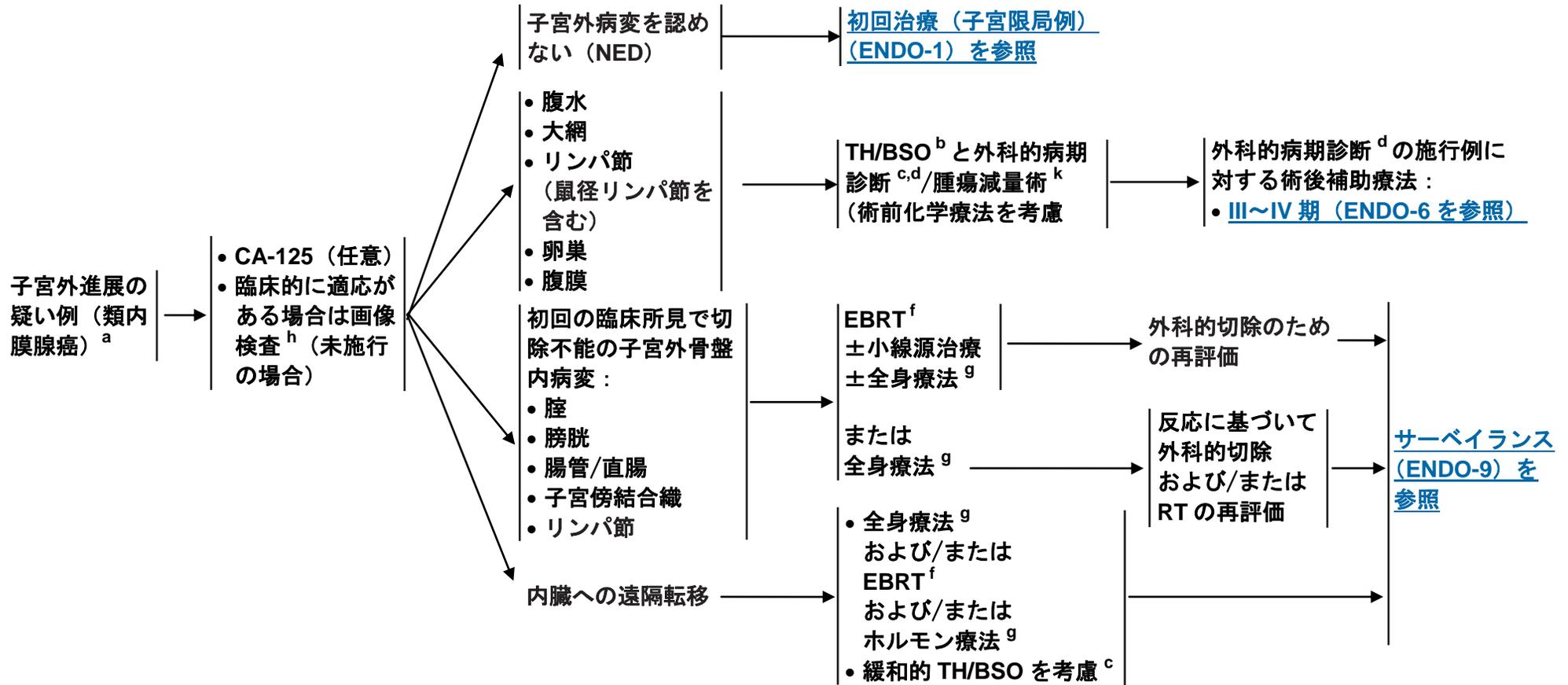
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回の臨床所見

追加精査

初回治療



a 子宮体がんの分類については (UN-1) を参照のこと。
 b 子宮摘出術と病理学的評価 (ENDO-B) を参照のこと。
 c 技術的に可能であれば、低侵襲手術 (MIS) が望ましいアプローチである。評価および外科的病期診断の原則 (ENDO-C) を参照のこと。
 d 外科的病期診断において病状判定にどれだけの検討が必要になるかは、術前および術中所見に依存する。集学的な対応が推奨される。評価および外科的病期診断の原則 (ENDO-C) を参照のこと。
 f 子宮体がんに対する放射線療法の原則 (UN-A) を参照のこと。
 g 再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法 (ENDO-D) を参照のこと。
 h 子宮内膜癌に対する画像検査の原則 (ENDO-A) を参照のこと。
 k 手術の目標は測定可能病変を残さないことである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。
 臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

本ガイドラインに記載された病期は、すべて 2010 年版の FIGO 分類に基づくものである。(ST-1 を参照)

臨床所見	再発危険因子 ^l	組織学的分化度/術後補助療法 ^{f,g,n,o}			
		G1	G2	G3	
外科的病期診断: I 期 ^d	IA 期 (筋層浸潤 1/2 未満)	再発危険因子を認めない	経過観察	経過観察 または 腔内小線源治療	経過観察 または 腔内小線源治療
		再発危険因子を認める	経過観察 または 腔内小線源治療	経過観察 または 腔内小線源治療 および/または EBRT (EBRT はカテゴリー 2B)	腔内小線源治療 および/または EBRT ± 全身療法 (カテゴリー 2B)
	IB 期 (筋層浸潤 1/2 以上)	再発危険因子を認めない	経過観察 または 腔内小線源治療	経過観察 または 腔内小線源治療	腔内小線源治療 および/または EBRT ± 全身療法 (カテゴリー 2B)
		再発危険因子を認める ^m	経過観察 または腔内小線源治療 および/または EBRT	経過観察 または腔内小線源治療 および/または EBRT	EBRT および/または腔内小線源治療 ± 全身療法 ^p

^d 外科的病期診断において病状判定にどれだけの検討が必要になるかは、術前および術中所見に依存する。集学的な対応が推奨される。

評価および外科的病期診断の原則 (ENDO-C) を参照のこと。

^f 子宮体がんに対する放射線療法の原則 (UN-A) を参照のこと。

^g 再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法 (ENDO-D) を参照のこと。

^l 再発危険因子としては、年齢、脈管侵襲、腫瘍径、子宮下部または頸管腺表層への浸潤などが考えられる。再発危険因子に関する詳細については考察を参照のこと。

^m 未施行の場合は追加の画像検査を考慮する。子宮内膜癌に対する画像検査の原則 (ENDO-A) を参照のこと。

ⁿ 病理所見に基づいて術後補助療法を決定する。

^o 腔円蓋が治癒し次第、できれば術後12週間以内にEBRTを開始する。

^p 悪性度の高い浸潤性の子宮限局例における術後補助化学療法の役割については現在試験が実施されている。ホルモン療法は高悪性度病変には施行されない。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験: NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス
(ENDO-9) を参照

本ガイドラインに記載された病期は、すべて 2010 年版の FIGO 分類に基づくものである。(ST-1 を参照)

臨床所見

組織学的分化度/術後補助療法^{f,g,n,o}

	G1	G2	G3
外科的病期診断 ^d : II 期 ^{m,q,r}	腔内小線源治療 および/または EBRT	腔内小線源治療 および/または EBRT	EBRT ±腔内小線源治療 ±全身療法 ^p (全身療法についてはカテゴリ-2B)

^d 外科的病期診断において病状判定にどれだけの検討が必要になるかは、術前および術中所見に依存する。集学的な対応が推奨される。

[評価および外科的病期診断の原則 \(ENDO-C\) を参照のこと。](#)

^f [子宮体がんに対する放射線療法の原則 \(UN-A\) を参照のこと。](#)

^g [再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法 \(ENDO-D\) を参照のこと。](#)

^m 未施行の場合は追加の画像検査を考慮する。[子宮内膜癌に対する画像検査の原則 \(ENDO-A\) を参照のこと。](#)

ⁿ 病理所見に基づいて術後補助療法を決定する。

^o 腔円蓋が治癒し次第、できれば術後12週間以内にEBRTを開始する。

^p 悪性度の高い浸潤性の子宮限局例における術後補助化学療法の役割については現在試験が実施されている。ホルモン療法は高悪性度病変には施行されない。

^q 広汎子宮全摘出術が施行され、断端陰性で子宮外病変の所見を認めなかったII期症例では、経過観察または腔内小線源治療も選択肢の1つとなる。

^r 筋層浸潤の深さや脈管侵襲など、I期症例の治療指針の決定に影響する再発危険因子 ([ENDO-4 を参照](#)) は、II期症例の術後補助療法の選択にも影響する可能性がある。

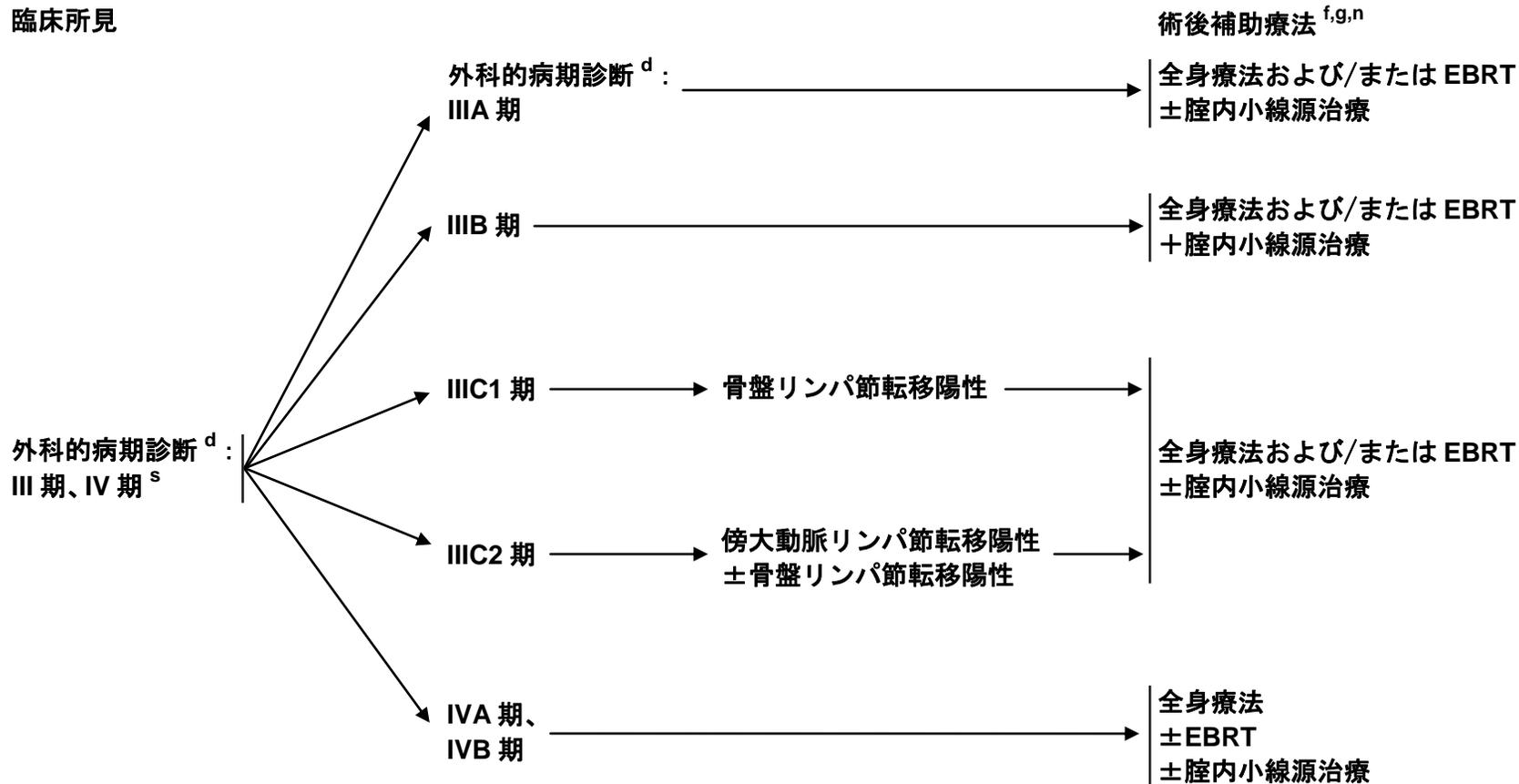
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[サーベイランス
\(ENDO-9\) を参照](#)

本ガイドラインに記載された病期は、すべて 2010 年版の FIGO 分類に基づくものである。(ST-1 を参照)

臨床所見



^d 外科的病期診断において病状判定にどれだけの検討が必要になるかは、術前および術中所見に依存する。集学的な対応が推奨される。

^e 評価および外科的病期診断の原則 (ENDO-C) を参照のこと。

^f 子宮体がんに対する放射線療法の原則 (UN-A) を参照のこと。

^g 再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法 (ENDO-D) を参照のこと。

ⁿ 病理所見に基づいて術後補助療法を決定する。

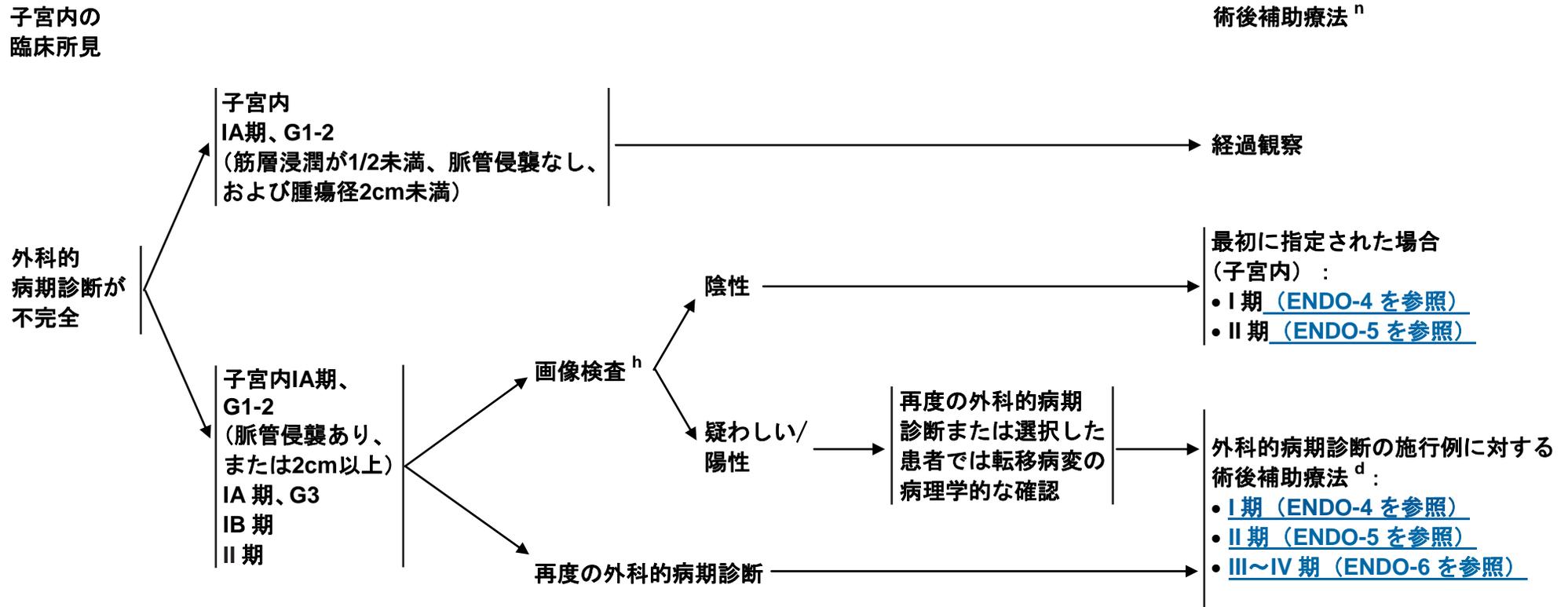
^s 未施行の場合は追加の画像検査。(画像検査の原則 [ENDO-A] を参照のこと。)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス
(ENDO-9) を参照

本ガイドラインに記載された病期は、すべて 2010 年版の FIGO 分類に基づくものである。(ST-1 を参照)



^d 外科的病期診断において病状判定にどれだけの検討が必要になるかは、術前および術中所見に依存する。集学的な対応が推奨される。

[評価および外科的病期診断の原則 \(ENDO-C\) を参照のこと。](#)

^h [子宮内膜癌に対する画像検査の原則 \(ENDO-A\) を参照のこと。](#)

ⁿ 病理所見に基づいて術後補助療法を決定する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[サーベイランス
\(ENDO-9\) を参照](#)

子宮内膜癌の管理における
妊孕性温存治療の選択基準
(すべての基準を満たさなければならぬ)

- 頸管拡張と内膜搔爬 (D&C) の検体での専門家の病理学的評価により高分化型 (grade 1) の類内膜腺癌と確認される
- MRI (望ましい) または経腔超音波検査で病変が子宮内膜に局限している^h
- 画像検査で転移およびその疑いが無い
- 薬物療法および妊娠に対する禁忌がない
- 妊孕性温存療法が子宮内膜癌に対する標準治療ではないという点について、患者がカウンセリングを受ける

• 治療前の不妊治療専門医へのコンサルテーション
• 一部の患者では遺伝カウンセリング/遺伝学的検査 (UN-1 を参照)

プロゲステンの持続投与をベースとする治療法:
• Megestrol
• メドロキシプロゲステロン
• レボノルゲストレルを用いるIUD

3~6 カ月毎の子宮内膜採取 (D&C または子宮内膜生検)

6カ月までに完全奏効

妊娠を促す^u (3~6 カ月毎に継続的なサーベイランス)

6~12カ月の時点で子宮内膜癌を認める^{h,t}

挙児希望がなくなったか子宮内膜採取で進行が確認された後に TH/BSO^{c,d} および病期診断 (ENDO-1 を参照)

TH/BSO^{c,d} と病期診断 (ENDO-1 を参照)

^c 技術的に可能であれば、低侵襲手術 (MIS) が望ましいアプローチである。評価および外科的病期診断の原則 (ENDO-C) を参照のこと。

^d 外科的病期診断において病状判定にどれだけの検討が必要になるかは、術前および術中所見に依存する。集学的な対応が推奨される。

評価および外科的病期診断の原則 (ENDO-C) を参照のこと。

^h 子宮内膜癌に対する画像検査の原則 (ENDO-A) を参照のこと。

^t Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. 2012 Gynecologic Oncology;125:477-482 and Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, et al. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. Obstet Gynecol 2013;121:1172-1180.

^u 患者が積極的に妊娠を試みていない場合は、3~6 カ月毎の子宮内膜採取とプロゲステンをベースとする治療法が推奨される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

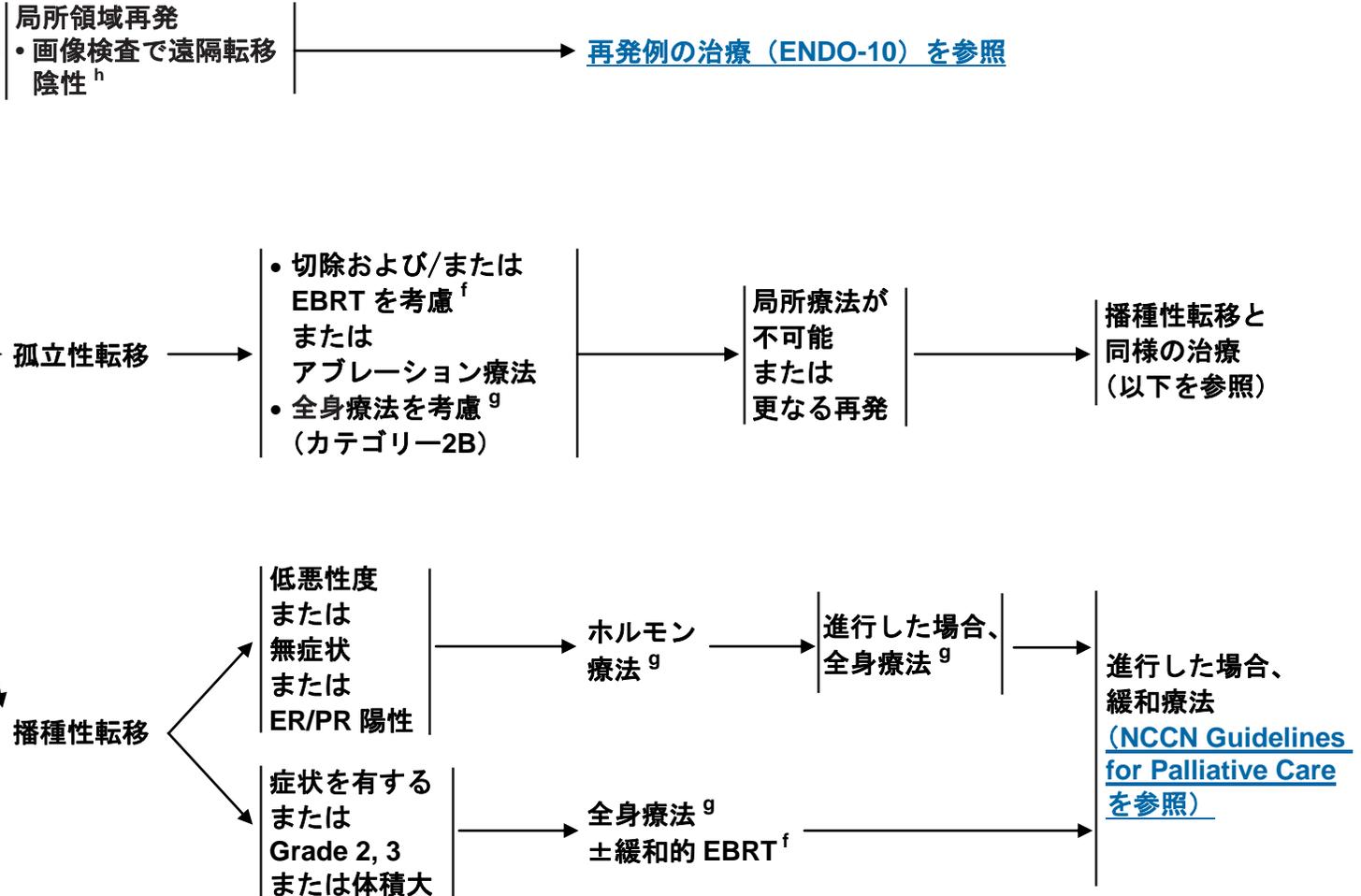
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス

臨床像

再発例の治療

- 身体診察
2~3年間は3~6ヵ月毎、
その後は6ヵ月~1年毎
- 病初期に高値であった場合は
CA-125
- 臨床的に適応がある場合は
画像検査^h
- 潜在的な再発の症状、生活習慣、肥満、運動、禁煙、性的健康（腔拡張器の使用および腔潤滑剤/保湿剤を含む）、栄養カウンセリング、ならびに治療による長期および晩期の潜在的影響に関する患者教育（[NCCN Guidelines for Survivorship](#) および [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) を参照）



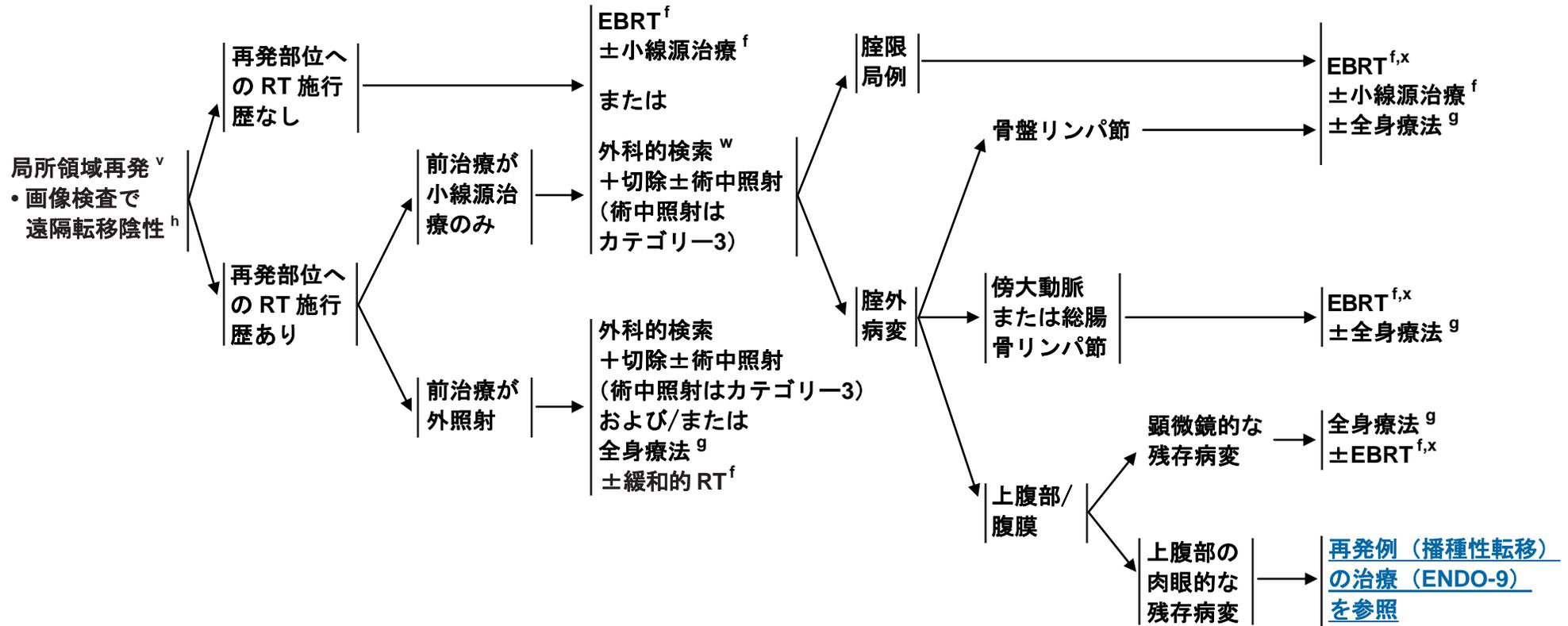
^h 子宮内膜癌に対する画像検査の原則（ENDO-A）を参照のこと。
^f 子宮体がんに対する放射線療法の原則（UN-A）を参照のこと。
^g 再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法（ENDO-D）を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。
 臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床像

再発例の治療

追加治療



^f 子宮体がんに対する放射線療法の原則 (UN-A) を参照のこと。

^g 再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法 (ENDO-D) を参照のこと。

^h 子宮内膜癌に対する画像検査の原則 (ENDO-A) を参照のこと。

^v 総腸骨リンパ節または傍大動脈リンパ節に孤立性の再発を来した患者を含めてもよい。

^w 一部の患者で術前外照射療法を考慮する。

^x 放射線療法による治療歴のない患者と更なる放射線療法に耐えられると判断された患者では、切除後の地固め療法として外照射療法を考慮することができる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

高リスクの組織型

追加精査

初回治療

術後補助療法

生検所見：
漿液性癌
または
明細胞癌
または
未分化/脱分化癌
または
癌肉腫^y

- CA-125
(任意)
- 画像検査^h

- TH/BSO と外科的病期診断^{c,d}
- 肉眼的病変に対する最大限の腫瘍減量術を考慮

IA期

- 経過観察^z
- または
- 化学療法^g
- ± 腔内小線源治療^f
(望ましい)
- または
- EBRT^f
- ± 腔内小線源治療^f

IB期、II期、
III期、IV期

- 化学療法^g
- ± EBRT^f
- ± 腔内小線源治療^f

本ガイドラインに記載された病期は、すべて2010年版のFIGO分類に基づくものである。[\(ST-1を参照\)](#)

^c 技術的に可能であれば、低侵襲手術（MIS）が望ましいアプローチである。[評価および外科的病期診断の原則（ENDO-C）を参照のこと。](#)

^d 外科的病期診断において病状判定にどれだけの検討が必要になるかは、術前および術中所見に依存する。集学的な対応が推奨される。[評価および外科的病期診断の原則（ENDO-C）を参照のこと。](#)

^f [子宮体がんに対する放射線療法の原則（UN-A）を参照のこと。](#)

^g [再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法（ENDO-D）を参照のこと。](#)

^h [子宮内膜癌に対する画像検査の原則（ENDO-A）を参照のこと。](#)

^y 悪性中胚葉性混合腫瘍や悪性ミュラー管混合腫瘍とも呼ばれる。

^z 経過観察は子宮摘出標本に漿液性癌または明細胞癌の残存が認められない患者の一部にのみ行う。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[サーベイランス
（ENDO-9）を参照](#)

画像検査の原則^{a,1-9}初回精査

● 妊孕性非温存治療

- ▶ 胸部画像検査（胸部 X 線）を考慮する。異常を認めた場合は、胸部単純 CT を施行してもよい。
- ▶ 腫瘍の発生部位（頸管内 vs 子宮内膜）を決定し、局所病変の進展範囲を評価するための骨盤 MRI を考慮する。
- ▶ 悪性度の高い癌腫には^b、転移病変の評価のために胸部/腹部/骨盤 CT を考慮する。
- ▶ TH を受けて子宮内膜癌が偶然発見された患者と子宮の危険因子による病期診断が不完全な患者では^c、転移巣を検索するための胸部/腹部/骨盤 CT を考慮する。
- ▶ 一部の患者で転移が疑われる場合は、全身 PET/CT を考慮する。
- ▶ その他の初回画像検査については、認められる症状・徴候と転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^d。

● 妊孕性温存治療

- ▶ 筋層浸潤を除外し、局所病変の進展範囲を評価するための骨盤 MRI（望ましい）；MRI の禁忌がある場合は経膈超音波検査。
- ▶ 胸部画像検査（胸部 X 線）を考慮する。異常を認めた場合は、胸部単純 CT を施行してもよい。
- ▶ 一部の患者で転移が疑われる場合は、全身 PET/CT を考慮する。
- ▶ その他の画像検査については、認められる症状・徴候と転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^e。

フォローアップ/サーベイランス

● 妊孕性非温存治療

- ▶ 画像検査については、認められる症状・徴候と転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^e。
- ▶ FIGO 病期分類 III~IV 期の治療済みの患者では、最初の 3 年間は 6 ヶ月毎、次の 2 年間は 6~12 ヶ月毎に任意で胸部/腹部/骨盤 CT を施行する。

● 妊孕性温存治療

- ▶ 6 ヶ月間の薬物療法が不成功に終わった治療抵抗性の子宮内膜癌患者では、特に更なる妊孕性温存アプローチを考慮する場合には、骨盤 MRI を再び施行する（望ましい）。
- ▶ その他の画像検査については、認められる症状・徴候と転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^e。

^a 本ガイドラインを通じて、MRI および CT は禁忌がない限り造影剤を用いて施行することとする。スクリーニング目的の胸部 CT では造影剤は不要である。

^b 悪性度の高い子宮内膜癌としては、低分化型の類内膜癌、漿液性癌、明細胞癌、未分化癌、癌肉腫などがある。

^c TH 後に認められる子宮の危険因子としては、悪性度の高い（前述の基準）、半分を超える筋層浸潤、頸部間質浸潤、脈管侵襲、腫瘍径 2cm 超などがある。

^d 適応としては、身体診察での異常所見、大きな子宮腫瘍、膣または子宮外進展、受診または治療の遅れ、腹部症状、肺症状などが考えられる。

^e 適応としては、膣腫瘍など身体診察での異常所見、触知可能な腫瘍またはリンパ節腫脹、新たな骨盤症状、腹部症状、肺症状などが考えられる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

続く

画像検査の原則^{a,1-9}**再発または転移の疑いあり**

- 症状または身体所見に基づいて腹部/骨盤および/または胸部 CT を施行する^e
- 手術/局所療法に適応となる可能性のある一部の患者では全身 PET/CT を考慮する
- 子宮温存例には骨盤 MRI を考慮する

^a 本ガイドラインを通じて、MRI および CT は禁忌がない限り造影剤を用いて施行することとする。スクリーニング目的の胸部 CT では造影剤は不要である。

^e 適応としては、腔腫瘍など身体診察での異常所見、触知可能な腫瘤またはリンパ節腫脹、新たな骨盤症状、腹部症状、肺症状などが考えられる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

画像検査の原則

(参考文献)

- ¹Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.
- ²Haldorsen IS, Salvesen HB. What is the best preoperative imaging for endometrial cancer? *Curr Oncol Rep* 2016 Apr;18(4):25.
- ³Elit L, Reade CJ. Recommendations for follow-up care for gynecologic cancer survivors. *Obstet Gynecol* 2015 Dec;126 (6):1207-14.
- ⁴Vargas HA, Akin O, Zheng J, et al. The value of MR imaging when the site of uterine cancer origin is uncertain. *Radiology* 2011 Mar;258(3):785-92.
- ⁵Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, et al. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol*. 2007 Jan;62(1):28-34; discussion 35-6.
- ⁶Hensley ML, Barrette BA, Baumann K, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review: uterine and ovarian leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S61-6.
- ⁷Lakhman Y, Katz SS, Goldman DA, et al. Diagnostic performance of computed tomography for preoperative staging of patients with non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus. *Ann Surg Oncol* 2016 Apr;23(4):1271-8.
- ⁸Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Jan;27(1):16-41.
- ⁹Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology* 2013 Mar;266(3):717-40.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

子宮摘出術と病理学的評価^{1,2}

TH/BSO：単純子宮全摘出術＋両側付属器摘出術

RH：広汎子宮全摘出術

病理学的評価には以下が含まれる：

- 子宮
 - ▶ 筋層の厚さに対する筋層/間質浸潤の深さの比
 - ▶ 頸部浸潤（間質浸潤の深さを含む）
 - ▶ 腫瘍径
 - ▶ 腫瘍の位置（底部か子宮下部/頸部か）
 - ▶ 組織型と悪性度
 - ▶ 脈管侵襲
- 卵管/卵巣
- 腹腔細胞診³
- リンパ節（切除した場合）
 - ▶ リンパ節転移の程度（骨盤リンパ節、総腸骨リンパ節、傍大動脈リンパ節）
 - ▶ 転移巣の大きさ（遊離腫瘍細胞、微小転移、肉眼的転移）
- MMR 遺伝子に関する子宮内膜癌の全例検査
 - ▶ 検査は最終的な子宮摘出標本で行うべきである（子宮摘出術を施行していない場合は術前生検で施行可能）
 - ▶ MLH1 欠失例では、エピジェネティックなプロセスの評価のためにプロモーターのメチル化についてさらに評価すべきである。
 - ▶ 他のすべての MMR 異常には遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査
 - ▶ MMR 陰性またはスクリーニング未施行であるが、子宮内膜癌および/または大腸癌の強い家族歴を有する患者では、患者に対する遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査が推奨される。（[NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」の「リンチ症候群/HNPCC」を参照](#)）
- III 期、IV 期および再発例におけるエストロゲン受容体検査

¹ American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005 Aug;106:413-425.

² 評価および外科的病期診断の原則（ENDO-C）を参照のこと。

³ 細胞診自体はFIGO分類の結果に影響しないが、細胞診陽性は再発危険因子であるため、その結果を入手すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

評価および外科的病期診断の原則

子宮内膜癌の外科的病期診断の原則¹⁻¹⁵

- TH/BSOおよびリンパ節評価は、患者が妊孕性温存の治療選択肢を希望しない（またはその適応がない）場合に限り、明らかに子宮に限局した子宮内膜癌の初回治療となる（[ENDO-8を参照](#)）¹⁻³。選択された転移性の子宮内膜癌患者も子宮摘出術の適応となる。（[子宮摘出術と病理学的評価 \[ENDO-B\] を参照](#)）
- 至適な治療成績を得るためには子宮内膜癌は一塊で切除すべきであり、腹腔内での細切除去や腫瘍の断片化は回避すべきである。
- TH/BSOおよびリンパ節評価は、あらゆる手術経路（例、腹腔鏡下、ロボット支援下、経腔、開腹）で行えるが、明らかな子宮限局例における標準は低侵襲アプローチでの手術である。ランダム化試験、Cochrane Database Systematic Review、集団ベースの外科的研究で得られた知見により、腫瘍学的成績を低下させることなく、手術部位感染、輸血、静脈血栓塞栓症の発生率低下、入院期間の短縮、医療費の低減が可能であることから、この状況では低侵襲手技の選択が望ましいことが裏づけられている⁴⁻⁹。
- リンパ節評価には、子宮から流入するリンパ節領域の評価が含まれ、骨盤リンパ節郭清単独または骨盤リンパ節郭清と大動脈リンパ節郭清の併用から構成されることが多い。このプロセスは、治療法の決定に影響しうる予後予測上重要な情報をもたらすため、子宮に限局した子宮内膜癌の患者では依然として外科的病期診断の重要な部分となっている。
- 病期診断を目的として、しばしば骨盤リンパ節のうち外腸骨、内腸骨、閉鎖筋、総腸骨リンパ節が切除される。
- 高リスク腫瘍（深部浸潤病変、悪性度の高い組織型、漿液性癌、明細胞癌または癌肉腫など）の病期診断には、腸間膜下方および腎下方領域の傍大動脈リンパ節の評価も行われる。
- センチネルリンパ節（SLN）マッピングを考慮してもよい。（[ENDO-Cのページ2～5を参照](#)）¹⁵
- リンパ節転移を除外するため、骨盤または大動脈領域の腫大またはそれが疑われるリンパ節の切除が重要である。
- 患者によってはリンパ節郭清の適応がない場合もある。
- 子宮外進展を除外するため、腹膜、横隔膜および漿膜面の視覚的評価と疑わしい病変の生検が重要である。
- 腹腔細胞診の結果は病期診断に影響を及ぼさないが、FIGO および AJCC は、それでも TH/BSO 中に外科医が引き続き腹腔細胞診検体を採取するよう推奨している。
- 組織型が漿液性癌、明細胞癌または癌肉腫の腫瘍には、一般的に大網生検が施行されている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

SLN マッピングを用いる場合の評価および外科的病期診断の原則

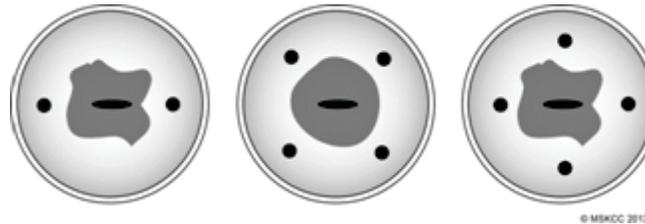
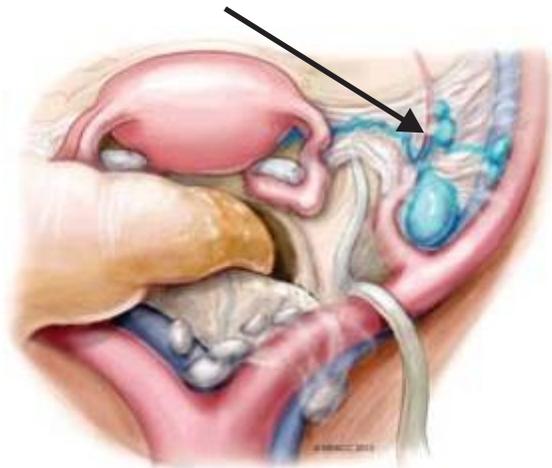
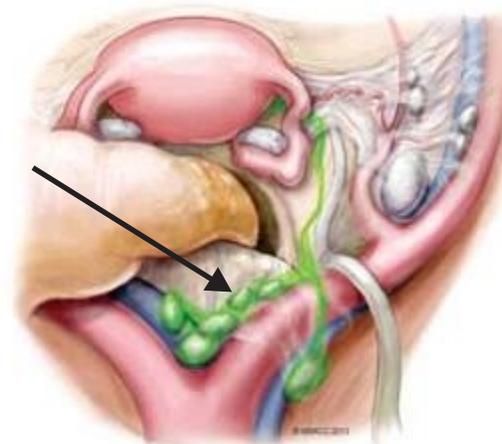
子宮内膜癌の病期診断におけるセンチネルリンパ節 (SLN) マッピングの原則¹⁰⁻²⁶

- 子宮内膜癌における SLN マッピングの役割は現在評価中である。前向きおよび後ろ向き研究の結果から、SLN マッピングと ultrastaging を行うことにより、系統的リンパ節郭清と比べて、明らかな子宮限局例での偽陰性率を低く抑えつつ、リンパ節転移の検出率が高まる可能性があることが実証されている^{10-23,26}。現在までに実施されたランダム化試験に、子宮内膜癌でこの手法を評価したものはない。SLN マッピングを考慮する場合、外科医の専門性と技術的詳細への注意が極めて重要である。最近のエビデンスによると、センチネルリンパ節マッピングは高リスクの組織型（漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫）にも用いられる場合があることが示唆されている^{24,25}。
- 画像検査で転移が認められない場合と検索で明らかな子宮外進展が認められない場合には、明らかに子宮に限局した悪性腫瘍に対する外科的病期診断に SLN マッピングを考慮することができる。
- 子宮頸部に色素を注射する方法が、転移リスクの高いリンパ節（すなわち早期子宮内膜癌患者の SLN¹⁰⁻¹²）の同定に有用かつ妥当性の確認された手技として登場した。
- 子宮頸部の表層（1~3mm）への注射と深部（1~2cm）への注射を組み合わせることで、頸部および体部のリンパ経路の起始部の主要な層（すなわち、表層の漿膜下組織、中間の間質、深部の粘膜下組織のリンパ管の起始部）に色素を送達することが可能になる（[ENDO-C 3 of 5](#)の図 1）。
- 子宮頸部に注射された色素は、子宮血管および主要なリンパ本幹まで良好に浸透し、それにより子宮傍結合織で凝縮して、骨盤およびときに傍大動脈領域のセンチネルリンパ節へとつながる子宮広間膜に現れる。
- 子宮体部のリンパ本幹は一般に、臍動脈索上を横断し、骨盤領域で最も頻度の高い SLN の部位は、外腸骨血管の内側、内腸骨血管の腹側、または閉鎖領域の中の頭側である（[ENDO-C 3 of 5](#)の図 2）。
- 比較的まれな部位として、通常はリンパ本幹が臍動脈索上を横断せずに mesoureter に沿って頭側に走行する場合もある。このような場合には、SLN は通常、総腸骨動脈領域の仙骨前方部に認められる（[ENDO-C 3 of 5](#)の図 3）。
- 子宮頸部への注射に最も使用されることの多い放射性標識コロイドは、テクネチウム 99m (^{99m}Tc) である。色素としては様々なものが使用される（イソスルファンブルー1%およびメチレンブルー1%、パテントブルー2.5%ナトリウム）。
- 最近になって、インドシアニングリーン (ICG) が有用な画像検査用色素として登場したが、これは局在を示すのに近赤外線カメラを必要とするものの、SLN の検出率が非常に高く、現在では多くの診療現場で広く使用されている^{20,26}。
- 高度の病理学的病期診断によってのみ検出される SLN への微量の転移は、SLN による病期診断に新たな価値をもたらす可能性がある^{10,21-23}。
- SLN マッピングを成功させる上で重要なポイントは SLN アルゴリズムを遵守することであるが、このアルゴリズムに従うと、マッピングが得られなかった場合はマッピングされなかった側のみのリンパ節郭清を行う必要があり、また肉眼的に腫大したリンパ節や疑わしいリンパ節はマッピングの成否に関係なく切除する必要がある（[ENDO-C 4 of 5](#)の図 4）^{10-12,23,25}。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

SLN マッピングを用いる場合の評価および外科的病期診断の原則

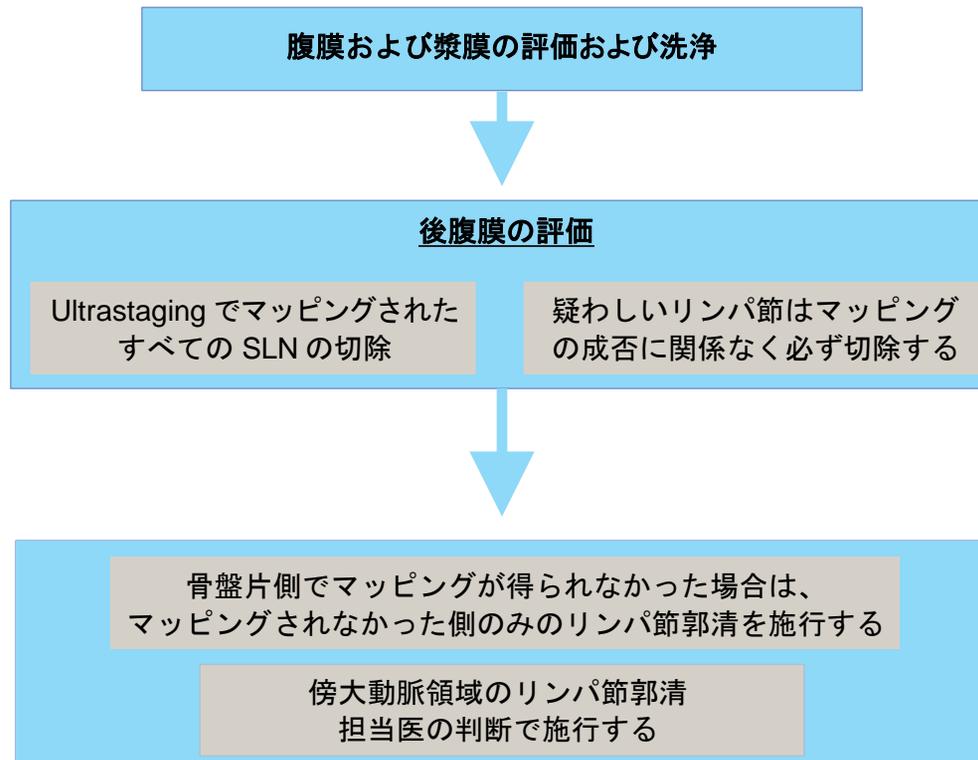
図 1：子宮癌に対するマッピングにおける子宮頸部への一般的な注射部位[†]図 2：子宮頸部への色素注射後に観察される最も一般的な SLN の局在（青、矢印）[†]図 3：比較的まれな SLN の局在。リンパ本幹が臍動脈索上を横断せず、mesoureter に沿って頭側に走行する場合、通常は総腸骨動脈領域の仙骨前方部に認められる（緑、矢印）[†][†] 図 1、2 および 3 は Memorial Sloan Kettering Cancer Center の許可を得て掲載した。© 2013, Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

SLN マッピングを用いる場合の評価および外科的病期診断の原則

図 4 : 子宮内膜癌の外科的病期診断のための SLN アルゴリズム*



* 以下から許可を得て掲載した : Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-535.

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験 : NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

評価および外科的病期診断の原則
(参考文献)

- ¹American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-425.
- ²Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, et al. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc* 2008 Jan;83:97-112.
- ³Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York: Springer; 2010.
- ⁴Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009 Nov 10;27(32):5331-6.
- ⁵Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009 Nov 10;27(32):5337-42.
- ⁶Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9
- ⁷Scalici J, Laughlin BB, Finan MA, et al. The trend towards minimally invasive surgery (MIS) for endometrial cancer: an ACS NSQIP evaluation of surgical outcomes. *Gynecol Oncol* 2015;136:512-5.
- ⁸Fader AN, Weise RM, Sinno AK, et al. Utilization of Minimally Invasive Surgery in Endometrial Cancer Care: A Quality and Cost Disparity. *Obstet Gynecol*. 2016 Jan;127(1):91-100.
- ⁹Mannschreck D, Weise RM, Dowdy SC, et al. Disparities in surgical care among women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2016 Sept; 128:526-534.
- ¹⁰Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009;113:163-169.
- ¹¹Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol* 2009;115:453-455.
- ¹²Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122:251-254.
- ¹³Frimer M, Khoury-Collado F, Murray MP, et al. Micrometastasis of endometrial cancer to sentinel lymph nodes: is it an artifact of uterine manipulation? *Gynecol Oncol* 2010;119:496-499.
- ¹⁴Leitao MM Jr, Khoury-Collado F, Gardner G, et al. Impact of incorporating an algorithm that utilizes sentinel lymph node mapping during minimally invasive procedures on the detection of stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:38-41.
- ¹⁵Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A society of gynecologic oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405-415.
- ¹⁶Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:964-970.
- ¹⁷Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-535.
- ¹⁸Vidal F, Laguevaque P, Motton S, Det al. Evaluation of the sentinel lymph node algorithm with blue dye labeling for early-stage endometrial cancer in a multicentric setting. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1327-1243.
- ¹⁹Abu-Rustum NR. The Increasing credibility of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:353-354.
- ²⁰Sinno AK, Fader AN, Roche KL, et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014 Aug;134:281-6.
- ²¹Holloway RW, Gupta S, Stavitski NM, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol* 2016 May;141(2):206-10.
- ²²Paley P, Veljovich DS, Press JZ, et al. A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):117.e1-7.
- ²³Sinno AK, Peijnenberg E, Fader AN, et al. Reducing overtreatment: a comparison of lymph node assessment strategies for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, In press, 2016 Aug [Epub ahead of print].
- ²⁴Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2016;23:196-202.
- ²⁵Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234-239.
- ²⁶Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-392.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法
(臨床試験への参加が強く推奨される)

化学療法レジメン***

- 多剤併用レジメン (耐えられる場合は望ましい)
 - ▶ カルボプラチン/パクリタキセル¹
 - ▶ シスプラチン/ドキシソルビシン²
 - ▶ シスプラチン/ドキシソルビシン/パクリタキセル^{2†}
 - ▶ カルボプラチン/ドセタキセル^{††}
 - ▶ イホスファミド/パクリタキセル (癌肉腫ではカテゴリー1)³
 - ▶ シスプラチン/イホスファミド (癌肉腫のみ)
- エベロリムス/レトロゾール (類内臓腫瘍のみ)
- 単剤療法

<ul style="list-style-type: none"> ▶ シスプラチン ▶ カルボプラチン ▶ ドキシソルビシン ▶ リポソーム化ドキシソルビシン ▶ パクリタキセル⁴ ▶ アルブミン結合パクリタキセル[^] 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ペムブロリズマブ^{^^} (MSI-H/dMMR 腫瘍のみ) ▶ トポテカン ▶ ベバシズマブ^{5,#} ▶ テムシロリムス⁶ ▶ ドセタキセル^{††} (カテゴリー2B) ▶ イホスファミド (癌肉腫のみ)
--	---

子宮限局例に対する術後補助療法

- カルボプラチン/パクリタキセル (望ましい)

ホルモン療法^{##}

- Megestrol/タモキシフェン (交互)
- 黄体ホルモン製剤
- アロマターゼ阻害薬
- タモキシフェン
- フルベストラント

* シスプラチン、カルボプラチン、リポソーム化ドキシソルビシン、パクリタキセルおよびドセタキセルは、薬物反応を引き起こす可能性がある (NCCN 卵巣癌ガイドラインの「薬物反応の取り扱い」 [OV-C] を参照)。

**化学療法は、すべての組織型の癌腫に対して選択することができる。癌肉腫については、現在では高悪性度の癌腫と考えられており、その前提で治療されている。しかしながら、癌肉腫には以前からイホスファミドをベースとしたレジメンが使用されてきた。

†シスプラチン/ドキシソルビシン/パクリタキセルレジメンは、毒性に関する懸念から広く普及するには至っていない。

††パクリタキセルが禁忌の患者には、ドセタキセルを考慮してもよい。

^ アルブミン結合パクリタキセルは、パクリタキセルの皮膚テストが陰性である場合、パクリタキセルに対する過敏症のある患者に対する適切な代替薬となる。パクリタキセルの皮膚テストが陽性の場合、パクリタキセルに対する脱感作が必要になる。皮膚テストが陽性の場合、アルブミン結合パクリタキセルはパクリタキセルに対する適切な代替薬とならない。

^^再発子宮内膜癌については、NCCNは、施行歴がなければMSI-HまたはdMMR検査を行うよう推奨している。過去に細胞障害性薬剤による化学療法を受けて病勢進行となったMSI-HまたはdMMR腫瘍の患者には、ペムブロリズマブが適応となる。

過去に細胞障害性薬剤による化学療法を受けて病勢進行となった患者には、ベバシズマブの使用を考慮してもよい。

##ホルモン療法は、比較的低悪性度の類内臓腫瘍 (すなわちG3の類内臓癌、漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫は除く) で、できれば腫瘍体積が小さいか腫瘍の増殖が緩徐な患者にのみ用いることができる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

参考文献は次のページ

再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法
(参考文献)

- ¹Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [abstract]. Gynecol Oncol 2012;125:771.
- ²Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2009;112:543-552.
- ³Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. 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.
- ⁴Picard M, Pur L, Caiado J, et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):1154-1164
- ⁵Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2011;29:2259-2265.
- ⁶Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2011;29:3278-3285.

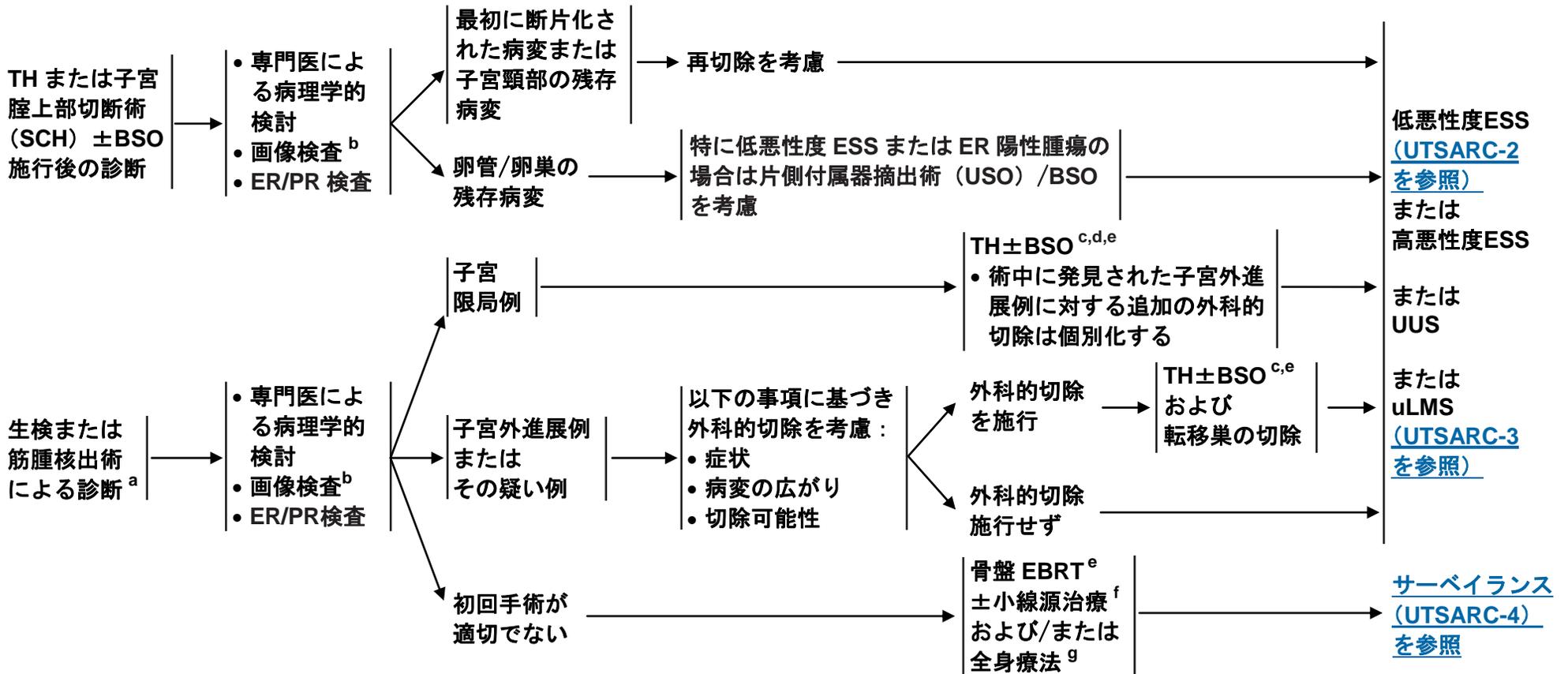
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回の臨床所見

追加評価

初回治療



^a 術前の画像検査および生検が子宮肉腫の同定に役立つことがあるが、生検の感度は子宮内膜癌が対象の場合よりも低い。悪性間葉系肉腫の疑いがある場合は、腫瘍の断片化/細切除去を回避すべきである。

^c 生殖可能年齢の患者では、卵巣摘出術は個別化して施行する。ER/PR陽性の場合にはBSOが好まれる。

^d TH/BSO施行後に子宮肉腫が偶然発見された場合、または断片化のある標本：画像検査が推奨され、個別に追加の外科的切除を考慮する。

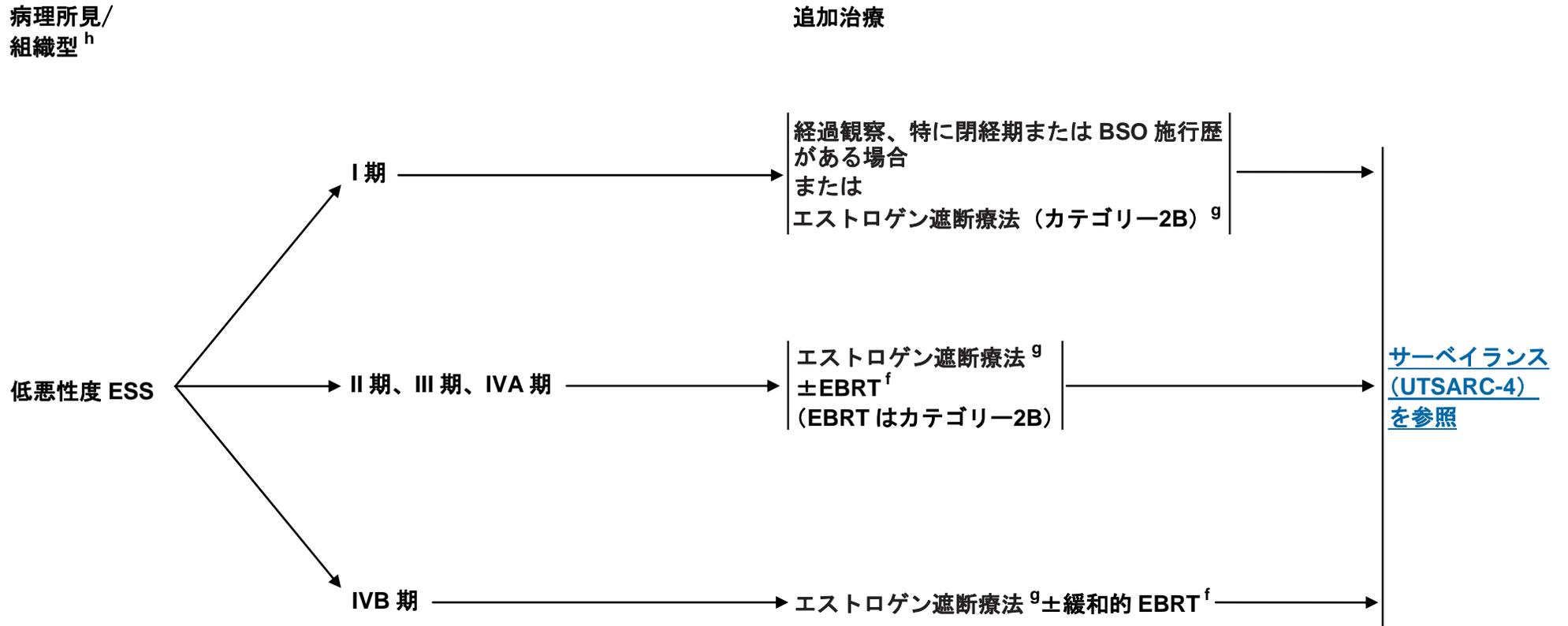
^e 至適な治療成績を得るためには子宮内膜癌は一塊で切除すべきであり、細切除去は避けるべきである

^f [子宮体がんに対する放射線療法原則 \(UN-A\) を参照のこと。](#)

^g [子宮肉腫に対する全身療法 \(UTSARC-B\) を参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^f 子宮体がんに対する放射線療法の原則 (UN-A) を参照のこと。

^g 子宮肉腫に対する全身療法 (UTSARC-B) を参照のこと。

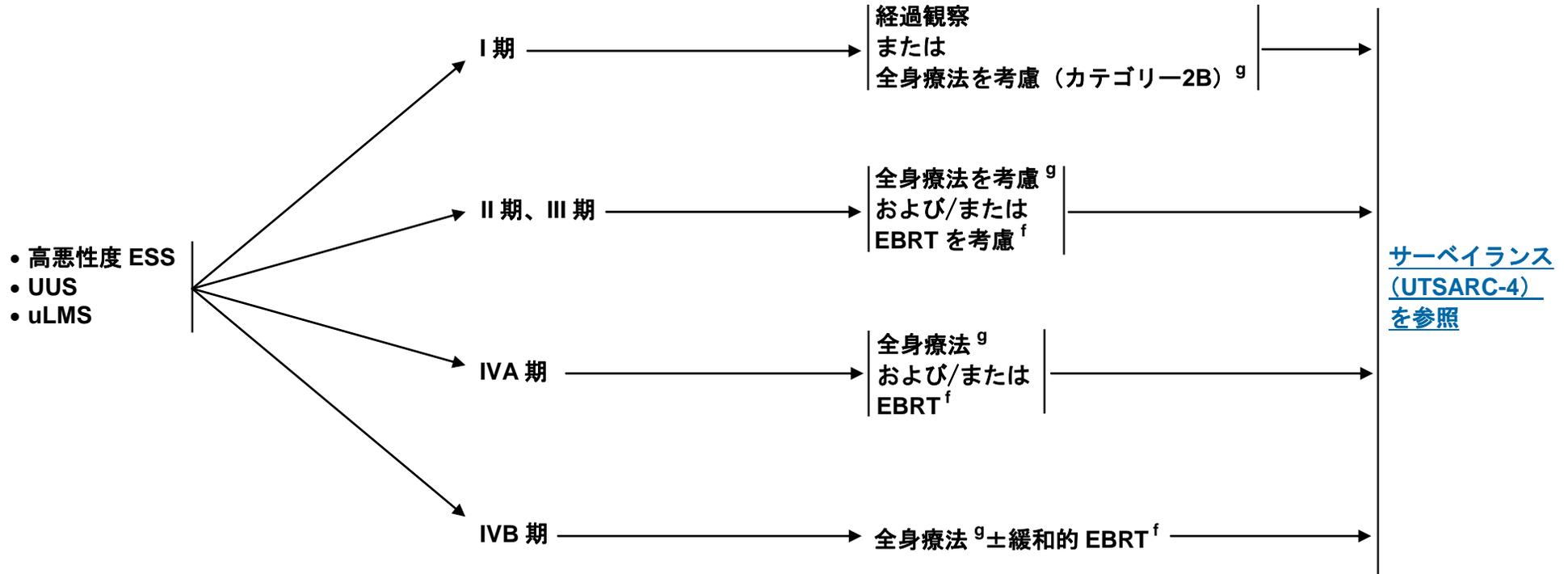
^h 子宮肉腫の分類 (UTSARC-C) を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理所見/
組織型^h

追加治療



^f 子宮体がんに対する放射線療法の原則 (UN-A) を参照のこと。

^g 子宮肉腫に対する全身療法 (UTSARC-B) を参照のこと。

^h 子宮肉腫の分類 (UTSARC-C) を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス

再発

再発例の治療

- 病歴と診察、
2~3年間は3~4ヵ月毎、
その後は6~12ヵ月毎
- 画像検査^b
- 潜在的な再発の症状、生活習慣、肥満、運動、栄養、性的健康（腔拡張器の使用および腔潤滑剤/保湿剤を含む）、禁煙、栄養カウンセリング、ならびに治療による長期および晩期の潜在的影響に関する患者教育（[NCCN Guidelines for Survivorship](#) および [NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#) を参照）

局所再発：
• 腔/骨盤
• 遠隔転移について画像検査陰性^b

[再発例の治療（UTSARC-5）を参照](#)

孤立性転移

切除可能

- 外科的切除または他の局所アブレーション療法：
▶ 術後全身療法を考慮^g
▶ 術後 EBRT を考慮^f

切除不能

全身療法^g
および/または
局所療法
(EBRT^f または局所
アブレーション療法)

奏効の場合は、
手術を考慮

播種性転移

全身療法^g ± 緩和的 EBRT^f
または
緩和療法

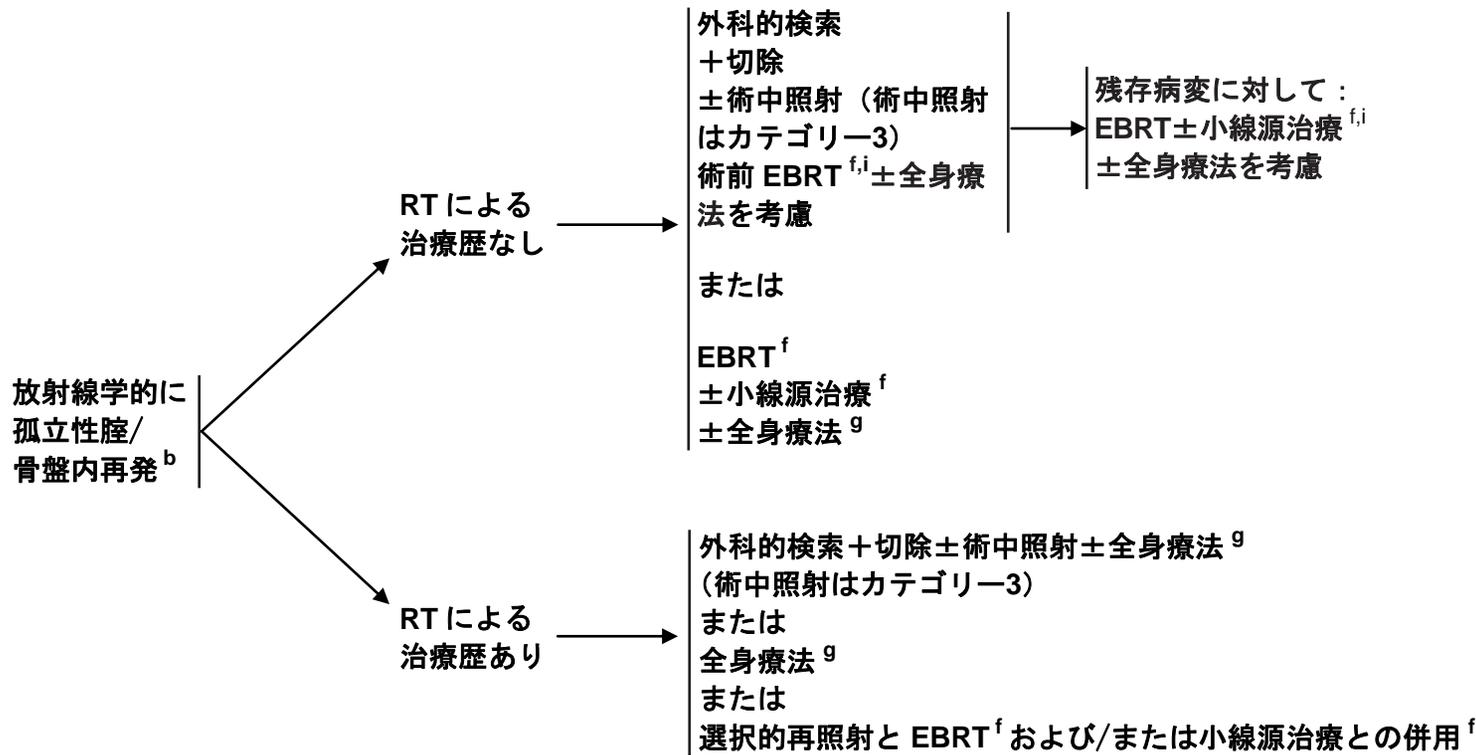
^b 子宮肉腫に対する画像検査の原則（UTSARC-A）を参照のこと。
^f 子宮体がんに対する放射線療法の原則（UN-A）を参照のこと。
^g 子宮肉腫に対する全身療法（UTSARC-B）を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

再発

再発例の治療



^b 子宮肉腫に対する画像検査の原則 (UTSARC-A) を参照のこと。

^f 子宮体がんに対する放射線療法の原則 (UN-A) を参照のこと。

^g 子宮肉腫に対する全身療法 (UTSARC-B) を参照のこと。低悪性度 ESS には、エストロゲン遮断療法が第一選択の全身療法となる。

ⁱ 術前 EBRT を採用した場合には、術後 EBRT は施行できない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

画像検査の原則^{a,1-9}

初回精査

- 胸部/腹部/骨盤 CT
- TH を受けて子宮肉腫が偶然発見された患者と子宮/付属器の切除が不完全な患者（すなわち子宮腔上部切断術、筋腫核出術、腫瘍の断片化の可能性あり、腹腔内での細切除去）では、転移巣を検索するための胸部/腹部/骨盤 CT または腹部/骨盤 MRI+胸部単純 CT を施行する。
- 子宮または付属器が切除されていないか切除が不完全な患者（子宮腔上部切断術、筋腫核出術、腫瘍の断片化の可能性あり、腹腔内での再切除去）では、局所病変の進展範囲または残存病変を評価するための骨盤 MRI を考慮する。
- はっきりしない所見を明確化するために全身 PET/CT を考慮する。
- その他の画像検査については、認められる症状・徴候と転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^b。

フォローアップ/サーベイランス

- 胸部/腹部/骨盤 CT を最初の 3 年間は 3~6 カ月毎、次の 2 年間は 6~12 カ月毎に施行する。その後は最長 5 年間にわたり、組織型、悪性度、初診時の病期に応じて年 1~2 回の画像検査を考慮する^c。
- 腹部/骨盤 MRI と胸部単純 CT を最初の 3 年間は 3~6 カ月毎、次の 2 年間は 6~12 カ月毎に任意で施行する。その後は最長 5 年間にわたり、組織型、悪性度、初診時の病期に応じて年 1~2 回の画像検査を考慮する^c。
- 一部の患者で転移が疑われる場合は、全身 PET/CT を考慮する。
- 画像検査については、認められる症状・徴候と転移に対する臨床的な懸念に基づいて判断すべきである^d。

^a 本ガイドラインを通じて、MRIおよびCTは禁忌がない限り造影剤を用いて施行することとする。スクリーニング目的の胸部CTでは造影剤は不要である。

^b 適応としては、身体診察での異常所見、大きな子宮腫瘍、腔または子宮外進展、受診または治療の遅れ、腹部症状、肺症状などが考えられる。

^c フォローアップの画像検査は3ヵ月毎の頻度で行うか、その頻度は腫瘍の組織型、悪性度、病期に基づいて変更してもよい。

^d 適応としては、腔進展など身体診察での異常所見、触知可能な腫瘍またはリンパ節腫脹、新たな骨盤症状、腹部症状、肺症状などが考えられる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

画像検査の原則
(参考文献)

- ¹Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.
- ²Haldorsen IS, Salvesen HB. What is the best preoperative imaging for endometrial cancer? *Curr Oncol Rep* 2016 Apr;18(4):25.
- ³Elit L, Reade CJ. Recommendations for follow-up care for gynecologic cancer survivors. *Obstet Gynecol* 2015 Dec;126 (6):1207-1214.
- ⁴Vargas HA, Akin O, Zheng J, et al. The value of MR imaging when the site of uterine cancer origin is uncertain. *Radiology* 2011 Mar;258(3):785-792.
- ⁵Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, et al. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol* 2007 Jan;62(1):28-34; discussion 35-36.
- ⁶Hensley ML, Barrette BA, Baumann K, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review: uterine and ovarian leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S61-66.
- ⁷Lakhman Y, Katz SS, Goldman DA, et al. Diagnostic Performance of Computed Tomography for Preoperative Staging of Patients with Non-endometrioid Carcinomas of the Uterine Corpus. *Ann Surg Oncol* 2016 Apr;23(4):1271-1278.
- ⁸Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Jan;27(1):16-41.
- ⁹Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology* 2013 Mar;266(3):717-740.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

子宮肉腫に対する全身療法¹
(臨床試験への参加が強く推奨される)

望ましい治療法	その他の多剤併用レジメン	その他の単剤の選択肢	その他のホルモン療法
<ul style="list-style-type: none"> ドキシソルビシン ドセタキセル/ゲムシタビン ドキシソルビシン/olaratumab 低悪性度 ESS に対するアロマターゼ阻害薬 	<ul style="list-style-type: none"> ドキシソルビシン/イホスファミド ドキシソルビシン/ダカルバジン ゲムシタビン/ダカルバジン ゲムシタビン/ビノレルピン 	<ul style="list-style-type: none"> ダカルバジン ゲムシタビン エピルビシン イホスファミド リポソーム化ドキシソルビシン パゾパニブ² テモゾロミド Trabectedin³ Eribulin (カテゴリー-2B) ビノレルピン (カテゴリー-2B) ドセタキセル (カテゴリー-3) 	<p>(低悪性度 ESS またはホルモン受容体陽性 [ER/PR] uLMS に対して⁴)</p> <ul style="list-style-type: none"> Megestrol acetate (ER/PR 陽性 uLMS についてはカテゴリー-2B) 酢酸メドロキシプロゲステロン (ER/PR 陽性 uLMS についてはカテゴリー-2B) アロマターゼ阻害薬 (ER/PR 陽性 uLMS が対象) GnRH アナログ (低悪性度 ESS および ER/PR 陽性 uLMS についてはカテゴリー-2B)

¹ [NCCN 卵巣癌ガイドラインの「薬物反応の管理」 \[OV-C\] を参照のこと。](#)

² 過去に細胞障害性薬剤による化学療法を受けて病勢進行となった再発または転移例には、パゾパニブの使用を考慮してもよい。

³ 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 uLMS に対して。

⁴ これらのホルモン療法は、ER/PR 陽性の uLMS で、できれば腫瘍体積が小さいか腫瘍の増殖が緩徐な患者に考慮してもよい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[再発 \(UTSARC-4\)
に戻る](#)

子宮肉腫の分類¹

- 低悪性度子宮内膜間質肉腫 (ESS)²
- 高悪性度 ESS³
- 未分化子宮肉腫 (UUS)⁴
- 子宮平滑筋肉腫 (uLMS)⁵

その他のまれな組織型の子宮間葉系肉腫：

([NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcoma](#)を参照)

- 腺肉腫
- PEComa
- 横紋筋肉腫

¹ Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs, Volume 6, 2014.

² 低悪性度子宮内膜間質肉腫 (LGESS) は、低悪性度の細胞学的所見を示し、増殖期の子宮内膜の間質細胞に似た特徴を有する小型の細胞を特徴とする。核分裂数は通常低い (5mf/10hpf 未満)

³ 高悪性度子宮内膜間質肉腫 (HGESS) は、高悪性度の細胞学的所見を示す小型の細胞を特徴とし、しばしば壊死を起こし、核分裂数が高い (10mf/10hpf 以上)。HGESS は従来の LGESS の領域を含んでいることがある。

⁴ 未分化子宮肉腫 (UUS) は、増殖期の子宮内膜の間質細胞や他の特異的な分化型のいずれとも類似していない高悪性度の細胞学的所見を示す細胞を特徴とする。

⁵ 悪性度不明の平滑筋腫瘍、類上皮平滑筋腫瘍、良性転移性平滑筋腫、静脈内平滑筋腫症、びまん性平滑筋腫症を除く。個々の症例の管理方針は、腫瘍径 (5cm 未満か以上か)、核分裂数 (10mf/10 hpf 未満か以上か)、年齢 (50 歳未満か以上か)、脈管浸潤の有無などの臨床病理学的な予後因子に基づき変更される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

子宮体がんに対する放射線療法の原則

- 放射線療法は、腫瘍の浸潤またはその疑いがある部位を照射対象とし、具体的には外照射療法（EBRT）および/または小線源治療を行う。局所領域レベルの進展度の評価と遠隔転移の除外を目的として、放射線療法の施行前に画像検査を行う必要がある。一般に、EBRTでは、骨盤単独または骨盤および傍大動脈領域が照射対象とされる。小線源治療は、1) 温存されている子宮に対して術前または根治的治療として用いられ、2) より一般的には子宮摘出後の腔が対象とされる。本ガイドラインの目的に基づき、全腹部照射は腫瘍を標的とした放射線療法とはみなしていない。
- 術前補助放射線療法または肉眼的病変の切除後に行う放射線療法では、典型的には45～50Gyの線量が採用される。総線量が低線量率で75～80Gy相当になる1～2回の高線量率（HDR）小線源治療を追加することを考慮してもよい。術前補助療法では、子宮全摘出術で断端陽性または切除縁と腫瘍が近接するリスクを最小限にすることを目的とする。
- 骨盤照射では、肉眼的病変（存在する場合）、下総腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節、内腸骨リンパ節、子宮傍結合織、腔上部/腔傍組織、仙骨前リンパ節（頸部浸潤のある患者）を標的とするべきである。拡大照射では、骨盤内容を含み全総腸骨リンパ節群および傍大動脈リンパ節領域も標的とすべきである。拡大照射の上縁は臨床状況に依存するが、少なくとも腎血管レベルの1～2cm上まで含めるべきである。顕微鏡的病変に対する外照射での線量は45～50Gyとすべきである。また、CT治療計画に基づいた複数の原体照射野を利用すべきであり、またQAと照射間の組織の移動に適切な注意を払い、正常組織温存のためのIMRTの検討事項を考慮してもよい。
- 腔円蓋が治癒し次第（術後6～8週間が望ましい）小線源治療を開始すべきであり、一般に、小線源治療の開始が12週後以降になってはならない。腔内小線源治療では、腔表面または腔表面から0.5cmの深さで線量を処方すべきであり、その線量は外照射の併用の有無に依存する。子宮摘出後の腔内小線源治療の標的は、腔上部3分の2を超えないようにすべきである。脈管侵襲が広範に認められる症例と断端陽性の症例では、腔のより長い区域を治療対象にしてもよい。
 - ▶ 術後の高線量率腔内小線源治療での望ましいレジメンとしては、腔表面に対する6Gy × 5回や腔表面の5mm下に対する5.5Gy × 4回などがある。腔表面の0.5cm下に対する7Gy × 3回照射が多く使用されているレジメンであるが、毒性が増強する可能性のあることが諸研究によって示唆されている。
 - ▶ 外照射の追加照射として高線量率小線源治療を用いる場合は、腔粘膜に対する4～6Gy × 2～3回の処方がよく用いられている。
- 手術不能の子宮癌では、子宮外進展のリスクにより、外照射療法と小線源治療の併用か小線源治療単独の選択が規定される。根治目的の小線源治療での線量は、臨床状況に応じて個別化されている。可能であれば、画像誘導治療を用いるべきである。入手可能な最善のエビデンスによると、小線源治療を単独で用いる場合は、EQD2のD90で少なくとも48Gyを子宮体部、子宮頸部および腔上部1～2cmに照射すべきであり、外照射療法と小線源治療を併用する場合は、これを65Gyまで増加させるべきである。治療計画の一環としてMRIを用いる場合は、GTVに対する標的線量はEQD2で80Gy以上とするのがよいであろう。
- エビデンスは、子宮外進展例に対する術後補助療法として、放射線療法と化学療法による集学的な補助療法の採用を支持している。

¹ Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an american society for radiation oncology evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol 2014;4:137-144.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病期分類 — 子宮癌および癌肉腫

表1

子宮内膜癌に関するAJCCのTNM（Tumor-Node-Metastases）病期分類とFIGO（International Federation of Gynecology and Obstetrics）の外科的病期分類
原発腫瘍（T）の定義

T カテゴリー	FIGO 病期分類	T因子の基準
TX		原発腫瘍が評価不能
T0		原発腫瘍を認めない
Tis		上皮内癌（浸潤前癌）
T1	I 期	子宮体部に限局している（頸管腺浸潤を含む）
T1a	IA 期	子宮内膜に限局しているか、筋層浸潤が子宮筋層の 1/2 未満である
T1b	IB 期	筋層浸潤が子宮筋層の 1/2 以上に達している
T2	II 期	子宮頸部の間質結合織に浸潤を認めるが、子宮外には進展していない。頸管腺浸潤は含めないこと。
T3	III 期	漿膜、付属器、腔または子宮傍結合織を侵している
T3a	IIIA 期	漿膜および/または付属器を侵している（直接進展または転移）
T3b	IIIB 期	腔を侵しているか（直接進展または転移）、子宮傍結合織を侵している
T4	IVA 期	膀胱粘膜および/または腸粘膜に浸潤している (胞状浮腫だけでは、T4 期と分類する根拠としては不十分である)

AJCC の癌病期分類第 8 版は 2018 年 1 月 1 日に有効となる。AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版については、www.springer.comを参照のこと。

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer（AJCC）の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science + Business Media 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2016 年）である。（病期分類表の裏付けとなる完全な情報とデータについては、www.springer.comを参照。）本資料の引用については、そのすべてに典拠として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可なくして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

続く

病期分類 — 子宮癌および癌肉腫

表1—続き

所属リンパ節 (N) の定義

N カテゴリー	FIGO 病期分類	N 因子の基準
NX		所属リンパ節が評価不能
N0		所属リンパ節に転移を認めない
N0(i+)		所属リンパ節内に 0.2mm 以下の遊離腫瘍細胞を認める
N1	IIIC1	所属リンパ節 (骨盤リンパ節) 転移を認める
N1mi	IIIC1	所属リンパ節 (骨盤リンパ節) 転移 (径が 0.2mm 超 2.0mm 以下) を認める
N1a	IIIC1	所属リンパ節 (骨盤リンパ節) 転移 (径が 2.0mm 超) を認める
N2	IIIC2	所属リンパ節 (傍大動脈リンパ節) 転移を認める (骨盤リンパ節転移の有無は問わない)
N2mi	IIIC2	所属リンパ節 (傍大動脈リンパ節) 転移 (径が 0.2mm 超 2.0mm 以下) を認める (骨盤リンパ節転移の有無は問わない)
N2a	IIIC2	所属リンパ節 (傍大動脈リンパ節) 転移 (径が 2.0mm 超) を認める (骨盤リンパ節転移の有無は問わない)

転移巣の同定がセンチネルリンパ節生検のみでなされた場合は、N カテゴリーに接尾辞 (sn) を追加する。

遠隔転移 (M) の定義

M カテゴリー	FIGO 病期分類	M 因子の基準
M0		遠隔転移を認めない
M1	IVB 期	遠隔転移 (鼠径リンパ節、腹腔内、肺、肝または骨への転移など) を認める。 (骨盤または傍大動脈リンパ節、腔、子宮漿膜、付属器への転移は除く)。

組織学的分化度 (G)

G	G 因子の定義
GX	分化度が評価不能
G1	高分化型
G2	中分化型
G3	低分化型または未分化型

AJCC の癌病期分類第 8 版は 2018 年 1 月 1 日に有効となる。AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版については、www.springer.com を参照のこと。

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science + Business Media 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版 (2016 年) である。(病期分類表の裏付けとなる完全な情報とデータについては、www.springer.com を参照。) 本資料の引用については、そのすべてに出典として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可なくして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

続く

病期分類—子宮肉腫

表2

子宮肉腫（平滑筋肉腫および子宮内膜間質肉腫を含む）に関するAJCCのTNM（Tumor-Node-Metastases）病期分類とFIGO（International Federation of Gynecology and Obstetrics）の外科的病期分類
原発腫瘍（T）の定義

平滑筋肉腫および子宮内膜間質肉腫		
T カテゴリー	FIGO 病期分類	T 因子の基準
TX		原発腫瘍が評価不能
T0		原発腫瘍を認めない
T1	I 期	腫瘍が子宮に限局する
T1a	IA 期	最大径が 5cm 以下である
T1b	IB 期	5cm を超える
T2	II 期	子宮外進展を認めるが骨盤内に限局している
T2a	IIA 期	腫瘍が付属器を侵している
T2b	IIB 期	腫瘍が他の骨盤内組織を侵している
T3	III 期	腫瘍が腹腔内の組織を侵している
T3a	IIIA 期	1 カ所
T3b	IIIB 期	2 カ所以上
T4	IVA 期	腫瘍が膀胱または直腸を侵している

所属リンパ節（N）の定義

すべての子宮肉腫		
N カテゴリー	FIGO 病期分類	N 因子の基準
NX		所属リンパ節が評価不能
N0		所属リンパ節に転移を認めない
N0(i+)		所属リンパ節内に 0.2mm 以下の遊離腫瘍細胞を認める
N1	IIIC 期	所属リンパ節転移を認める

遠隔転移（M）の定義

すべての子宮肉腫		
M カテゴリー	FIGO 病期分類	M 因子の基準
M0		遠隔転移を認めない
M1	IVB 期	遠隔転移（付属器、骨盤、腹部組織を除く）を認める

組織学的分化度（G）

G	G 因子の定義
GX	分化度が評価不能
G1	高分化型
G2	中分化型
G3	低分化型または未分化型

AJCC の癌病期分類第 8 版は 2018 年 1 月 1 日に有効となる。AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版については、www.springer.comを参照のこと。

イリノイ州シカゴの American Joint Committee on Cancer（AJCC）の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science + Business Media 発行の AJCC Cancer Staging Manual 第 8 版（2016 年）である。（病期分類表の裏付けとなる完全な情報とデータについては、www.springer.comを参照。）本資料の引用については、そのすべてに典拠として AJCC を表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCC の代理人である Springer SBM 社の書面での許可なくして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

2018 年第 1 版 10/13/2017 著作権©2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

続く

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

概要.....MS-3

子宮内膜癌.....MS-4

診断および精査.....MS-4

病期分類.....MS-5

子宮内膜癌の評価および外科的病期診断の原則.....MS-6

病理.....MS-6

リンパ節郭清術.....MS-6

センチネルリンパ節マッピング.....	MS-7
SLN の ultrastaging.....	MS-8
低侵襲手術.....	MS-9
初回治療.....	MS-10
子宮限局例.....	MS-10
不完全な外科的病期診断.....	MS-11
妊孕性温存療法.....	MS-11
頸部浸潤の疑い例と肉眼的な頸部浸潤例.....	MS-12
初回手術が適切でない患者.....	MS-12
子宮外病変の疑い例.....	MS-13
術後補助療法.....	MS-13
子宮限局例.....	MS-13
補助放射線療法.....	MS-14
補助全身療法.....	MS-16
進行例/子宮外進展例.....	MS-16
放射線療法の原則.....	MS-17
治療後サーベイランス.....	MS-18
低エストロゲン症に対するホルモン補充療法.....	MS-19
再発例および転移例の治療.....	MS-19
限局再発例.....	MS-19

全身転移例	MS-20
ホルモン療法	MS-20
全身療法	MS-21
子宮体部漿液性癌、明細胞癌および癌肉腫	MS-22
概要	MS-22
治療	MS-23
子宮肉腫	MS-24
概要	MS-24
病期診断および治療	MS-25
低悪性度子宮内膜間質肉腫	MS-25
高悪性度子宮内膜間質肉腫、平滑筋肉腫および未分化子宮肉腫	MS-26
治療後サーベイランス	MS-28
再発例および転移例の治療	MS-28
薬物反応	MS-29
参考文献	MS-30

概要

子宮内膜腺癌（子宮内膜癌、あるいはより広く子宮癌または子宮体がんとも呼ばれる）は、米国で最も多くみられる女性生殖器の悪性腫瘍である。2017年に新たに子宮悪性腫瘍と診断される症例数は61,380例、本疾患により死亡する症例数は10,920例と推定されている¹。間質または間葉系肉腫は、まれな組織型であり、子宮悪性腫瘍全体の約3%を占める^{2,3}。NCCN子宮体がんガイドラインでは上皮性悪性腫瘍と子宮肉腫について記載しているが、これらの主要カテゴリーにも管理方針の異なる複数の組織型が含まれている（NCCN子宮体がんガイドラインの「初回の臨床所見」を参照）。

子宮体がんの危険因子には、エストロゲン高値（肥満、糖尿病、高脂肪食などによる）、若年での初経、未経産、高齢での閉経、リンチ症候群、高齢（55歳以上）、タモキシフェンの使用などがある⁴⁻⁷。したがって、平均寿命の延長と肥満者の増加により子宮内膜癌の発生率は上昇している。診療アルゴリズムの最新の改定内容が「ガイドライン更新の要約」に記載されており、それらは本考察にも反映されている（NCCN子宮体がんガイドラインを参照）。NCCNガイドラインは、その定義上、想定されるすべての臨床状況を取り扱うことは不可能であり、適切な臨床判断や治療の個別化の代わりとなるものではない。当NCCN委員会は本ガイドラインの作成過程において、規則に対する例外についても議論を行った。

子宮体がんが判明または疑われる患者に対する初回術前評価/精査には、病歴聴取と身体診察、適応に応じた追加の子宮内膜生検による専門医の病理学的評価、画像検査、遺伝学的評価の検討、その他の検査が含まれる（NCCN子宮体がんガイドラインの「初回評価」および

「画像検査の原則」を参照）⁸。術前の画像検査および生検が子宮肉腫の同定に役立つことがあるが、生検の感度は子宮内膜癌が対象の場合よりも低い。専門家の病理学的評価により、患者の腫瘍が上皮性悪性腫瘍と間質性/悪性間葉系腫瘍のどちらであるかを判定する。上皮性腫瘍の種類としては、純粹型の類内膜癌、子宮体部漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫（悪性ミューラ管混合腫瘍 [MMMT] と呼ばれる）、未分化/脱分化癌がある。間質性または間葉系腫瘍（これらの用語は互換的に使用される）の種類としては、子宮平滑筋肉腫（uLMS）、子宮内膜間質肉腫（ESS）、未分化子宮肉腫（UUS：以前は高悪性度未分化子宮肉腫と呼ばれていた）、腺肉腫、血管周囲類上皮細胞腫瘍（PEComa）などがある。子宮体がんのリスクが高くなる典型的な年齢層（55歳以上）と高齢者における併存症の存在を考慮すれば、一部の症例においては腎および肝機能検査も施行しておくのが賢明である。

大半の子宮内膜癌は散発性の突然変異によって引き起こされる。一方、遺伝性の突然変異が子宮内膜癌の原因となるのは全症例の約5%であり、それらは散発性の癌と比べて10~20年早く発生する⁹。子宮内膜癌（および大腸癌）のすべての症例で遺伝性変異（リンチ症候群/遺伝性非ポリポーシス大腸癌など）のスクリーニングを考慮すべきであるが、50歳未満の患者では特に考慮すべきである^{7,9-11}。子宮内膜癌の50歳未満の若年患者と子宮内膜癌または大腸癌の有意な家族歴を有する患者には、遺伝学的検査と遺伝カウンセリングを考慮すべきである¹²⁻¹⁴。このような患者がリンチ症候群であった場合には、二次癌（大腸癌、卵巣癌など）のリスクが高くなる^{5,11,15}。さらに、近親者がリンチ症候群である可能性もある。

リンチ症候群に対する突然変異検査を行うべき症例を同定するため、免疫組織化学検査および/またはマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査により DNA ミスマッチ修復 (MMR) 異常を有する腫瘍のスクリーニングを行う (NCCN 大腸癌スクリーニングガイドラインの「リンチ症候群」を参照)^{9,10,16-20}。DNA MMR の異常を検出する子宮内膜腫瘍の全例検査が推奨される (例えば MLH1、MSH2、MSH6)。MLH1 の欠失については、生殖細胞系列変異ではなく、エピジェネティックなプロセスについて評価するために、プロモーターのメチル化について更なる評価を行うべきである¹⁸。その他の MMR 異常を有する患者と MMR 異常はないが子宮内膜癌または大腸癌の重大な家族歴がある患者では、遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査が推奨される (NCCN「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」ガイドラインの「リンチ症候群 [遺伝性非ポリポーシス大腸癌]」を参照)。

リンチ症候群の患者では、子宮内膜癌の生涯リスクが高い (最大 60%) ため、綿密なモニタリングを行い、リスク低減戦略に関する話し合をもつことが推奨される^{10,21,22}。リンチ症候群ではあるが子宮内膜癌は発症していない近親者には、癌の有無を評価する年 1 回の子宮内膜生検が推奨される^{13,23}。この戦略を用いれば、症例を選択することにより、手術 (および外科的閉経) を遅らせ、妊孕性を温存することも可能となる。その後は、出産を終えた後やそれよりも早い時点で、患者の意向に応じて予防的子宮摘出術/両側付属器摘出術 (BSO) を施行できる^{24,25}。さらに、大腸癌リスクを低減するための介入も適切となりうる (例えば、年 1 回の大腸内視鏡検査)。

子宮内膜癌

2017 年には、子宮内膜腺癌患者の約 67% が子宮限局例として診断を受けた¹。所属リンパ節転移例と遠隔転移例の占める割合は、それぞれ 21% と 8% であった。

不正出血という初期症状 (本疾患の患者集団は主に閉経後女性で構成される) が契機となって治療可能な早期の段階で受診に至る場合が多いため、子宮内膜腺癌は比較的治療しやすい疾患と考えている医師も多い。しかしながら、発生率と比べて、子宮悪性腫瘍による死亡率が急速に上昇しているというデータが得られている²⁶。この死亡率の上昇については、進行癌、高リスクの組織型 (すなわち漿液性癌) およびより高齢で診断される患者の割合が高くなったことが関係している可能性がある。SEER データの解析結果から、比較的若年で比較的悪性度の低い早期患者では生存率が高いことが示唆されている²⁷。悪性度および筋層浸潤の深さに加えて、予後不良と関連する他の危険因子としては、年齢、リンパ節の状態、腫瘍径、脈管侵襲、子宮下部浸潤などがある^{28,29}。本疾患の患者の転帰をさらに改善するため、医師は高リスク患者を同定するとともに、最もよい長期生存率をもたらすような適切な個別化治療を行っていく必要がある。当委員会は、子宮内膜癌では全例において初回管理の時点から婦人科腫瘍専門医が関与するべきであることを推奨している。

診断および精査

子宮内膜癌患者の約 90% に性器出血がみられ、その頻度は閉経後に最も高くなる。精査については既に記載した通りである (本考察の「概要」を参照)。診断は通常、外来での子宮内膜生検で行うことができるが^{30,31}、この生検 (単独または頸管内搔爬との併用) から根治的治療を計画するのに十分な組織学的情報を得なければならない。外来での子宮内膜生検は偽陰性率が約 10% であるため、症状を認める患者で子宮内膜生検が陰性となった場合は、続いて麻酔下での頸管拡張と部位別搔爬 (D&C) を施行しなければならない^{30,32}。診断がついていない持続的または反復性の出血がある症例では、ポリープなどの病変につ

いて子宮内膜を評価するのに子宮鏡が有用となる場合がある³³。子宮内膜生検は、間葉系腫瘍などの子宮壁の悪性腫瘍の診断については正確でない場合がある。

病期別および治療アプローチ別に見た詳細な画像検査の推奨については、NCCN 子宮体がんガイドラインの「**画像検査の原則**」を参照のこと。胸部画像検査（胸部 X 線）の考慮が推奨される。臨床症状や身体所見、臨床検査値異常などに基づく適応に応じて、病変の進展度や転移病変の評価のために CT、MRI、PET/CT など他の画像検査を施行してもよい³⁴⁻³⁹。子宮外病変のある症例では、血清 CA-125 濃度の測定が臨床的な治療効果のモニタリングに有用となりうる^{40,41}。しかしながら、この血清 CA-125 濃度は骨盤内に炎症/感染症や放射線障害のある症例でも上昇することがあり、一方で孤立性腔転移のある患者では正常となることもあるため、他の臨床所見が認められない状況でこの測定値だけから再発を予測することは不可能である⁴²⁻⁴⁴。現在のところ、子宮内膜癌に対する妥当性の確認されたスクリーニング検査はない^{45,46}。

病期分類

現在最も頻用されている子宮悪性腫瘍の病期分類は、FIGO（International Federation of Gynecology and Obstetrics）分類である。1970 年当初の子宮内膜癌の病期分類基準には、術前評価（身体診察、診断目的の部位別 D&C）で得られる情報だけが使用されていたが、これはその当時、肥満を始めとする様々な医学的問題のために多くの患者が手術による一次治療を受けられずにいたためである。今日では、この 1970 年版の病期分類が使用されることはまれである（手術適応のない症例の場合など）。

いくつかの研究により、15～20%の症例では臨床的病期分類が不正確で、実際の病変の進展度を反映していないことが実証された⁴⁷⁻⁴⁹。こうした病期の過小診断に関する報告に加えて、さらに重要なことに、外科的病

期分類の導入によって十分な病理学的評価に基づく複数の予後因子の同定が可能になったのが契機となり、病期分類体系の改定が開始された。このようにして、FIGO 病期分類は 1988 年に FIGO によって改定され、組織学的分化度や筋層浸潤、子宮外進展（後腹膜リンパ節転移など）の程度および部位などのデータについて完全な外科的/病理学的評価を行うことの重要性が強調されることとなった⁵⁰。FIGO は 2009 年に子宮体がんの外科的/病理学的病期分類の基準を更新して洗練させた⁵¹⁻⁵⁴。現在では、上皮性悪性腫瘍と子宮肉腫でそれぞれ独立した病期分類が採用されている（診療アルゴリズムの「**病期分類**」の節を参照）。2017 年には AJCC Cancer Staging Manual が更新された（2018 年 1 月に発効予定）⁵⁵。

2009 年版の FIGO 病期分類では、子宮内膜癌の I 期および II 期の基準が簡素化された。これらの改定は、以前の分類では一部の低位病期間で生存率に十分な差がみられなかったことを受けて実施されたものである⁵³。現在の基準では、IA 期は筋層浸潤が 1/2 未満の場合、IB 期は筋層浸潤が 1/2 以上の場合と定義されている。II 期については、現在では頸部間質浸潤の有無だけが基準とされており、頸部間質浸潤のない頸管腺浸潤（粘膜病変）を認める子宮限局例という基準はもはや II 期とはみなされなくなっている⁵³。一方、傍大動脈リンパ節転移が存在すると生存率が低下するという事実を受け、IIIC 期が IIIC1 期と IIIC2 期に細分された⁵³。本 NCCN ガイドラインで議論している過去の公表研究の大半は 1988 年版の旧 FIGO 分類を採用しているが、これらについて当 NCCN 委員会は、2009 年版の病期分類に即した再検討をすでに実施済みである。

腹腔細胞診の結果については、独立した危険因子とみなさない研究者もいることから、2009 年版の FIGO 分類の判定基準からは削除された⁵⁴。しかしながら、腹腔細胞診が陽性の場合には他の危険因子による影響が高まる可能性があることから、腹腔洗浄液を採取して結果を記録するよう、

FIGO と AJCC は引き続き推奨している（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「評価および外科的病期診断の原則」を参照）^{56,57}。

子宮内膜癌の評価および外科的病期診断の原則

病期診断は画像検査、病理学および手術の専門家を含むチームが行うべきである。外科的病期診断において病状判定にどれだけの検討が必要になるかは、経験豊富な外科医による術前および術中所見の評価に依存する。当 NCCN 委員会は 2014 年の更新において、外科的病期診断に関する新たな節を追加した（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「評価および外科的病期診断の原則」を参照）。ただし、この外科的病期診断に関する節は上皮性悪性腫瘍のみを対象としたものであり、子宮肉腫には適用されない。明らかに子宮に限局した子宮内膜癌には、リンパ節評価を伴う外科的病期診断が FIGO 分類に基づく最初の病期を正確に判定する上で極めて重要である。センチネルリンパ節マッピングを行う場合は、NCCN のセンチネルリンパ節（SLN）アルゴリズムが推奨される。

病理

上皮性腫瘍の具体的な組織型（様々な類内膜腺癌、漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫、未分化癌）は専門医の病理学的検討によって判定される。子宮およびリンパ節の病理学的評価については、本ガイドラインの診療アルゴリズムに記載されており、この評価には卵管、卵巣および腹腔細胞診も含めるべきである。リンパ節切除を行った場合は、リンパ節転移の程度と転移巣の大きさを判定する必要がある。NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「子宮摘出術と病理学的評価」を参照のこと。College of American Pathologists（CAP）の *The Protocol for Examination of Specimens from Patients With Carcinoma of the Endometrium* が有用な指針となる（<http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/>

[cancer_protocols/2013/Endometrium_13protocol_3200.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_glg/pdf/cancer_protocols/2013/Endometrium_13protocol_3200.pdf)）。CAP によるこのプロトコルは 2013 年 10 月に改訂され、2009 年版の FIGO/AJCC 分類の更新内容（すなわち AJCC Cancer Staging Manual 第 7 版）も反映されている。III 期、IV 期または再発類内膜癌の場合はエストロゲン受容体検査が推奨される。

腫瘍の悪性度が上がるにつれ、筋層浸潤の術中評価（すなわち新鮮組織の肉眼的観察により評価）の正確性は低下する。ある研究では、肉眼的観察による浸潤深度の正診率は、grade 1 病変で 87.3%、grade 2 病変で 64.9%、grade 3 病変で 30.8%と報告されている⁵⁸。複数の研究から、子宮摘出標本での最終的な病理学的評価で術前より悪性度（子宮内膜生検または搔爬により評価）が高く診断される症例は全体の 15~20%であることが示されている⁵⁹。

リンパ節郭清術

かつては完全なリンパ節郭清術（すなわち骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節両方の郭清と評価）が標準として全症例に推奨されていたが、現在、当 NCCN 委員会は、過剰治療が一律に行われる事態を回避するため、より選択的で個別化したリンパ節郭清のアプローチを推奨しており、これには SLN アルゴリズムを含めることができる⁶⁰。完全なリンパ節郭清術をルーチンに行うことを支持するランダム化試験のデータはないが⁶¹、いくつかの後ろ向き研究でその有益性が示唆されている⁶²⁻⁶⁴。欧州で実施された 2 つのランダム化臨床試験では、ルーチンのリンパ節郭清によって子宮内膜癌患者の転帰は改善されなかったものの、リンパ節転移のある患者を同定することができたと報告された^{65,66}。しかしながら、これらの知見については現在も争点の 1 つとなっている⁶⁷⁻⁶⁹。結果については、過大な解釈を避けるため、症例の選択、リンパ節郭清の範囲、術後療法の標準化など、これらのランダム化試験の限界にも注目する必要

がある^{70,71}。さらに中央病理診断、外科医の専門分野、統計学的な検出力の妥当性などに関する問題も指摘されている。

リンパ節郭清術を施行するか否か、施行する場合は範囲はどうするか（例えば、骨盤リンパ節のみ、骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節の両方）は、術前および術中所見に基づいて判断することができる。リンパ節転移のリスクが低いことを示唆する基準として、1) 筋層浸潤 1/2 未満、2) 腫瘍径 2cm 未満、3) 組織学的に高分化型または中分化型が示されている^{72,73}。しかしながら、最終的な病理学的評価の結果が得られる前に正確に判断するのは困難である。

リンパ節郭清術に関連した有益性としては、上記の他にもリンパ節転移のある患者を診断できるという点も報告されており、適切な術後補助療法が選択可能となることにより、生存期間の延長や毒性の軽減が得られるようになる。しかしながら、上記の試験のうちの 1 つは、この問題に対応できるようには設計されておらず⁶⁶、リンパ節郭清術を伴う外科的病期診断後の補助療法について標準化がなされていなかった。実際、リンパ節郭清術の施行は術後補助療法の施行率の増加に繋がっておらず、このことが 2 群間で再発率および生存率に差が認められなかったことの一因となっていた可能性がある。

骨盤リンパ節郭清術に傍大動脈リンパ節郭清を追加すべきか否かが論議されている。過去の研究では、骨盤リンパ節に病変のない患者における傍大動脈リンパ節転移のリスクに関して、相反する結果が得られている^{49,72,74,75}。下腸間膜動脈より上方へのリンパ行性転移が高率に認められており、系統的な骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術の必要性が示唆される。したがって、骨盤リンパ節郭清術を受けた患者や組織学的に高リスクの所見を認める患者など一部の高リスクの状況では、腎血管の高さまでの傍大動脈リンパ節郭清術を考慮してもよい。多くの外科医は grade 1 の早期子宮内膜癌患者に対して完全なリンパ節郭清術を施行しない⁶⁰。

以上を要約すると、リンパ節郭清術を行えば、放射線療法や全身療法による術後補助療法が必要な患者を同定できるということになる⁷⁶。一部の患者ではリンパ節郭清術が有益とならない可能性もあるが、最終的な病理診断での悪性度および浸潤深度の変化は統制できない変数であることから、術前にこのような患者を同定するのは困難である。当 NCCN 委員会では、リンパ節郭清術は一部の子宮内膜癌患者のみに施行し、高リスク患者で適応であれば傍大動脈リンパ節郭清術を追加するように推奨している（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「*評価および外科的病期診断の原則*」を参照）⁶。子宮肉腫患者ではリンパ節郭清術は禁忌である。明らかな子宮限局例では、完全なリンパ節郭清術の代わりに SLN マッピングを考慮することができる。SLN の状態に基づく外科的検索のアルゴリズムについては以下に記載されている。

センチネルリンパ節マッピング

外科的病期診断に関する節（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「*評価および外科的病期診断の原則*」を参照）に、SLN マッピングに関する推奨が提示されている。明らかに子宮に限局した子宮内膜癌患者には、骨盤リンパ節転移の有無を評価するために SLN マッピングを考慮してもよい⁷⁷⁻⁸¹。SLN マッピングでは、色素を子宮頸部に注射してセンチネルリンパ節に到達させる（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「*評価および外科的病期診断の原則*」の図 1~3 を参照）。

偽陰性率を抑えるために、SLN の状態に基づく外科的検索のアルゴリズムが提唱されている（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「*評価および外科的病期診断の原則*」の図 4 を参照）^{77,82}。例えば、疑わしいリンパ節や肉眼的に腫大したリンパ節は SLN マッピングの結果に関係なく切除すべきである。SLN マッピングでは、外科医の専門性と技術的な細部に対する注意が極めて重要である。SLN マッピングを行うことで、標準的なリンパ節郭清術に伴う合併症を回避できる可能性がある^{83,84}。SLN から主要なリンパ経路を同定できるため、マッピングにより転移

病変を発見できる可能性が高まる。SLN マッピングが得られなかった場合は、マッピングされなかった側のみのリンパ節郭清を行うべきである^{77,85}。SLN マッピングは、転移リスクが低～中等度の患者や標準的なリンパ節郭清術に耐えられない可能性がある患者に最も適切と考えられる^{81,84-90}。最近の知見から、インドシアニングリーンが青色色素より望ましい可能性があることも示唆されている⁹⁰⁻⁹⁴。至適な治療成績を確実に得るには、細部に対する注意と経験が極めて重要である。

子宮内膜癌における SLN マッピングに関する最新の文献レビューとコンセンサスに基づく推奨が最近になって Society of Gynecologic Oncology (SGO) から発表された⁸¹。NCCN による SLN の状態に基づく外科的検索のアルゴリズムを忠実に遵守することで、骨盤リンパ節転移を偽陰性率 5%未満という高精度で予測できることが判明した。さらに、現時点で最大規模の多施設共同前向き研究 (n=385) にて子宮内膜癌を対象に SLN マッピングをリンパ節郭清術と比較した FIRES 試験の結果が最近発表された⁹⁰。86%の患者で少なくとも 1 つの SLN のマッピングが成功し、感度は 97.2% (95%CI, 85.0~100)、陰性適中率は 99.6% (95%CI, 97.9~100) であった。

最近まで、SLN マッピングを支持するデータは、ほとんどが単一施設での研究に基づくものであった。症例数が 30 例を超える 17 の研究を対象に実施された系統的レビューでは、検出率が 60~100%であったことが明らかにされた。比較的大規模なコホート (n>100) の研究での検出率は 80%以上であった。外科的検索のアルゴリズムを後ろ向きに適用した場合は、感度 95%、予測率 99%、偽陰性率 5%という結果であった⁹⁵。症例数 11 例以上の 55 の研究 (n=4,915) を対象に最近実施された別の系統的レビューとメタアナリシスでは、全体での検出率は 81%となり、両側骨盤リンパ節の検出率は 50%、傍大動脈リンパ節の検出率は 17%であった⁹⁴。

SLN マッピングは、この手技の経験を豊富に有する施設で施行すべきである。画像検査と外科的検索の結果から明らかな転移病変が認められる場合には、その結果により管理方針が変わることがないため、病期診断目的のリンパ節切除は不要である³⁴。SLN マッピングの主な禁忌は子宮肉腫である。歴史的に、高リスクの組織型 (例えば、漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫) の患者に対する SLN マッピングには議論があった^{60,97}。しかしながら最近になって、高リスクの組織型 (すなわち、grade 3、漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫) に対しても SLN マッピングが完全なリンパ節郭清術に代わる手段となりうることを有望な結果とともに報告されている^{85,98}。

SLN の ultrastaging

最近のデータから、微小転移の検出精度を向上させる上での SLN の ultrastaging (すなわち連続切片の作製と免疫組織化学検査) の潜在的な重要性和効果が注目されている。SLN の ultrastaging により、従来の組織学的検査では検出されないリンパ節転移を明らかにすることができるが、複数の研究から SLN の ultrastaging により 5~15%の患者で病期が上方修正されたことが示唆されている^{80,83,87,89,95}。

SLN マッピングを伴うリンパ節郭清術またはリンパ節郭清術のみを受けた早期子宮内膜癌患者 (n=780) を対象とした後ろ向き解析では、SLN マッピングの追加は転移巣検出の増加につながり (30.3% vs 14.7%、 $P<0.001$)、SLN マッピングを受けた患者の方が術後補助療法を受ける割合が高かった⁹⁹。早期の子宮内膜癌で SLN 生検を受けた患者 125 例を対象とした前向き多施設共同研究から、長期追跡の結果が報告されている。SLN 陽性患者は、SLN 陰性患者よりも外照射療法 (EBRT) および化学療法を受ける割合が高かった。SLN が検出された患者では、50 ヶ月後の無再発生存率は 84.7%であり、SLN 陽性の患者とそれ以外の患者の間で差は認められなかった ($P=0.5$)¹⁰⁰。

SLN マッピングを受けた患者 508 例のコホートでは、ultrastaging により、従来のヘマトキシリン-エオジン染色では見逃されていたであろう微小転移巣が 23 例多く検出された¹⁰¹。低リスクまたは中リスクと判定されていた患者 304 例を対象とした多施設共同研究では、SLN 生検と ultrastaging により、標準的なリンパ節郭清術と比べて 3 倍多い患者で SLN 転移が検出された¹⁰²。

これらの知見は子宮への操作に起因したアーチファクトではないとみられているが¹⁰³、SLN の ultrastaging によって検出される微小転移や遊離腫瘍細胞 (isolated tumor cell : ITC) の意義や適切な管理方針はいまだ明らかにされていない^{81,83,89,104-106}。ITC の予後予測上の意義は乳癌を対象として検討されているが¹⁰⁷、それらの検討では、ITC を含むリンパ節は AJCC の病期分類に従った陽性リンパ節のカウントから除外されている。早期子宮内膜癌の SLN マッピング中に発見された ITC の意義を検討する研究が最近開始されたところである。

後ろ向きレビューにおいて、SLN マッピングを受けた子宮内膜癌患者 844 例が検討された¹⁰⁸。ITC、微小転移、肉眼的転移が認められた患者の大半が術後補助化学療法を受けていた (それぞれ 83%、81%、89%)。3 年無再発生存率は SLN 陰性例で 90%、ITC 陽性例で 86%、微小転移陽性例で 86%であった。SLN に肉眼的転移が認められた患者のみ無再発生存率が有意に低かった (71%、 $P < 0.001$)。

519 例を対象とした最近の前向き観察研究において、SLN に肉眼的転移、微小転移、ITC が認められる患者の転帰が術後補助療法を考慮に入れて比較された¹⁰⁹。SLN で ITC 陽性と判定された患者では、SLN の肉眼的転移陽性となった患者と比べて 3 年無増悪生存 (PFS) 率が有意に良好となり (95.5% vs 58.5%)、SLN 陰性例、ITC 陽性例、微小転移陽性例の間では転帰は同程度であった。ITC が認められた患者 (IB

期癌肉腫) 31 例中、再発が検出されたのは 1 例のみであり、術後補助療法は転帰に影響を及ぼさないとみられた。これらの初期のデータに基づけば、SLN に ITC を認める患者において術後補助療法が有意に有益となるかどうかは不明である。今後の予後/治療成績の評価では、散在性に ITC を認める患者への術後補助療法の施行基準と影響を前向きに検討する必要があると考えられる。

低侵襲手術

過去 10 年で、早期子宮内膜癌患者に対する単純子宮全摘出術 (TH) /BSO とリンパ節評価には低侵襲化の傾向がみられている¹¹⁰。これらの手技は、あらゆる手術経路 (例、腹腔鏡下、ロボット支援下、経膈、開腹) で行えるが、明らかな子宮限局例における標準は低侵襲アプローチでの手術である。ランダム化試験、Cochrane Database Systematic Review、集団ベースの外科的研究で得られた知見により、腫瘍学的成績を低下させることなく、手術部位感染、輸血、静脈血栓塞栓症の発生率低下、入院期間の短縮、医療費の低減が可能であることから、この状況では低侵襲手技の選択が望ましいことが裏づけられている¹¹⁰⁻¹¹⁶。低侵襲手術では周術期合併症の発生率と医療費が低いことを示すデータがあるにもかかわらず、低侵襲の外科的治療へのアクセスには人種間・地域間で格差があることが認められている^{112,116}。

ある第 III 相ランダム化試験では、臨床病期が I~IIA 期の患者 (2,616 例) を対象として、包括的な外科的病期診断を目的とした腹腔鏡手術の評価が行われた (GOG-LAP2)^{115,117}。患者は腹腔鏡手術と開腹術に 2 : 1 の比でランダムに割り付けられた。LAP2 で得られた結果によると、26%の症例で手術視野の問題、転移癌、出血、高齢または BMI 高値のために開腹術への移行が必要となった。進行癌の検出率に有意な群間差はみられなかったが、骨盤および傍大動脈リンパ節の摘出量

には有意差が認められた（腹腔鏡手術での 8%に対して開腹術では 4%、 $P<0.0001$ ）^{118,119}。また腹腔鏡手術では、開腹術と比べて術後の有害事象が有意に少なく、入院期間が有意に短かった。再発率は腹腔鏡手術で 11.4%、開腹術で 10.2%であった。5 年全生存（OS）率は LAP2 の両群とも 84.8%であった¹¹⁷。また腹腔鏡下での病期診断には、数種類のパラメータについて、術後の生活の質の改善との関連が認められた¹¹⁴。

I 期子宮内膜癌患者（ $n=760$ ）を TAH と腹腔鏡下单純子宮全摘出術のいずれかにランダムに割り付けて転帰を比較した LACE 試験の結果が最近公表された¹¹¹。中央値で 4.5 年間にわたる追跡により、無病生存（DFS）率は開腹手術の 81.3%に対し、腹腔鏡下手術では 81.6%となり、再発率と OS 率にも有意な群間差は認められなかった。腹腔鏡手術と開腹術を比較した別のランダム化試験（283 例）では、腹腔鏡手術群では入院期間が短く、疼痛が少なく、日常活動への復帰が早かったと報告されている¹²⁰。しかしながら、特定の臨床状況（例えば、患者が高齢、子宮が非常に大きい）や一部の転移例においては、依然として開腹術が必要である^{115,121,122}。

ロボット支援下手術は、低侵襲技術であり、開腹手術に対する潜在的な優位性（特に肥満患者の場合）が示されたことから、早期の子宮内膜癌の外科的病期診断に採用されることが多くなってきている¹²³⁻¹²⁷。前向きコホート研究と後ろ向き研究により、ロボット支援下の成績は腹腔鏡下の成績と同程度であり、周術期の成績は同等以上であることが示唆されている¹²⁷⁻¹³⁰。腫瘍学的成績は他の外科的アプローチと同等とみられるが、より長期の成績については現在も検討中である¹³¹⁻¹³³。比較的体重の重い患者では、ロボット支援下手術の方が腹腔鏡下アプ

ローチより開腹手術への移行頻度が少ない可能性があり、また麻酔学的リスクの高い患者でも安全かつ実行可能とみられている^{127,128,134}。

ロボット支援下手術の専用装置の購入費用と維持費は依然として高額である^{135,123,124,131-133,136}。最近 SGO、American Association of Gynecologic Laparoscopists（AAGL）および American Congress of Obstetricians and Gynecologists（ACOG）からロボット支援下手術に関するガイドラインや方針声明が発表されている¹³⁷⁻¹³⁹。婦人科癌に対するロボット支援下手術および関連する費用の問題に関する最近のレビューについては、Sinno and Fader と Gala et al を参照のこと^{140,141}。

初回治療

本 NCCN ガイドラインでは、純粹型の類内膜癌を治療方針に応じて 3 つのカテゴリー、すなわち 1) 子宮に限局しているもの、2) 頸部浸潤の疑いまたは肉眼的所見のあるもの、3) 子宮外進展の疑いのあるものに分類している。子宮内膜癌の患者は大半が I 期の段階で受診するが、手術可能例には手術（単独または術後補助療法との併用）が推奨される。一般的な原則として、至適な治療成績を得るためには子宮内膜癌は一塊で切除すべきであり、腹腔内での細切除去は避けるべきである¹⁴²⁻¹⁴⁵。

子宮限局例

臨床的に子宮底部に限局した手術可能な類内膜腫瘍症例の病期診断に推奨される外科的手技は、TH/BSO と外科的病期診断およびリンパ節評価である（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインおよび本考察の「子宮摘出術と病理学的評価」、「評価および外科的病期診断の原則」を参照）⁶⁷。医学的にも技術的にもリンパ節郭清術の禁忌がない一部の患者については、適応があれば、術後補助療法に関する決定の根拠となる十分な病理学的データや予後データを収集する目的での外科的病期診断の実施を推奨している（本考察の「リンパ節郭清術」および「センチネ

ルリンパ筋マッピング」を参照)。I 期類内膜癌の閉経前女性の一部では、安全に卵巣を温存できる可能性がある¹⁴⁶⁻¹⁴⁸。技術的に可能であれば、低侵襲手術が望ましいアプローチであり、SGO と American College of Surgeons はこれを診療の質の尺度の 1 つとみなしている (www.sgo.org/quality-outcomes-and-research/quality-indicators; <http://www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb/qualitymeasures>)。

術中は腹腔内の組織を注意深く評価すべきであり、疑わしい部位には生検を施行する。特に病期診断に影響するわけではないが、FIGO は腹腔細胞診用の検体を収集して結果を記録しておくよう推奨している。腫大したリンパ節や疑わしいリンパ節は切除し、転移病変を確認・除外すべきである。2009 年版の FIGO 病期分類基準を用いる場合は、後腹膜リンパ節郭清術と病理学的評価（臨床的に明らかなリンパ節の郭清を行わない場合）が有用であるが、ルーチンの施行は疑問視されている（本考察の「リンパ節郭清術」を参照）。

明らかに子宮に局限した子宮内膜癌の患者は、センチネルリンパ節マッピングの適応であり、この手技では両側の骨盤リンパ節の評価が可能で、完全なリンパ節郭清術より合併症の発生率が低い可能性がある（本考察の「センチネルリンパ節マッピング」を参照）。NCCN SLN アルゴリズムを遵守することが極めて重要である。

不完全な外科的病期診断

外科的病期診断が不完全で（すなわち完全ではない）高リスクの子宮内所見が認められた症例には、しばしば画像検査が推奨され、特に悪性度が高く浸潤が深い症例には強く推奨される^{149,150}。リンパ節郭清術を含めた外科的病期診断も再施行することができる⁷²。画像検査や外科的な再病期診断の結果に基づき推奨される術後補助療法の選択肢については、

診療アルゴリズムに記載されている（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「外科的病期診断が不完全な場合」の術後補助療法を参照）。

妊孕性温存療法

通常、子宮内膜癌の初回治療は子宮摘出術となるが、妊孕性の温存を希望する高度に選択された grade 1 の IA 期症例（非浸潤性）では、プロゲステンの持続投与をベースとする治療法を考慮してもよい¹⁵¹⁻¹⁵⁵。同様に、妊孕性温存を希望する子宮内膜異型増殖症の若年患者にも、この治療法を選択的に使用できる。本ガイドラインには、生検で証明された grade 1（D&C によるものが望ましい）かつ IA 期の非浸潤性類内膜腺癌の選択された症例における妊孕性温存療法に関する診療アルゴリズムを含めている（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「妊孕性温存の選択肢を考慮する基準」を参照）。当委員会は不妊治療専門医へのコンサルテーションを推奨する。妊孕性温存療法を考慮する場合、診療アルゴリズムに示されたすべての基準（例えば、転移病変がない）を満たさなければならない。一部の患者では遺伝カウンセリングと遺伝学的検査が必要となることがある。さらに、妊孕性温存療法は子宮内膜癌に対する標準治療ではない点について、患者がカウンセリングを受けるべきである。出産が終了した後や、治療で効果が得られない場合、進行がみられた場合は、TH/BSO と外科的病期診断が推奨される。高リスク症例（例えば、高悪性度の類内膜腺癌、子宮体部漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫、uLMS）に対しては、妊孕性温存療法は推奨されない。

プロゲステンの持続投与をベースとする治療法としては、megestrol acetate、メドロキシプロゲステロン、それにレボノルゲストレルを使用した子宮内避妊具が挙げられる^{151,152,156}。約 50%の患者で持続的な完全奏効が得られる¹⁵¹。プロゲステンをベースとする治療法については、

禁忌（乳癌、脳卒中、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症、喫煙など）を含む患者特異的な他の因子を踏まえて慎重に検討すべきである。

当 NCCN 委員会は、プロゲステンをベースとする治療を受けている患者に対して、3~6 ヶ月毎に子宮内膜採取（生検または D&C）を施行する綿密なモニタリングを推奨している。1) 挙児希望がない場合、2) 生検で進行が確認された場合、3) プロゲステンをベースとする 6~12 ヶ月間の治療後に子宮内膜癌が残存する場合、TH/BSO と病期診断が推奨される^{155,157}。ホルモン療法の施行後に子宮内膜生検が陰性となった若年患者では、その一部（35%）が妊娠を果したものの、最終的な再発率が高かった（35%）^{151,154,158-160}。6 ヶ月間のホルモン療法が不成功に終わった治療抵抗性の子宮内膜癌患者については、当委員会は妊孕性温存療法を継続する前に骨盤 MRI を施行して筋層浸潤とリンパ節/卵巣転移を除外するよう推奨している。

閉経前の IA~IB 期子宮内膜癌患者では、16 年間の追跡データにより、卵巣温存は安全で、癌関連死亡リスクの上昇にはつながらないことが示唆されている¹⁴⁶。他の研究でも、早期子宮内膜癌患者では卵巣温存が安全である可能性が示唆されている^{147,148}。

頸部浸潤の疑い例と肉眼的な頸部浸潤例

頸部浸潤の疑い例と肉眼的な頸部浸潤例（類内膜腫瘍）では、未施行であれば、子宮頸部生検または骨盤 MRI を施行すべきである（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「追加精査」を参照）^{149,150}。結果が陰性となった場合は、病変は子宮に局限していると仮定して、前述の方針に従って治療を開始する（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「初回治療」を参照）。原発性の子宮頸癌を II 期の子宮内膜癌と鑑別するのは困難となることがある。そのため、頸部浸潤が認められる手術可能例では、BSO、細胞診（腹腔洗浄）および適応があればリンパ節郭清術

とともに、TH または広汎子宮全摘出術が推奨される（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「評価および外科的病期診断の原則」および「子宮摘出術と病理学的評価」を参照）⁶⁷。このような症例では、広汎または準広汎子宮全摘出術によって TH より高い局所制御率と生存率が得られる可能性がある^{161,162}。あるいは、外照射療法と小線源治療（カテゴリー 2B）の施行後に TH/BSO と外科的病期診断を行ってもよい。しかしながら、当 NCCN 委員会はこのような症例には最初に手術を行うことが望ましい選択肢と考えており、術前放射線療法の推奨度はカテゴリー 2B としている。

初回手術が適切でない患者

初回手術が適切でない子宮限局例には、外照射療法および/または小線源治療が望ましい治療アプローチとなる。類内膜腫瘍の子宮限局例の一部（例えば、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体陽性 [ER/PR 陽性]）には初回全身療法も考慮することができる。ホルモン療法を単独で受けている患者には、子宮内膜生検による緊密なモニタリングを行うべきである（例えば、3~6 ヶ月毎の子宮内膜生検を考慮する）^{45,163}。悪性度の低い症例では、黄体ホルモン製剤をベースとする治療が少ない毒性でいくらか有益であることが示されている¹⁶⁴。タモキシフェンと megestrol の交互併用¹⁶⁵ やアロマターゼ阻害薬による治療も行われている¹⁶⁶⁻¹⁶⁹。

初回手術が適切でない患者で肉眼的な頸部浸潤が疑われる場合は、外照射療法および小線源治療が有効性であり、骨盤内制御率と長期 PFS 率を改善する手段となりうる（NCCN 子宮体がんガイドラインの「放射線療法の原則」を参照）¹⁷⁰⁻¹⁷³。外照射療法と小線源治療を全身療法との併用（または全身療法なし）で施行すべきである。手術可能となった場合は、続いて局所療法を施行すべきである。全身療法単独も初回治療選択肢であるが（カテゴリー 2B）、可能であれば続いて手術に

よる局所療法を施行すべきである（手術不能の場合は外照射療法＋小線源治療）。

子宮外病変の疑い例

子宮外病変（類内膜腫瘍）の存在が疑われる場合は、臨床的に適応があれば画像検査の施行が推奨され（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「追加精査」を参照）、さらに CA-125 検査を考慮することができる。III 期または IV 期の類内膜腫瘍ではエストロゲン受容体検査が推奨される。そこで子宮外病変の所見が認められなかった症例は、子宮限局例のガイドラインに従って治療する。腹水、大網転移、リンパ節転移（鼠径リンパ節を含む）、卵巣病変または腹膜播種が認められた場合は、TH/BSO と細胞診（腹腔内洗浄）、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清術（適応がある場合）ならびに腫瘍減量術による外科的介入が必要となる。術前の全身療法を考慮する。測定可能病変を残さないことが手術の目標であるが、いくつかの研究で腫瘍減量術の妥当性が支持されている^{67,174-176}。

切除不能の子宮外骨盤病変（腔、膀胱、腸管/直腸、リンパ節、子宮傍結合織）が認められた症例では、典型的には外照射療法と小線源治療（または外照射療法のみ）および/または全身療法の施行後に、個別化した手術に向けた再評価を行う¹⁷⁷⁻¹⁸⁰。全身療法単独を考慮することもできる。治療に対する反応に基づき、外科的切除および/または放射線療法について患者を再評価すべきである。内臓への遠隔転移（肝転移など）が認められた症例に推奨される選択肢としては、全身療法、外照射療法、ホルモン療法の単独および種々の組合せがある。緩和的 TH/BSO を考慮してもよい。

術後補助療法

子宮限局例

完全な外科的病期診断により、子宮内膜腫瘍に対する術後補助療法の選択に有用となる重要な情報を得ることができる（NCCN 子宮体がん

ガイドラインの「評価および外科的病期診断の原則」を参照）。完全な外科的病期診断を受けた I 期の子宮内膜癌症例は、危険因子（すなわち年齢、脈管侵襲、腫瘍径、子宮下部または頸管腺表層への浸潤）に応じて層別化される^{181,182}。推奨される術後補助療法については、診療アルゴリズムを参照のこと（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインを参照）。この診療アルゴリズムについては、更新された FIGO 病期分類に基づいて 2010 年に改訂されたものであることに留意すること⁵³。一方、本稿の考察部分の多くは、やむを得ず以前の FIGO/AJCC 病期分類を用いて病期が診断された患者のデータに基づいて記載されている。過去のデータを評価する場合には、*stage migration* による影響も考慮に入れるべきである。

NCCN ガイドラインの推奨の根底にある基本的な考え方は、再発リスクは連続的に存在するため、腫瘍の悪性度と筋層浸潤や頸部浸潤が不良になるほど、より積極的な術後補助療法を選択していくというものである¹⁸³⁻¹⁸⁵。外科的病期が I 期および II 期の子宮内膜癌において、術後補助療法に関する決定に影響しうる上記以外の病理学的因子には、脈管侵襲、年齢、腫瘍体積、浸潤深度、子宮下部または頸管腺表層への浸潤などがある。補助放射線療法を施行する場合は、腔円蓋が治癒し次第、術後 12 週間以内に開始すべきである。

現在大きな論争の中心となっている問題に、子宮外病変が明確に除外されている外科的病期 I 期の子宮内膜癌症例に（子宮内所見に関係なく）術後補助療法がどの程度必要かという問いがある。Gynecologic Oncology Group (GOG) による大規模な前向き研究では、悪性度と筋層浸潤の他に危険因子がない（すなわち子宮外病変、峡部/頸部浸潤、脈管侵襲がない）外科的病期 I 期の患者における 5 年生存率は 92.7% と報告された¹⁸⁶。外科的病期診断が実践されるようになり、I 期の子宮内膜癌に対する術後補助療法の施行は減少したが、このこと

は本 NCCN ガイドラインにおける「経過観察」の選択肢に反映されている（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの術後補助療法の節を参照）^{76,182,183,187-189}。当 NCCN 委員会は、子宮摘出標本に残存病変が認められない患者の一部に限定して経過観察を推奨している。

完全な外科的病期診断によって II 期と診断された症例に推奨される術後（すなわち補助）療法の選択肢については、診療アルゴリズムに提示している（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「II 期症例に対する術後補助療法」を参照）。当 NCCN 委員会は全般的に、浸潤性の子宮頸部病変が認められる症例に筋膜外子宮全摘出術を施行する場合、術後補助療法に一定の役割があることを認めている。ただし、広汎子宮全摘出術を受けて断端陰性となり、子宮外進展を認めない II 期症例では、経過観察または腔内小線源治療が選択肢となる。I 期症例の場合と同じく、術後補助療法を選択する場合は、危険因子の有無を考慮に入れるべきである¹⁹⁰。

2017 年に当委員会は、IA 期、grade 3 で更なる危険因子のある症例および IB 期、grade 3 で再発危険因子がない症例の術後補助療法という条件で推奨される選択肢として、経過観察を削除した。IA/IB 期、grade 3（再発危険因子のある IA 期と再発危険因子のない IB 期）の症例については、初回治療で推奨される腔内小線源治療および/または外照射療法とともに施行することを条件として、全身療法がカテゴリー 2B の選択肢として追加された。IB 期、grade 3 で再発危険因子のある症例については、全身療法の選択肢が（外照射療法および/または腔内小線源治療に加えて）カテゴリー 2A の選択肢に格上げされた。

補助放射線療法

子宮限局例における術後補助療法がいくつかの第 III 相試験で評価されている。その結果を要約すると、補助放射線療法の施行は特定の危険因子を有する患者において骨盤内制御率を改善する（さらに PFS を延長する可能性がある）が、いずれの試験でも放射線療法による OS 率の

改善は認められなかった。しかしながら、被験者の大半が低リスク群であった（すなわち子宮内組織の病理学的危険因子が少なかった）ことから、これらの試験の多くには限界があり、高リスク患者を対象を絞ると検出力が不足していた。子宮限局例では、子宮内組織の病理所見に応じてリスクに幅のあることが知られている。子宮内組織の病理学的危険因子には、高い悪性度、深い筋層浸潤（結果として進行した病期）、脈管侵襲、漿液性癌または明細胞癌などがある。

4 つの臨床試験により、子宮内膜癌患者に対する術後補助療法としての骨盤に対する外照射療法の役割が評価されている。しかし、これらの試験のうち 2 つでは、被験者に正確な病期診断が行われていなかった（Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma [PORTEC-1], Aalders）^{191,192}。また 3 つ目の試験（ASTEC/EN.5）では、手術手順に関するプロトコルの一環として完全な病期診断を受けていた被験者は全体の 50%にすぎなかった^{65,193}。しかしながら 4 つ目の試験では、すべての被験者に正確な外科的病期診断が必須とされた（GOG 99）¹⁹⁴。これらの試験については、古い病期分類システム（2009 年版より前）を使用していたことに留意すること。

PORTEC-1 試験では、選択された子宮限局例においては骨盤に対する外照射療法が治療上有益となる可能性が示唆された^{191,195}。放射線療法により局所領域再発は有意に減少したが、OS 率の改善は認められなかった¹⁹⁶。Aalders らによるランダム化試験では、放射線療法によって腔内再発（すなわち局所領域再発）が減少したが、遠隔転移は減少せず、生存率の改善も認められなかった¹⁹²。また最近実施された併合ランダム化試験（ASTEC/EN.5）では、中リスクおよび高リスクの早期子宮内膜癌患者に対する術後補助療法としての骨盤照射によって、無再発生存率（すなわち無増悪生存率）も OS 率も改善されなかったが、骨盤内制御率にわずかな改善が示唆された¹⁹³。しかしながら、ASTEC の観察群の 51%が腔内小線源治療を受けていたことから、この ASTEC/EN.5 試験については多くの

異論も提起されている^{69,197}。Keysらによる試験（GOG 99）では、術後補助療法としての骨盤照射によって局所領域制御率と無再発期間（すなわち PFS）が改善されたが、OS の延長効果は認められなかった¹⁹⁴。GOG 99 試験と PORTEC-1 試験では、子宮限局例における初回再発の大半が腔に限局していたことが示され、この知見を受けて、術後補助療法としての腔内小線源治療の単独施行例が増加してきている^{194,198,199}。

補助放射線療法が有益となる患者集団の選択に役立てるため、GOG 99 試験と PORTEC 試験により、高中リスク（high-intermediate risk : HIR）患者の再発危険因子が定義された^{191,194}。具体的な危険因子には、深い筋層浸潤、grade、脈管侵襲に加えて年齢が含まれる。GOG 99 試験では、50 歳未満の女性を HIR と判定するためには、3 つの組織学的危険因子をすべて有することが必須とされた¹⁹⁴。50~70 歳では、組織学的危険因子を 2 つ有していれば HIR と判定された。70 歳以上では、危険因子を 1 つでも有していれば HIR とされた。PORTEC-1 試験では、3 つの危険因子（60 歳以上、深い筋層浸潤、grade 3 の組織像）のうち 2 つがあれば、再発について HIR とみなされた^{191,198}。

骨盤に対する外照射療法の潜在的毒性への懸念から、子宮限局例における腔内小線源治療単独での役割が検討されている。PORTEC-2 試験では、子宮限局例が骨盤に対する外照射療法と腔内小線源治療単独とにランダムに割り付けられた。どちらの補助放射線療法でも、良好かつ同等の腔および骨盤制御率が達成され、OS 率に差は認められなかった²⁰⁰。したがって、腔内小線源治療の方が骨盤照射よりも有意に毒性が弱いという事実から、補助放射線療法の適応があると診断された子宮内膜癌の子宮限局例では、腔内小線源治療単独が適切な選択肢である¹⁹⁸⁻²⁰⁷。ただし、腔内小線源治療および/または全骨盤照射の利用は、各症例の病理学的所見に応じて慎重に個別化すべきである。PORTEC-1 試験と PORTEC-2 試験については、どちらも 1998 年版 FIGO 分類の IC 期、grade 3

（2009 年版 FIGO 分類では IB 期、grade 3）の子宮内膜癌症例が特異的に除外されたため⁵³、最もリスクの高い患者群における補助療法としての小線源治療単独の施行については依然として不明な点が多い。

最近実施された試験（GOG 249）では、子宮に限局した高リスク子宮内膜癌の患者を対象として（n=601）、vaginal cuff 小線源治療とカルボプラチン+パクリタキセル投与の併用（小線源治療+化学療法）と骨盤照射療法単独が比較された。PORTEC-2 試験とは異なり、GOG249 試験では骨盤照射療法群との比較で小線源治療+化学療法群のリンパ節再発率（主に骨盤リンパ節）が有意に高かったことが報告された。腔または遠隔再発率については有意な群間差は認められなかった。しかし、腔外骨盤再発は小線源治療+化学療法群の方が多かった。追跡期間中央値 53 ヶ月時点で、3 年無再発生存率は両治療群とも 82%で、3 年 OS 率は小線源治療+化学療法群コホートで 88%、骨盤照射コホートで 91%であった。急性毒性は小線源治療と化学療法を併用した患者でより多く、より重度であった。遅発性毒性には差は認められなかった²⁰⁸。

PORTEC-1 および PORTEC-2 試験の併合データの解析により、これらの試験で検討された患者の転帰に対する複数の変数について予測的価値の順位付けが行われた。年齢、悪性度および脈管侵襲は局所領域再発（LRR）、遠隔再発（DR）、OS および DFS に対する予測的価値が高く、施行された治療（外照射療法 vs 腔内小線源治療）は LRR および DFS に対する予測的価値が高かった¹⁸¹。子宮限局例の中で最も高リスクの範囲における補助外照射療法の有益性については、依然として議論がある。当 NCCN 委員会の大半の委員は、深く浸潤している grade 3 病変のある患者は術後補助療法を受けるべきと考えている。SEER の子宮内膜癌患者のデータを用いた 2 つの大規模な後ろ向き解析では、高リスク患者において補助放射線療法による OS 率の改善が確認された^{209,210}。ランダム化試験をまとめたメタアナリシスでは、I 期症例に対する術後補助

骨盤照射は最も高リスクの患者（1988年版 FIGO 分類の IC 期、grade 3 など）では生存期間の延長に働いていたが、比較的 low リスクの患者ではそのような傾向がなかったことがサブセット解析によって明らかにされた。ただし、他のレビューでは相反する結果が得られている^{202,211-215}。

最近、Aalders らによる試験に登録された早期子宮内膜癌患者 568 例を対象とした長期追跡研究（中央値 20.5 年）の結果が発表された。この研究では、腔内小線源治療と外照射療法の併用療法を受けた患者と腔内小線源治療の単独療法を受けた患者とで長期成績が比較された。結果、OS について有意な群間差は認められず、また同コホートでは、60 歳未満で外照射療法を受けた患者において二次癌の発生率とその後の死亡率が上昇していた²⁰²。

補助全身療法

深い浸潤を伴う grade 3 とされた子宮限局例（2009 年版 FIGO 分類で IB 期、grade 3 [以前の 1988 年版 FIGO 分類では IC 期、grade 3]）の予後は比較的不良であることが知られている。骨盤照射による術後補助療法を施行しても、相当数の患者にかなりの遠隔転移リスクが残される^{194,195}。そのため、術後放射線療法に全身療法を追加することで付加的な有益性（すなわち遠隔転移の減少）が得られると示唆する臨床医もいる^{183,216}。複数の研究により、高リスクの子宮限局例における全身療法の役割が評価されている^{216,217}。無増悪生存期間は、逐次的な補助化学療法/放射線療法により改善する²¹⁶。しかしながら、当 NCCN 委員会は、OS 率で見た優位性が示されていないことから、この状況における補助全身療法の推奨度はカテゴリー 2B にすべきと考えている²¹⁶。当委員会は GOG 249 試験の最終結果を待つことにしている。

カルボプラチン+パクリタキセルは、高リスクの子宮限局例に対する術後補助療法に望ましいレジメンである²¹⁸⁻²²⁰。

進行例/子宮外進展例

子宮外病変が認められた患者については、再発リスクが高く術後補助療法を要するというコンセンサスが得られているが、術後補助療法の至適な形態はまだ明らかにされていない²²¹⁻²²³。リンパ節または付属器に局限した子宮外進展例では、骨盤照射または拡大照射野での放射線療法のみでも治療可能である²²⁴。しかしながら、子宮外進展例での術後補助療法では、全身療法がその支柱とされている。

IIIA~IIIC 期症例に対する治療選択肢としては、全身療法および/または外照射療法、もしくはこれらの治療法と腔内小線源治療の併用が推奨される。IVA/IVB 期症例では、全身療法が治療の中心となり、加えて外照射療法および/または腔内小線源治療を併用することができる。

以前までは、腹腔内再発のリスクがあると判定され慎重に選択された患者には全腹部照射が施行され、後ろ向き研究で放射線療法が治療上有益であると考えられていた^{225,226}。第 III 相ランダム化試験である GOG 122 試験において、子宮外病変のある子宮内膜癌患者における至適な術後補助療法について検討が行われた。この試験では、微小な残存病変のある III 期および腹腔内 IV 期の子宮内膜癌患者が全腹部骨盤照射群と化学療法群（ドキシソルビシン [60mg/m²] + シスプラチン [50mg/m²] 7 サイクルにシスプラチン 1 サイクルを追加する [AP 療法]）にランダムに割り付けられた。この GOG 試験での報告によると、AP 療法は全腹部骨盤照射と比べて PFS と OS を改善したが、急性の毒性（末梢神経障害など）は AP 療法群の方が強かった¹⁷⁸。

GOG 122 試験により、子宮外進展例における根治を目的とした術後補助療法としての多剤併用全身化学療法の役割が確立された。そのため本 NCCN ガイドラインでは、III 期または IV 期症例に対する術後補助療

法の基本的な枠組みとして全身療法を採用している。全腹部照射単独（GOG 122 試験で採用された）は化学療法に劣ると考えられ、もはや推奨されない。本ガイドラインでは、その目的を考慮して、全腹部照射は腫瘍を標的とした放射線療法とみなしていない（NCCN 子宮体がんガイドラインの「放射線療法の原則」を参照）。治療法を評価する現在のランダム化試験（GOG 258、PORTEC-3 試験など）では、集学的治療が基本とされている。

再発については、GOG 122 試験の両群とも骨盤および腹部での頻度が高かった。進行子宮内膜癌患者の約 52%に再発がみられ、この高リスク集団では更なる治療法の改善が必要であることが示された¹⁷⁸。研究により、集学的な補助療法（化学療法と腫瘍を標的とした放射線療法の併用）が他の逐次的な治療法（化学療法に続いて放射線療法またはその逆）と比べて有益となりうることが判明している^{180,227,228}。

あるフォローアップ研究において、この患者集団に対する化学療法の「強化（intensification）」について評価が行われた。この GOG 184 試験では、多剤併用化学療法（シスプラチン+ドキソルビシン+パクリタキセル [またはシスプラチン+ドキソルビシン]）と照射野を限定した（骨盤または骨盤+傍大動脈リンパ節を対象とする involved-field）放射線療法の併用が評価された。その結果、3 年間の追跡時点で 2 剤レジメンとの比較で 3 剤レジメンによる生存率の改善は認められず、一方で化学療法の強化による毒性（血液毒性、感覚神経障害、筋痛など）の増強が認められた¹⁷⁹。

至適な切除を受けた IIIC 期子宮内膜癌患者 265 例を対象とした多施設データの後ろ向き解析において、術後補助療法を選択肢が比較された。補助放射線療法または補助放射線療法+化学療法を受けた患者との比較で、術後補助化学療法のみ患者は再発リスクが 2.2 倍、死亡リ

スクが 4.0 倍高かった²²³。IIIC 期子宮内膜癌患者 116 例を対象とした後ろ向きレビューでは、傍大動脈リンパ節陽性の高悪性度類内膜腫瘍の患者において補助放射線療法による OS の有意な改善が認められた。逆に、類内膜腫瘍以外の低悪性度腫瘍で放射線療法を受けた患者は、放射線療法を受けなかった患者と OS が同程度であった²²⁹。IIIA 期子宮内膜癌患者 73 例を対象とした多施設データの後ろ向きレビューでは、手術後に化学療法+放射線療法を受けた患者で 5 年 OS 率が最も高かった²³⁰。完全切除された局所進行例 122 例を対象とした前向き研究から、術後補助化学放射線療法に続いて化学療法を施行する治療の潜在的有益性が示唆されており、5 年無増悪生存率が 73%、5 年全生存率が 84%と推定された²³¹。高リスク子宮内膜癌の治療に対する補助放射線療法と全身療法の併用の役割については、現在も活発に研究が行われている（例えば、GOG 258 試験、PORTEC-3 試験）。

放射線療法の原則

放射線療法は子宮内膜癌患者に対して広く用いられている治療法であり、局所領域制御率を明らかに改善する。腫瘍を標的とした放射線療法（*tumor-directed radiation therapy*）とは、腫瘍の浸潤またはその疑いがある部位を照射対象とした放射線療法のことであり、外照射療法と腔内小線源治療の両方が含まれる¹⁸⁴。放射線療法については、骨盤照射および小線源治療での標的部位と線量を含めて、診療アルゴリズムに詳細に記載している（NCCN 子宮体がんガイドラインの「放射線療法の原則」を参照）。

補助放射線療法での重度の合併症の発生頻度は一般に高くないが²³²、生活の質への微妙な影響（下痢、腸管症状など）に焦点を置いた研究が実施されており、更なる検討の必要性が指摘されている^{203,205,233}。PORTEC-2 試験では、外照射療法との比較で腔内小線源治療により、転帰を有意に悪化させることなく生活の質が向上するとの結果が得ら

れた²⁰³。したがって、過去に補助外照射療法を受けた多くの患者が現在、腔内小線源治療による適切な治療を受けており、この推奨は本NCCNガイドラインにも反映されている。放射線療法を受けた患者では、性的機能の障害につながる腔狭窄が起こりやすくなるが、この腔狭窄の予防および治療として腔拡張器を使用することができる。これは放射線療法の終了後2~4週目より開始して、無期限に使用することができる(<https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/improving-your-vaginal-health-after-radiation-therapy>)。

治療後サーベイランス

子宮内膜癌に対して推奨される治療後サーベイランスのプロトコルについては、診療アルゴリズムを参照のこと(NCCN子宮内膜癌ガイドラインの「サーベイランス」を参照)³⁴。これらの推奨は、本疾患では集中的なサーベイランスの価値が実証されていないという事実を加味したものであり、したがって補助的検査は推奨していない^{234,235}。

臨床病期がI期またはII期の子宮内膜癌症例における再発率は約15%であり²³⁵⁻²³⁸、それらの患者の50~70%が症候性である。大半の症例では、再発は初回治療後3年以内にみられる。再発の大半が症候性であるため、すべての患者に対して、再発時の症状について口頭および書面での情報提供を行っておくべきである²³⁵。出血(性器出血、血尿、血便)、食欲減退、体重減少、疼痛(骨盤痛、腹痛、股関節痛、背部痛)、咳嗽、息切れ、腫脹(腹部または下肢)などがみられた患者は、速やかに受診すべきであり、次の予定受診時まで待つべきではない。

臨床的に適応があれば、再発の検出に画像検査が有用となる場合がある。当委員会は、認められる症状・徴候と転移に対する臨床的な懸念に基づいて画像検査を行うよう推奨する。III/IV期で治療を受けた患者

では、サーベイランスの最初の3年間は6ヵ月毎、その後2年間は6~12ヵ月毎に胸部/腹部/骨盤CTを施行することが任意の推奨となる。

再発または転移が疑われる場合については、2017年に画像検査に関するいくつかの推奨が追加された。再発または転移を疑わせる症状または身体所見に基づいて腹部/骨盤CTおよび/または胸部CTを施行することが推奨される。画像検査に関する更なる検討事項としては、手術/局所療法の適応となりうる選択された患者における全身PET/CTや、子宮温存例に対する骨盤MRIがある。

再発がない場合、治療後サーベイランスによって心理社会的な安心感が得られ、患者および家族の生活の質が改善される。フォローアップ計画(血圧測定、乳房診察、臨床的に適応があればマンモグラフィ、便潜血検査、予防接種など)には健康管理が組み込まれている。生活習慣、肥満、運動、禁煙、性的健康、栄養、治療による晩期または長期の潜在的影響に関してカウンセリングと患者教育を行うべきである(NCCN Guidelines for Survivorship、NCCN Guidelines for Smoking Cessation、<http://www.cancer.org/treatment/survivorshipduringandaftertreatment/index>を参照)^{233,239-241}。子宮内膜癌患者で多く認められる他の健康問題についても、フォローアップ中に評価することができる。

治療後フォローアップの最適な実施頻度を検討した前向き研究がないという現状を考慮すれば、本ガイドラインの診療アルゴリズムは合理的なサーベイランス計画を提示していると、当NCCN委員会は考えている。SGOガイドラインと同様、無症状の患者に対して腔細胞診はもはや推奨しないこととした^{234,235,238,242}。I期の子宮内膜癌患者(特に補助療法として小線源治療を受けた患者)では無症候性腔再発のリスク

は低く（2.6%）、この患者集団で再発を検出する上で腔細胞診単独は有用ではない^{234,243}。最近の多施設データのレビューでは、高悪性度症例254例を対象として様々なサーベイランス方法の採用頻度が検討された結果、症状による再発の検出が最も多く（56%）、次いで身体診察（18%）、サーベイランス CT（15%）、CA-125（10%）、腔細胞診（1%）が続くことが明らかにされた²⁴⁴。

低エストロゲン症に対するホルモン補充療法

BSOの施行後には、低エストロゲン症に伴って、顔面紅潮、気分変動、腔乾燥、骨盤軟部組織の萎縮、骨粗鬆症、心血管疾患のリスク増大などが発生する。閉経後女性においては、エストロゲン補充療法によってこれらの症候を軽減ないし解消できると考えられているが、子宮内膜腺癌のためにBSOを受けた女性では、この腫瘍が歴史的にエストロゲン関連性腫瘍と考えられてきたことから、再発リスクの上昇を恐れてエストロゲン補充療法を拒否するのが通常であった^{245,246}。このため、このような患者を対象としたエストロゲン補充療法については現在でも議論が続けられている。

しかしながら、子宮摘出後にエストロゲン補充療法を受けた子宮内膜癌患者で再発率が高まるという懸念については、実際に証明されたことは一度もない。早期の子宮内膜癌に対する治療後のエストロゲン補充療法について検討したいくつかの後ろ向き研究では、再発率の増加も癌関連死亡率の増加も観察されなかった²⁴⁷⁻²⁴⁹。子宮摘出術を受けたI~II期の子宮内膜癌患者を対象としてエストロゲン補充療法とプラセボを比較したランダム化試験では、中央値で35.7ヵ月間の追跡にて、再発率にも新たな悪性腫瘍の発生率にも増加は認められなかった²⁵⁰。しかしながら、悪性腫瘍の病歴をもたない閉経後女性を対象としたエストロゲン補充療法の試験では、乳癌リスクの有意な上昇が実証されている²⁵¹。

そもそも、子宮摘出術を受けた女性（10,739例）を対象としたWomen's Health Initiative (WHI)のEstrogen-Alone Trialにおいて、乳癌および心血管疾患（脳卒中など）のリスクが上昇し、エストロゲン補充療法には問題があるとの報告が出され、この試験は中止された²⁵²。しかしながら、最近公表された同試験の長期追跡データからは、子宮摘出術を受けた若年女性（60歳未満）ではエストロゲン単独の（黄体ホルモン製剤を併用しない）補充療法によるリスクはそれほど大きくない可能性が示唆されている²⁵³。

当NCCN委員会は、再発リスクの低い症例ではエストロゲン補充療法が妥当な選択肢の1つとなるという見解で合意している。しかし、その開始時期については個別化して検討すべきであり、患者と綿密な話し合いを行うべきである^{254,255}。術後補助療法を施行する場合は、ホルモン補充療法の開始前に6~12ヵ月間の待機期間を置くべきであり、また臨床試験への参加が強く推奨される。選択的エストロゲン受容体調節薬（SERM）については、ホルモン補充療法の魅力的な選択肢であることが証明される可能性があり^{256,257}、結合型エストロゲンとの長期にわたる比較が必要である。ホルモン補充療法が適切でないと考えられる症例（喫煙者、乳癌の既往、複数回の脳卒中の既往など）では、ホルモン療法以外を考慮してもよい^{258,259}。

再発例および転移例の治療

限局再発例

局所または領域再発を来した患者には、更なる治療を想定した再評価を実施することができる（NCCN子宮内膜癌ガイドラインの「臨床像」を参照）。腔または骨盤内のみに限局した再発例では、二次治療（通常は放射線療法、手術、全身療法の単独または併用）が有効となりうる。再発部位への放射線療法による治療歴がない患者または前治療歴が小線源治療のみの患者について、当委員会は放射線療法+小線源治療か手術を

推奨する。放射線療法を受ける孤立性腔再発の患者では、良好な局所制御率が得られ、5年生存率は50~70%である²⁶⁰⁻²⁶²。腔外進展または骨盤リンパ節転移がある場合は予後不良となる²⁶¹。放射線療法を受けた患者で骨盤内に限局した再発をみることは一般的でないが、そのような症例の管理については現在も議論が続いている。前治療で再発部位にのみ小線源治療を受けた患者については、手術と術中照射の併用（または手術単独）が推奨される（術中照射はカテゴリ-3）。再発部位に対して外照射療法を受けたことのある患者の孤立性再発時に推奨される治療法は、1) 手術と術中照射の併用（または手術単独）（術中照射はカテゴリ-3）および/または2) 全身療法と緩和的放射線療法の併用（または全身療法単独）などである。選択された患者に対して根治的手術（すなわち骨盤除臓術）が施行されており、5年生存率は約20%であった²⁶³⁻²⁶⁶。

傍大動脈または総腸骨リンパ節転移に対する治療方針と上腹部または腹膜再発に対する治療方針については、診療アルゴリズムを参照のこと（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「追加治療」を参照）。しかしながら、上腹部に肉眼的な残存病変が認められた症例では、NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「再発例の治療」で播種性転移について概略を示したのと同様に、より積極的な再発治療が推奨される。切除可能な孤立性転移例では、外科的切除および/または放射線療法、もしくはアブレーション療法を考慮する。全身療法も考慮することができる（カテゴリ-2B）。更なる再発例と局所療法が適用できない症例は、播種性転移例と同様に治療する。全身転移例の管理については、緩和ケアも考慮すべきである（NCCN Guidelines for Palliative Care および <http://emedicine.medscape.com/article/270646-overview>を参照）。

全身転移例

低悪性度かつ無症状でホルモン受容体陽性の播種性転移例に対する選択肢としては、ホルモン療法+その後の進行時の全身療法がある。症

状がみられるか悪性度が高いか腫瘍が大きい転移例は、全身療法と緩和的放射線療法の併用または全身療法単独により治療することができる。播種性転移例で進行が持続する患者には、緩和療法または臨床試験への登録が推奨される。

ホルモン療法

再発例および転移例におけるホルモン療法の役割については、主に類内膜腫瘍患者のみを対象とした研究で検討されてきた。ホルモン療法は、比較的低悪性度の類内膜腫瘍（すなわち grade 3 の類内膜癌、漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫は除く）と腫瘍体積が小さいか腫瘍の増殖が緩徐な患者に対してのみ考慮すべきである。またホルモン療法は、子宮内膜間質肉腫（ESS）の一部の患者にも使用されている（本考察の「子宮肉腫」の節を参照）。転移例の治療に使用できるホルモン製剤としては、megestrol とタモキシフェンの交互併用、黄体ホルモン製剤単独、アロマターゼ阻害薬、タモキシフェン単独、フルベストラントなどがある^{165-167,267-269}。個々の薬剤、用量、投与計画の中で特に優れたものを特定した知見は存在しない。転移例での治療効果を予測する主要な因子は、高分化型、ホルモン受容体（ER/PR）の発現、長期の無病生存、骨盤外（特に肺）転移の部位および程度である。

無症状または悪性度の低い播種性転移例では、黄体ホルモン製剤によるホルモン療法に対して良好な反応が観察されており、特にエストロゲンおよびプロゲステロン受容体が陽性（ER/PR 陽性）の患者で顕著である^{169,270-272}。タモキシフェンは標準的な黄体ホルモン療法に反応しなかった患者において20%の奏効率を示す^{273,274}。タモキシフェンは黄体ホルモン製剤と併用される場合もあるが、この併用レジメンが使用された少数の患者において Grade 4 の血栓塞栓症が認められている^{165,267,275}。一部の患者では、アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール、レトロゾールなど）が黄体ホルモン製剤やタモキシフェンの代わりとなる^{168,169,272,276}。

その他の形態でのホルモン療法については、まだ十分には評価されておらず、ホルモン製剤による術後補助療法を細胞障害性薬剤と比較した研究は存在しない^{169,277}。ホルモン療法後に病勢進行が確認された場合は、細胞障害性薬剤による化学療法を考慮してもよいが、ホルモン療法および化学療法への反応が不良な播種性再発例では、臨床試験への参加か緩和療法（NCCN Guidelines for Palliative Care を参照）が適切な選択肢となる。

全身療法

子宮内膜癌に対する化学療法については広範な研究が実施されている^{278,279}。現在のデータに基づく、転移例、再発例および高リスク例では、忍容性さえあれば多剤併用化学療法が望ましいと言えるが、単剤療法もまた選択可能である（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法」を参照）。推奨される多剤併用化学療法のレジメンとしては、カルボプラチン+パクリタキセル、シスプラチン+ドキソルビシン、シスプラチン+ドキソルビシン+パクリタキセル、カルボプラチン+ドセタキセル、イホスファミド+パクリタキセル（癌肉腫ではカテゴリー1）、シスプラチン+イホスファミド（癌肉腫のみ）、エベロリムス+レトロゾール（類内膜腫瘍のみ）などがある。NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法」を参照のこと。

第 III 相ランダム化試験（GOG 177）において、進行/転移性または再発子宮内膜癌患者を対象として 2 つの多剤併用レジメンが比較された。計 273 例が 1) シスプラチン+ドキソルビシン+パクリタキセル群と 2) シスプラチン+ドキソルビシン群に割り付けられた。3 剤併用レジメン群で生存期間の改善（15 カ月対 12 カ月、 $P<0.04$ ）が認められたものの、一方で毒性（末梢神経障害）の有意な増加も認められた。そのため、広く普及するには至っていない^{280,281}。カルボプラチン+パクリタキセルは当委員会

の大半の委員が毒性の低いレジメンであると考えているため、現時点で本 NCCN ガイドラインではこれらのレジメンはカテゴリー 2A に分類されている（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法」を参照）。その他の多剤併用化学療法の奏効率は 31～81%と報告されているが、その奏効期間は比較的短く、こうした試験における生存期間の中央値は依然として 1 年程度となっている^{278,279}。

進行/転移性または再発子宮内膜癌に対するレジメンとしてカルボプラチン+パクリタキセルの使用が増加してきており、その奏効率は約 40～62%、OS は約 13～29 カ月である²⁸²⁻²⁸⁵。第 III 相試験（GOG 209）において、1) カルボプラチン+パクリタキセルと 2) シスプラチン+ドキソルビシン+パクリタキセル+フィルグラスチム（顆粒球コロニー刺激因子）が比較された²⁸²。国内学会で発表された臨床試験データによると、腫瘍学的な成績は同程度ながら、毒性および忍容性プロファイルはカルボプラチン+パクリタキセルの方が優れている。したがって、現時点では多くの患者にとってカルボプラチン+パクリタキセルが望ましいレジメンとなっている。パクリタキセルが禁忌の患者では、カルボプラチンとの併用薬としてドセタキセルの使用を考慮してもよい²⁸⁶。

エベロリムスとレトロゾールの併用は、再発例を対象として検討されており、予備的知見ながら類内膜腫瘍に対する効果が示唆されている。その予備的結果では、評価可能例 35 例における臨床的有用率と客観的奏効率は、それぞれ 40%と 32%であった²⁸⁷。

多剤併用化学療法が禁忌の場合は、単剤療法の選択肢として、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、ドキソルビシン、リポソーム化ドキソルビシン、トポテカン、ドセタキセル（ドセタキセルについてはカテゴリー 2B）などを考慮できる（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法」を参照）^{169,288-290}。一次治療として単剤療法を施行した

場合の奏効率は 21~36%である^{272,291}。二次治療として施行した場合の奏効率は 4~27%であり、この状況で最も有効となるのはパクリタキセルである²⁹¹。一部の腫瘍医は、ドキソルビシンより毒性が弱いことからリポソーム化ドキソルビシンを使用しており、リポソーム化ドキソルビシンの奏効率は 9.5%である²⁹²。ドセタキセルについては、単剤使用が推奨されるものの、他の薬剤と比べて有効性が低い（奏効率 7.7%）ことからドセタキセルを使用しない委員もいるため、推奨度はカテゴリー 2B としている^{164,293}。

Ib 相試験 KEYNOTE-028 の進行子宮内膜癌コホート (n=24) では、PD-L1 (programmed death-ligand 1) 陽性の少数の患者集団において持続的な抗腫瘍反応が認められた（部分奏効 3 例、病勢安定 3 例）²⁹⁴。また、MMR 欠損 (dMMR) 腫瘍が PD-1 (programmed death receptor-1) 阻害に対する感受性が高いことも諸研究から示唆されている²⁹⁵⁻²⁹⁷。様々な部位の dMMR 腫瘍の患者を対象とした研究の結果が最近発表された。ペムブロリズマブの投与を受けた dMMR 子宮内膜癌患者 (n=15) では、客観奏効率が 52%、疾患制御率が 73%という結果であった（完全奏効 3 例、部分奏効 5 例、病勢安定 3 例）²⁹⁵。FDA は 2017 年にペムブロリズマブの承認を、前治療後に進行して他に満足いく治療選択肢がなくなった切除不能または転移性、MSI 高度 (MSI-H) もしくは dMMR の固形腫瘍に対する治療まで拡大した²⁹⁷。当委員会は、ペムブロリズマブを MSI-H/dMMR 子宮内膜腫瘍に対する治療選択肢として含めることを決議し、再発子宮内膜腫瘍には施行歴がなければ MSI-H または dMMR の検査を行うよう推奨している。

再発または転移性子宮内膜癌に対する新規の生物製剤や分子標的薬による治療法について、現在複数の臨床試験において評価が進められている^{164,298}。治療抵抗性または再発子宮内膜癌を対象とした第 II 相試験において、ベバシズマブの奏効率が 13.5%、OS が 10.5 カ月であったことが示

された²⁹⁹。テムシロリムスは子宮内膜癌の再発例および転移例に対する一次または二次療法として使用されており、二次療法での部分奏効率は 4%である³⁰⁰。これらの研究結果に基づき、当 NCCN 委員会は、過去に細胞障害性薬剤による化学療法を受けて病勢進行となった患者に対する生物製剤による適切な単剤療法として、ベバシズマブまたはテムシロリムスを推奨する²⁹⁸⁻³⁰¹。

子宮体部漿液性癌、明細胞癌および癌肉腫

概要

子宮体部漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫および未分化/脱分化癌は、上皮性悪性腫瘍の中でも特に悪性度の高い組織型と考えられており、受診時から子宮外病変を伴っていることが多い³⁰²⁻³⁰⁹。癌肉腫は進行性の強い腫瘍で、その病期診断は悪性度の高い子宮内膜癌と同様に行う^{310,311}。漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫、未分化/脱分化癌は、いずれも標準として高リスクの組織型かつ高悪性度とみなすが、病期診断は同じ FIGO/AJCC 病期分類を用いて子宮内膜癌として行われる（表 1 参照）⁵⁵。

現在では、癌肉腫 (MMMT と呼ばれる) は化生を起こした癌腫であって、子宮肉腫ではないと病理医は考えている。したがって、本 NCCN ガイドラインでは、癌肉腫は高リスク上皮性悪性腫瘍の節に含まれている (NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「漿液性癌、明細胞癌または癌肉腫」を参照)^{306,309,312,313}。早期に見える患者であっても、遠隔転移が生じている可能性がある。したがって、これらの進行性の強い腫瘍に対しては、妊孕性温存療法は推奨されない。これを行う場合は、特別な注意を払って SLN マッピングを施行すべきである。

子宮体部漿液性癌、明細胞癌、癌肉腫または未分化/脱分化癌患者の愁訴としては、閉経後出血に加えて、骨盤内腫瘍、子宮頸部細胞診異常、腹水などがある。当 NCCN 委員会と SGO は、子宮外進展の有無を評価する上で有用となりうることから、術前の CA-125 検査と MRI または胸部/腹部/骨盤 CT を推奨している。PET も有用となりうる³⁰²。再発パターンはしばしば卵巣癌のそれと類似する。

治療

これらの組織学的に悪性度の高い腫瘍には一般的に集学的治療が推奨される。初回治療は TH/BSO となり、同時に外科的病期診断、腹腔洗浄細胞診、大網および腹膜生検を行うとともに、肉眼的病変に対する最大限の腫瘍減量術を考慮する（NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「評価および外科的病期診断の原則」を参照）³¹⁴。技術的に可能であれば、低侵襲手術が望ましいアプローチである³¹⁵⁻³¹⁹。

術後補助療法は高度に個別化されている³²⁰⁻³²⁷。筋層浸潤のない IA 期症例に対する選択肢としては、1) 化学療法と腔内小線源治療の併用（または化学療法単独）（望ましいアプローチ）、2) 子宮摘出標本に漿液性癌または明細胞癌の残存が認められない場合は経過観察、3) 外照射療法と腔内小線源治療の併用（または外照射療法単独）などがある^{328,329}。より進行した他の全症例では、全身療法単独または全身療法と腫瘍を標的とした放射線療法の併用が望ましい選択肢となる^{304,321,325,330}。子宮体部漿液性癌および明細胞癌の患者ではプラチナ製剤/タキサン系薬剤をベースとした術後補助療法により生存率の改善が得られるようであるが、癌肉腫にはイホスファミド+パクリタキセル（カテゴリー1）が推奨されている（本考察の「子宮体部漿液性癌、明細胞癌および癌肉

腫」と NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法」を参照）^{302-304,331-333}。

当 NCCN 委員会は全腹部照射のルーチンな施行はもはや適切ではないと考えているため、全腹部骨盤照射と腔内小線源治療の併用（または全腹部骨盤照射単独）は進行例に対する初回治療の選択肢として推奨しないこととした^{178,330,334}。化学療法と放射線療法の併用（または化学療法単独）は、放射線療法単独より有効のようである³²¹。全腹部照射を受けた患者における腹部再発率のデータも一貫していない^{330,335-339}。全腹部照射は腫瘍を標的とした放射線療法とはみなしていない（NCCN 子宮体がんガイドラインの「放射線療法の原則」を参照）。前述のように、腫瘍を標的とした放射線療法（*tumor-directed radiation therapy*）とは、腫瘍の浸潤が確認された部位または疑われる部位を照射対象とした放射線療法のことであり、外照射療法と腔内小線源治療の併用（または外照射療法単独）が含まれる。腫瘍を標的とした外照射療法では、一般に骨盤と傍大動脈リンパ領域（または骨盤のみ）が照射対象とされる。

いくつかの研究で子宮体部漿液性癌または明細胞癌に対する治療の枠組みが検討されている。最近実施された漿液性癌患者を対象とする第 II 相試験では、骨盤照射とパクリタキセルの同時併用後にパクリタキセルによる補助療法を追加する治療法について良好な成績が示されており³⁴⁰、集学的治療法の潜在的有益性が示唆された。症例数の豊富ながんセンターで治療を受けた漿液性癌または明細胞癌患者 279 例の後ろ向きデータがレビューされた。術後補助療法（放射線療法、全身療法または化学放射線療法）に IB~II 期症例における OS 改善との関連が認められたが、IA 期症例（HR=0.14；95%CI、0.02~0.78；P=0.026）では関連が認められなかった³¹⁵。さらに、外科的アプローチ（ロボット腹腔鏡手術 vs 開腹術）の間で生存期間の差は認められなかった。

多施設データを後ろ向きに検討した 2 つのレビューにより、IA 期の子宮体部漿液性癌患者を対象に術後補助療法（腔内小線源治療 103 例；術後

補助骨盤照射または化学療法 115 例)の影響が検討された。両コホートとも、外科的病期診断/リンパ節郭清術を受けた患者では病期診断を受けなかった患者より PFS および OS が良好であった^{341,342}。腔内小線源治療は腔再発率を低下させたが、PFS や OS には影響を及ぼさなかった³⁴¹。病期診断を受けなかった患者では、化学療法または骨盤照射に PFS および OS の改善との関連が認められたが、外科的病期診断を受けた患者では、術後補助療法に生存期間延長効果は認められなかった³⁴²。

癌肉腫の治療に単剤で最も有効な薬剤は、これまでイホスファミドと考えられていた^{332,343,344}。進行癌肉腫を対象とした第 III 相試験において、イホスファミド+パクリタキセルが以前のシスプラチン+イホスファミドと比べて生存率を高め、かつ毒性が弱いことが示された^{332,345}。イホスファミド単剤での OS が 8.4 カ月であったのに対し、イホスファミド+パクリタキセルでは 13.5 カ月であった。そのため、本 NCCN ガイドラインではイホスファミド+パクリタキセルをカテゴリー 1 の推奨とした (NCCN 子宮内膜癌ガイドラインの「再発例、転移例、高リスク例に対する全身療法」を参照)^{332,334}。しかしながら、イホスファミドの毒性を理由に、より忍容性の良好なレジメンの研究が行われている。ある第 II 相試験により、パクリタキセル+カルボプラチンも癌肉腫に対する有用なレジメンであることが示唆されている (奏効率 54%)³⁴⁶。GOG 試験では、現在イホスファミド+パクリタキセルとカルボプラチン+パクリタキセルが比較されている³¹⁰。当委員会は現在、カルボプラチン+パクリタキセルを子宮に限局した子宮内膜癌 (癌肉腫を含む) に対する術後補助療法の望ましいレジメンと考えている。

癌肉腫については、術後補助療法としての骨盤照射により手術単独の場合と比べて局所再発率の低下がもたらされることを示唆するデータが得られている³⁴⁷⁻³⁵²。一部の症例データでは、この局所制御率の改善が生存率の改善と相関していたが、リンパ節郭清術の方がより大きく有益性に寄与することを示したデータもあった³⁵¹⁻³⁵⁴。子宮癌肉腫患者を対象とした第 III 相ランダム化試験 (GOG 150) では、全腹部照射を

受けた患者との比較で、シスプラチン+イホスファミド投与を受けた患者で死亡率の低下傾向が示されたが ($P=0.085$)、この検出力不足の試験では統計学的有意差は認められなかった^{334,339}。女性の早期 MMT 患者を対象とした最近のコホート研究では、放射線療法または経過観察と比較して、術後化学療法によって PFS が改善されることが示されている³¹⁰。

子宮肉腫

概要

2017 年の子宮肉腫の推定症例数は 4,910 例と予想されている³⁵⁵。子宮肉腫とは、ESS、UUS および uLMS を含む悪性間葉系腫瘍である (NCCN 子宮肉腫ガイドラインの「子宮肉腫の分類」を参照)。2012 年に実施された 1970~2011 年のデータの系統的レビューによれば、最も頻度の高い亜型は uLMS (63%) であり、さらに ESS (21%)、UUS などの比較的少ない亜型が続いた³⁵⁶。子宮に生じうるさらにまれな組織型の悪性間葉系腫瘍としては、腺肉腫、横紋筋肉腫 (RMS)、PEComa などがある³⁵⁷。癌肉腫は以前、2000 年代半ばまで肉腫の治療アルゴリズムで扱われてきたが、現在では高悪性度の上皮性腫瘍 (癌腫) とみなされ、そのように治療されている³⁰⁶。悪性間葉系腫瘍の患者に対して、リンチ症候群のスクリーニングは通常実施されない。

ESS は増殖期の子宮内膜間質に類似した細胞で構成される^{357,358}。ESS には様々な形態学および遺伝学的特徴が不均一に混在してみられる。この種の腫瘍のかなりの割合 (最大で半数) が JAZF1-SUZ12 (以前の JAZF1-JJAZ1) 融合遺伝子を有しており、受診時は比較的悪性度かつ比較的早期の腫瘍として認められる³⁵⁹⁻³⁶²。より最近では、YWHAE-FAM22A/B (YWHAE-NUTM2A/B と呼ばれる) という特有の遺伝子再構成を有する、より高悪性度で進行性の強い ESS の組織型が同定されている^{363,364}。これらの知見は、腫瘍の病理組織学的性質および臨床的挙動

と患者の転帰に基づいて ESS を低悪性度と高悪性度の別個の病態に細分化することへの裏付けとなった。新たな情報に照らし、WHO は *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs* の更新版（第 4 版）を発表した。この更新された 2014 年版では、低悪性度 ESS と高悪性度 ESS が別個の組織病理学的単位として認識されている³⁶⁵。

最近の技術進歩により、これらの腫瘍の分子遺伝学的特徴に関する理解が深まり、子宮肉腫の一部の組織型を特徴づける遺伝子シグネチャーが同定されている。現時点では、間葉系腫瘍は主に病理組織学的基準を用いて診断されており、分子遺伝学的検査の結果はルーチンの病理学的評価には用いられていない。しかしながら、分子遺伝学的分析（例えば、特徴的な転座の同定）は難しい症例の分類に役立つ可能性があり、また将来の治療標的を明らかにする可能性もある。

病期診断および治療

子宮肉腫が疑われる患者の評価では、生検が有用となりうるが、その感度は子宮内膜癌が対象の場合よりも低い。ESS および uLMS の診断は子宮摘出後になされる場合が多い。子宮内膜癌を対象とした FIGO/AJCC による過去の病期分類は、ESS および uLMS の病期診断には適しておらず、古い AJCC 分類ではより進行した病期と診断されることが多かった³⁶⁶。FIGO/AJCC による ESS および uLMS を対象とした新しい病期分類体系が 2009 年に有効となり、子宮肉腫と子宮内膜癌の相違点が反映されている^{55,367}。

専門医の病理学的評価による悪性間葉系腫瘍の組織型の確認が極めて重要である。さらに、初回評価には CT または MRI/CT による胸部/腹部/骨盤の画像検査を含めるべきである。まず肉腫が子宮に限局しているか子宮外病変があるかを判定することが重要である。子宮または付属器が切除されていないか切除が不完全な症例（すなわち子宮腔上部

切断術、筋腫核出術、腫瘍の断片化の可能性あり、腹腔内での再切除去）では、局所病変の進展範囲または残存病変を評価するために骨盤 MRI を用いることができる。また、はっきりしない所見を明確化するために全身 PET/CT を用いてもよい。手術可能な子宮肉腫症例では、子宮摘出術+BSO（または子宮摘出術単独）が第一選択の初回治療となる（NCCN 子宮肉腫ガイドラインの「初回治療」を参照）³⁶⁸。

当委員会は、卵巣の管理方針に関する判断の指針として ER/PR 検査を施行することを推奨する（特に閉経前の若年患者の場合）。一般に、悪性度の低い ESS と ER/PR の発現が陽性の腫瘍には BSO が好まれるが、生殖可能年齢の患者では卵巣の管理方針を個別化してもよい。

至適な治療成績を得るため、子宮肉腫は一塊で切除すべきであり、腹腔内での細切除は禁忌である¹⁴²⁻¹⁴⁵。子宮摘出後に子宮肉腫が偶然診断された場合と標本に断片化がある場合は、画像検査が推奨され、再検索を考慮することができる。内分泌機能の維持を希望する早期 uLMS の選択された患者では、卵巣を温存してもよい³⁶⁹。更なる外科的切除については、臨床状況と術中所見に基づき個別化して判断するべきである。リンパ節郭清術については議論がある^{2,357,369-372}。高悪性度の子宮肉腫は肺への血行性転移を起こしやすい傾向があり、リンパ節転移はまれである。

手術不能の肉腫症例に対する選択肢としては、骨盤に対する外照射療法と小線源治療の併用（または骨盤に対する外照射療法単独）および/または全身療法などがある。

低悪性度子宮内膜間質肉腫

I 期 ESS に対する初回手術（TH/BSO）後に癌所見が認められない場合は、経過観察を考慮することができる（NCCN 子宮肉腫ガイドラインの

「追加治療」を参照)^{370,371}。I期のESSに対して推奨される術後補助療法の選択肢としては、経過観察（特に閉経の場合またはBSO施行歴がある場合）とエストロゲン遮断療法（カテゴリー2B）がある。II～IV期のESSには、術後エストロゲン遮断療法が推奨される。II～IVA期では補助外照射療法（カテゴリー2B）を追加してもよい。IVB期症例ではエストロゲン遮断療法に緩和的放射線療法を追加してもよい^{357,373,374}。典型的なホルモン療法としては、アロマターゼ阻害薬（望ましい）、megestrol acetate、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルなどがある。ゴナドトロピン放出ホルモン [GnRH] アナログ（カテゴリー2B）も選択肢の1つである^{357,369,375}。タモキシフェンはESSまたはER/PR陽性uLMSと診断された女性には禁忌であるため、2014年に、ESSに対するタモキシフェンは本NCCNガイドラインから削除された^{369,374-376}。再発または切除不能ESSにもエストロゲン遮断療法が推奨される（NCCN子宮肉腫ガイドラインの「再発例の治療」を参照）³⁷⁵。

ESS症例のデータから、特異的治療なしでの長期無病生存の可能性が示唆されており、補助放射線療法の施行については疑問視されている³⁷⁷。ESSに対する補助放射線療法については、局所再発率の低減効果こそ実証されているものの、延命効果は限られている^{378,379}。放射線曝露に対する懸念から、ESSの初回治療を受けた無症状の若年患者に対する頻回の画像検査によるルーチンのサーベイランスは、もはや推奨されない³⁸⁰。

低悪性度ESSにはホルモン療法が推奨されるが、研究では高悪性度ESSに対する至適な治療アプローチがまだ明らかにされていない。しかしながら、この種の腫瘍は比較的進行性が高いことから（例えば、YWHAE FAM22再構成を有するもの）、当NCCN委員会は、高悪性度ESSをuLMSおよびUUSのためのアルゴリズムに従って治療することを推奨する。

高悪性度子宮内膜間質肉腫、平滑筋肉腫および未分化子宮肉腫
転移のない症例における補助放射線療法の役割については議論がある。現時点で得られているデータは、1つの第III相ランダム化試験³⁴⁷を除いて、すべて後ろ向き研究によるものである。補助放射線療法に関するこれらの後ろ向き研究では、その大半で骨盤内制御率の改善が示唆されたが、最初の再発と最終的な再発の多くが骨盤外転移によるものであったことから、OS率については一貫した改善も一定の改善も示唆されなかった³⁸¹⁻³⁸⁴。多くの症例集積研究では、補助放射線療法を受けた患者はより高リスクの危険因子（例えば、大きな腫瘍、深い筋層浸潤）を有していたことから、この放射線療法に関するデータには否定的なバイアスがかかっていると考えられる。しかしながら、I期およびII期の子宮肉腫患者を対象とした第III相ランダム化試験では、術後骨盤照射では経過観察と比べてuLMS患者のOS率は改善されなかったと報告された³⁴⁷。したがって、uLMSおよび高悪性度（未分化）子宮肉腫のI期症例では、ルーチンの術後放射線療法は推奨されない³⁷³。より進行した患者にこの治療を施行する場合は、外科病理所見の慎重な検討に基づいて個別化を行う必要がある。

補助全身療法についても、その役割は明確には確立されていないが、全身再発のリスクの高さから施行されてきた。I期のuLMSおよび高悪性度（未分化）子宮肉腫に対する術後補助療法に伴う不確実性を考えれば、完全切除後の選択肢としては、1)経過観察、2)全身療法（カテゴリー2B）、3)ER陽性の場合のエストロゲン遮断療法などがある。完全切除を受けたII期およびIII期のuLMSおよび高悪性度（未分化）子宮肉腫患者ではリスクが高いことから、当委員会は術後補助全身療法および/または外照射療法を考慮することが適切であると考え（NCCN子宮肉腫ガイドラインの「追加治療」を参照）³⁸⁵。不完全切除例と転

移例では、基本的に全身療法と緩和的外照射療法の併用（または全身療法単独）が推奨される。

進行中の第 III 相ランダム化試験（GOG 277）では、高悪性度の I 期および II 期 uLMS 患者における術後補助化学療法（すなわちゲムシタビン+ドセタキセルとその後のドキシソルビシン）の役割が、経過観察を対照として評価されている³⁸⁶。

高悪性度子宮肉腫の治療に全身療法を用いる場合の望ましい治療法としては、ドキシソルビシン単剤やゲムシタビン+ドセタキセル³⁸⁶⁻³⁹¹またはドキシソルビシン+olaratumab³⁹² 併用療法がある（NCCN 子宮肉腫ガイドラインの「全身療法」を参照）^{357,358,393}。ドキシソルビシンは uLMS に対して単剤で有効であり、多剤併用レジメンと比べて毒性が低い^{357,393}。

FDA は 2016 年に、あるランダム化第 II 相試験のデータに基づき、放射線療法または手術による根治的治療が適用できず、アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンが適切となる組織型の軟部肉腫を対象として、olaratumab とドキシソルビシンの併用を迅速承認した³⁹⁴。この第 II 相試験（n=133）では、olaratumab+ドキシソルビシンおよびドキシソルビシン単剤の OS 中央値はそれぞれ 26.5 カ月と 14.7 カ月であった（HR=0.46；0.30~0.71；P=0.0003）³⁹²。Olaratumab+ドキシソルビシンおよびドキシソルビシン単剤の PFS 中央値はそれぞれ 6.6 カ月と 4.1 カ月であった。当委員会は、生存期間について実証された優位性に基づき、2017 年に子宮肉腫に対する望ましいレジメンとしてドキシソルビシン+olaratumab をガイドラインに追加した。

その他に推奨される併用レジメンとしては、ドキシソルビシン+イホスファミド、ドキシソルビシン+ダカルバジン、ゲムシタビン+ダカルバジン、ゲムシタビン+ビノレルビンなどがある^{344,388,395-397}。進行例や転移例では他の単剤療法（特に指定のない限りカテゴリー2A）も選択肢となる可

能性があり、具体的にはダカルバジン、ゲムシタビン、エピルビシン、イホスファミド、リポソーム化ドキシソルビシン、パゾパニブ、テモゾロミド、trabectedin（アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンによる治療歴がある uLMS 患者が対象）、eribulin（カテゴリー2B）、ビノレルビン（カテゴリー2B）、ドセタキセル（カテゴリー3）などが用いられる^{357,358,387,395,396,398-414}。ER/PR 陽性の uLMS にはアロマターゼ阻害薬を考慮することができる⁴¹⁵。ダカルバジンは、いくつかの第 II 相試験で標準治療群に採用されていることから、2014 年に推奨度がカテゴリー2A（カテゴリー2B から）に格上げされた³⁹⁵。2016 年には、trabectedin と eribulin が本ガイドラインに採用された。

データから、標準的な化学療法の選択肢がなくなった症例で trabectedin が有用となりうることを示されている⁴¹⁶⁻⁴¹⁹。第 III 相試験の予備的データによると、アントラサイクリン系薬剤をベースとする治療後に病勢進行となった転移性脂肪肉腫または平滑筋肉腫において、ダカルバジンとの比較で 2.7 カ月の PFS 延長効果が明らかとなった⁴²⁰。uLMS 患者を追跡したサブグループ解析（n=232）では、PFS が trabectedin で 4.0 カ月、ダカルバジンで 1.5 カ月であったことが判明した（HR=0.57；95%CI、0.41~0.81；P=0.0012）⁴²¹。しかしながら、OS については両群間に有意差は認められなかった（trabectedin で 13.4 カ月 vs ダカルバジンで 12.9 カ月；HR=0.89；95%CI、0.65~1.24；P=0.51）。2015 年 10 月の FDA による承認を受けて、trabectedin 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または転移性 uLMS 患者に対する選択肢として、本ガイドラインに追加された。

Eribulin は、平滑筋肉腫または脂肪細胞肉腫の進行患者 452 例を対象として eribulin とダカルバジンの生存期間延長効果を比較した第 III 相試験の結果に基づいて採用された⁴²²。OS 中央値は eribulin で 13.5 カ月、ダカルバジンで 11.5 カ月であった（HR=0.77；95%CI、0.62~0.95、P=0.017）。当委員会が成熟した試験データをレビューした結果、eribulin はカテゴリー2B に指定された。

治療後サーベイランス

子宮肉腫に対して推奨される治療後サーベイランスのプロトコルについては、診療アルゴリズムを参照のこと（NCCN 子宮肉腫ガイドラインの「サーベイランス」を参照）。病歴聴取と身体診察を最初の 2~3 年間は 3~4 カ月毎、その後は 6~12 カ月毎に行うことが推奨される。画像検査によるサーベイランスには、最初の 3 年間は 3~6 カ月毎、その後 2 年間は 6~12 カ月毎の胸部/腹部/骨盤 CT を含めるべきである。その後は最長 5 年間にわたり、組織型、悪性度、初診時の病期に応じて年 1~2 回の画像検査を考慮することができる。腹部/骨盤 MRI と胸部 CT の組合せも可能であり、さらに所見を明確化するために必要な場合や臨床的に転移が懸念される場合には PET/CT やその他の画像検査を併用してもよい。

再発の症状について患者の教育を行うべきである。出血（性器出血、血尿、血便）、食欲減退、体重減少、疼痛（骨盤痛、腹痛、股関節痛、背部痛）、咳嗽、息切れ、腫脹（腹部または下肢）などがみられた患者は、速やかに受診すべきであり、次の予定受診時まで待つべきではない。臨床的に適応があれば、再発の検出に画像検査が有用となる場合がある。健康な生活習慣、肥満、運動、禁煙、栄養、ならびに治療による長期および晩期の潜在的影響について患者の教育を行うべきである（NCCN Guidelines for Survivorship、NCCN Guidelines for Smoking Cessation、<http://www.cancer.org/treatment/survivorshipduringandaftertreatment/index>を参照）²³⁹⁻²⁴¹。当委員会は性的健康、腔拡張器の使用および腔潤滑剤または保湿剤に関する患者教育も推奨する。

再発例および転移例の治療

uLMS は再発率が高い（50~70%）²。本ガイドラインでは、腫瘍の切除可能性と放射線療法による治療歴に基づいて推奨を提示している

（NCCN 子宮肉腫ガイドラインの「再発例の治療」を参照）。治療に関する推奨は再発の部位および性質によって異なる。

画像検査で遠隔転移陰性と判定された腔/骨盤再発は、局所再発に分類される。手術および放射線療法による治療方針が示されている。放射線療法による治療歴のない局所再発例に対する外科的な治療方針には、術中照射（術中照射についてはカテゴリ-3）の選択肢が含まれる。術前外照射療法および/または全身療法も考慮すべき選択肢である。術前放射線療法を受けなかった患者における手術後の残存病変に対しては、外照射療法と小線源治療の併用（または外照射療法単独）および/または全身療法を考慮することができる。放射線療法による治療歴がない局所再発例では、初回治療に用いられる放射線療法も代替の選択肢となる。外照射療法は小線源治療および全身療法の選択肢とともに施行すべきである。手術による治療方針と放射線療法の治療方針のどちらについても、最初の治療後に更なる全身補助療法を考慮すべきである。

放射線療法による治療歴がある局所再発例は、1) 手術に加えて術中照射および/または全身療法（術中照射についてカテゴリ-3）を選択する併用療法、2) 全身療法、3) 選択的再照射と外照射療法の併用および/または小線源治療による治療が可能である。ESS 患者を対象とした最近の後ろ向き解析では、腫瘍減量術で再発例の OS が改善されたことが示唆されている⁴²³。

転移例に対しては全身療法と緩和的外照射療法の併用（または全身療法単独）または緩和療法が推奨される³⁹³。孤立性転移を来した患者では外科的切除または他のアブレーション療法（ラジオ波焼灼術、体幹部定位放射線治療など）が適切となる場合もある。再発までの期間が長い uLMS 患者では、転移巣切除後の生存期間が良好である可能性がある⁴²⁴。術後外照射療法および/または全身療法を考慮することもできる。切除不能の孤立性転移を来した患者には、全身療法および/または局所療法（腫瘍を標的とした外照射療法または局所アブレーション療法）が妥当な選

択肢となる（NCCN 子宮肉腫ガイドラインの「再発例の治療」を参照）^{410,425-427}。低悪性度 ESS の再発例には、エストロゲン遮断療法が第一選択の全身療法となる。

薬物反応

事実上すべての薬物に、投与中または投与後に過敏反応を引き起こす可能性がある⁴²⁸。婦人科腫瘍の治療において有害反応を引き起こすことが多い薬剤としては、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、リポソーム化ドキシソルビシン、パクリタキセルなどが挙げられる。これらの薬物による有害反応の大半は、軽度の注入反応（すなわち皮膚反応、心血管反応、呼吸または咽喉絞扼感など）であるが、より重度のアレルギー反応（すなわち生命を脅かすアナフィラキシー）が発生する場合もある⁴²⁹⁻⁴³¹。さらに、軽度のアレルギー反応や重度の注入反応が発現する場合もある。注入反応はパクリタキセルで起こりやすく⁴³²、アレルギー反応（すなわち真の薬物アレルギー）はプラチナ製剤（カルボプラチン、シスプラチン）で起こりやすい^{432,433}。

薬物反応の管理方法については、NCCN 卵巣癌ガイドラインで考察している⁴³²。過去に生命を脅かす重度の反応を経験した症例では、アレルギー専門医や薬物反応の管理に精通した医師の監督を受けない限り、その反応に関係した薬剤を再投与しないことが重要である。以前に軽度のアレルギー反応を起こしたことがある症例で、同じ薬剤を再投与することが適切と判断された場合には、たとえ症状が消失しているとしても、脱感作レジメンを用いるべきである。様々な脱感作レジメンが公表されており、これらに従うべきである⁴³⁴⁻⁴³⁶。過去に薬物反応を起こしたことがある症例では、毎回の注入時に脱感作を行わなければならない。脱感作はほぼ全例で可能である（約 90%）⁴²⁸。最大限の安全性を確保するため、脱感作は集中治療室で行うべきである⁴²⁸。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>.
2. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853898>.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
4. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, et al. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078749>.
5. Kitchener HC, Trimble EL. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:134-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19258955>.
6. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:583891. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23864861>.
7. Obermair A, Youlden DR, Young JP, et al. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2010;127:2678-2684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533284>.
8. Katz VL. Diagnostic procedures. Imaging, endometrial sampling, endoscopy: indications and contraindications, complications. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, eds. *Comprehensive Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2007:chap 11.
9. Resnick KE, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:128-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375789>.
10. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2011;29:2247-2252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537049>.
11. Win AK, Lindor NM, Winship I, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:274-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385444>.
12. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007;107:159-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950381>.
13. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009;16:14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19078925>.
14. Bonnet D, Selves J, Toulas C, et al. Simplified identification of Lynch syndrome: a prospective, multicenter study. *Dig Liver Dis* 2012;44:515-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480969>.
15. Walsh CS, Blum A, Walts A, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010;116:516-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034658>.
16. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, et al. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years

optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. *J Clin Oncol* 2014;32:90-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323032>.

17. Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, et al. Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing. *Cancer* 2014;120:3932-3939. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081409>.

18. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, et al. Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015;33:4301-4308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552419>.

19. Watkins JC, Yang EJ, Muto MG, et al. Universal Screening for Mismatch-Repair Deficiency in Endometrial Cancers to Identify Patients With Lynch Syndrome and Lynch-like Syndrome. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:115-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27556954>.

20. Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1501-1509. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25229768>.

21. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2012: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261986>.

22. Crispens MA. Endometrial and ovarian cancer in lynch syndrome. *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:97-102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730224>.

23. Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, et al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1555-1562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865035>.

24. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009;27:4793-4797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720893>.

25. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>.

26. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:218 e211-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226630>.

27. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, et al. Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:832-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263082>.

28. Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:363 e361-363 e310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361787>.

29. Doll KM, Tseng J, Denslow SA, et al. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol* 2014;132:44-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183734>.

30. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol* 2006;59:801-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873562>.
31. McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol* 2009;16:1-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098463>.
32. Leitaó MM, Jr., Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113:105-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167049>.
33. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3348309>.
34. Lee JH, Dubinsky T, Andreotti RF, et al. ACR appropriateness Criteria(R) pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer of the uterus. *Ultrasound Q* 2011;27:139-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606818>.
35. Ortashi O, Jain S, Emmanuel O, et al. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:232-235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17537566>.
36. Crivellaro C, Signorelli M, Guerra L, et al. Tailoring systematic lymphadenectomy in high-risk clinical early stage endometrial cancer: the role of 18F-FDG PET/CT. *Gynecol Oncol* 2013;130:306-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707673>.
37. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, et al. Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone? *Ann Nucl Med* 2011;25:511-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670955>.
38. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013;128:300-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200916>.
39. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, et al. High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Nucl Med* 2016;57:879-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823564>.
40. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HW. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1097-1102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465243>.
41. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, et al. Tumor markers CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73:661-668. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2648225>.
42. Patsner B, Orr JW, Jr., Mann WJ, Jr. Use of serum CA 125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:427-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2309825>.
43. Rose PG, Sommers RM, Reale FR, et al. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:12-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8008305>.
44. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, et al. CA 125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer*

1998;82:1720-1725. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576294>.

45. Leslie KK, Thiel KW, Goodheart MJ, et al. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:255-268. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640714>.

46. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, et al. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2013;63:88-105. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378235>.

47. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-832. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6728365>.

48. Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, Capen CV. Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66:413-416. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4022500>.

49. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-2041. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3652025>.

50. Benedet JL, Bender H, Jones H, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209-262. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041682>.

51. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehoul J, et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet* 2012;379:1352-1360. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22444602>.

52. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367689>.

53. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345353>.

54. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:110-111. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285672>.

55. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.

56. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol* 2009;115:18-25. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632708>.

57. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82:470-473. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520142>.

58. Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;38:46-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2354826>.

59. Daniel AG, Peters WA, 3rd. Accuracy of office and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:612-614. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3353053>.

60. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic

oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:291-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708226>.

61. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:441-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747331>.

62. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821843>.

63. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:689-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126261>.

64. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188410>.

65. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070889>.

66. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033573>.

67. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055605>.

68. Seamon LG, Fowler JM, Cohn DE. Lymphadenectomy for endometrial cancer: the controversy. *Gynecol Oncol* 2010;117:6-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110120>.

69. Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116:293-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897230>.

70. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Lymphadenectomy in endometrial cancer. *Lancet* 2009;373:1170; author reply 1170-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345823>.

71. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Re: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:897-898; author reply 898-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509367>.

72. Milam MR, Java J, Walker JL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:286-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270280>.

73. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:814649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312525>.

74. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304622>.

75. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65:82-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209518>.

76. Frederick PJ, Straughn JM, Jr. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. *Cancer Control* 2009;16:23-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19078926>.
77. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366409>.
78. Ballester M, Koskas M, Coutant C, et al. Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? *BMC Cancer* 2010;10:465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804553>.
79. How J, Lau S, Press J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2012;127:332-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910695>.
80. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122:251-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570109>.
81. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405-415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28566221>.
82. Vidal F, Laguevaque P, Motton S, et al. Evaluation of the sentinel lymph node algorithm with blue dye labeling for early-stage endometrial cancer in a multicentric setting. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1237-1243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839245>.
83. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: A valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099838>.
84. Group SGOPECW, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014;134:385-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24905773>.
85. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528918>.
86. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009;113:163-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232699>.
87. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469-476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489874>.
88. Press JZ, Gotlieb WH. Controversies in the treatment of early stage endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:578490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22685466>.
89. Touhami O, Trinh XB, Gregoire J, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:41-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891803>.
90. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging

(FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159465>.

91. Paley PJ, Veljovich DS, Press JZ, et al. A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:117 e111-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26743505>.

92. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134:281-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882555>.

93. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3749-3756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160526>.

94. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871836>.

95. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015;138:478-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26047592>.

96. Sinno AK, Peijnenburg E, Fader AN, et al. Reducing overtreatment: A comparison of lymph node assessment strategies for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;143:281-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568279>.

97. Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, et al. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer.

Gynecol Oncol 2015;136:60-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449312>.

98. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann Surg Oncol* 2016;23:196-202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994210>.

99. Holloway RW, Gupta S, Stavitzki NM, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol* 2016;141:206-210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905211>.

100. Darai E, Dubernard G, Bats AS, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015;136:54-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450151>.

101. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:964-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23694985>.

102. Raimond E, Ballester M, Hudry D, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014;133:506-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24642092>.

103. Frimer M, Khoury-Collado F, Murray MP, et al. Micrometastasis of endometrial cancer to sentinel lymph nodes: is it an artifact of uterine manipulation? *Gynecol Oncol* 2010;119:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888626>.

104. Touboul C, Bentivegna E, Uzan C, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review. *Curr Oncol Rep* 2013;15:559-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190831>.

105. Amezcuca CA, MacDonald HR, Lum CA, et al. Endometrial cancer patients have a significant risk of harboring isolated tumor cells in histologically negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1336-1341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803526>.
106. Todo Y, Kato H, Okamoto K, et al. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in FIGO stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925293>.
107. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014;32:3483-3489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888818>.
108. St Clair CM, Eriksson AG, Ducie JA, et al. Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1653-1659. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714954>.
109. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017;146:240-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577885>.
110. Scalici J, Laughlin BB, Finan MA, et al. The trend towards minimally invasive surgery (MIS) for endometrial cancer: an ACS-NSQIP evaluation of surgical outcomes. *Gynecol Oncol* 2015;136:512-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462206>.
111. Janda M, Gebiski V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:1224-1233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350928>.
112. Fader AN, Weise RM, Sinno AK, et al. Utilization of Minimally Invasive Surgery in Endometrial Cancer Care: A Quality and Cost Disparity. *Obstet Gynecol* 2016;127:91-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646127>.
113. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD006655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972096>.
114. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:5337-5342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805678>.
115. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331-5336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805679>.
116. Mannschreck D, Matsuno RK, Moriarty JP, et al. Disparities in Surgical Care Among Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2016;128:526-534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500330>.
117. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291074>.
118. King LP, Miller DS. Recent progress: gynecologic oncology group trials in uterine corpus tumors. *Rev Recent Clin Trials* 2009;4:70-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463102>.

119. Vergote I, Amant F, Neven P. Is it safe to treat endometrial carcinoma endoscopically? J Clin Oncol 2009;27:5305-5307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805666>.
120. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. Lancet Oncol 2010;11:763-771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638901>.
121. He H, Zeng D, Ou H, et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. J Minim Invasive Gynecol 2013;20:413-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23506718>.
122. Wang HL, Ren YF, Yang J, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14:2515-2519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725166>.
123. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. ISRN Obstet Gynecol 2013;2013:312982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997959>.
124. Krill LS, Bristow RE. Robotic surgery: gynecologic oncology. Cancer J 2013;19:167-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528726>.
125. ElSahwi KS, Hooper C, De Leon MC, et al. Comparison between 155 cases of robotic vs. 150 cases of open surgical staging for endometrial cancer. Gynecol Oncol 2012;124:260-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036203>.
126. Chan JK, Gardner AB, Taylor K, et al. Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients - a comparative analysis of total charges and complication rates. Gynecol Oncol 2015;139:300-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363212>.
127. Coronado PJ, Herraiz MA, Magrina JF, et al. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;165:289-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819573>.
128. Seamon LG, Cohn DE, Henretta MS, et al. Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: Robotics or laparoscopy? Gynecol Oncol 2009;113:36-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168206>.
129. Bell MC, Torgerson J, Seshadri-Kreaden U, et al. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. Gynecol Oncol 2008;111:407-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829091>.
130. Cardenas-Goicoechea J, Adams S, Bhat SB, Randall TC. Surgical outcomes of robotic-assisted surgical staging for endometrial cancer are equivalent to traditional laparoscopic staging at a minimally invasive surgical center. Gynecol Oncol 2010;117:224-228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144471>.
131. Brudie LA, Backes FJ, Ahmad S, et al. Analysis of disease recurrence and survival for women with uterine malignancies undergoing robotic surgery. Gynecol Oncol 2013;128:309-315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153590>.
132. Backes FJ, Brudie LA, Farrell MR, et al. Short- and long-term morbidity and outcomes after robotic surgery for comprehensive endometrial cancer staging. Gynecol Oncol 2012;125:546-551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387522>.
133. Fleming ND, Ramirez PT. Robotic surgery in gynecologic oncology. Curr Opin Oncol 2012;24:547-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581356>.

134. Siesto G, Ornaghi S, Ieda N, Vitobello D. Robotic surgical staging for endometrial and cervical cancers in medically ill patients. *Gynecol Oncol* 2013;129:593-597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454499>.
135. van Dam P, Hauspy J, Verkinderen L, et al. Are costs of robot-assisted surgery warranted for gynecological procedures? *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:973830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21941556>.
136. Weinberg L, Rao S, Escobar PF. Robotic surgery in gynecology: an updated systematic review. *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:852061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190948>.
137. Ramirez PT, Adams S, Boggess JF, et al. Robotic-assisted surgery in gynecologic oncology: a Society of Gynecologic Oncology consensus statement. Developed by the Society of Gynecologic Oncology's Clinical Practice Robotics Task Force. *Gynecol Oncol* 2012;124:180-184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079679>.
138. AAGL. Guidelines for privileging for robotic-assisted gynecologic laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:157-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509290>.
139. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Statement on Robotic Surgery by ACOG President James T. Breeden. 2013. Available at: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2013/Statement-on-Robotic-Surgery>. Accessed
140. Sinno AK, Fader AN. Robotic-assisted surgery in gynecologic oncology. *Fertil Steril* 2014;102:922-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25274485>.
141. Gala RB, Margulies R, Steinberg A, et al. Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:353-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295923>.
142. SGO Position Statement: Morcellation. Society of Gynecologic Oncology; 2013. Available at: <https://www.sgo.org/newsroom/position-statements-2/morcellation/>. Accessed September 30, 2014.
143. Power Morcellation and Occult Malignancy in Gynecologic Surgery. The American College of Obstetrics and Gynecologists; 2014. Available at: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Power-Morcellation-and-Occult-Malignancy-in-Gynecologic-Surgery>. Accessed September 30, 2014.
144. U.S. Department of Health and Human Services. FDA discourages use of laparoscopic power morcellation for removal of uterus or uterine fibroids Food and Drug Administration; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm393689.htm>. Accessed September 30, 2014.
145. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;137:167-172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462199>.
146. Wright JD, Buck AM, Shah M, et al. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1214-1219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171707>.
147. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, et al. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril* 2012;98:1229-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959452>.
148. Lee TS, Lee JY, Kim JW, et al. Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;131:289-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994534>.

149. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031434>.
150. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:167-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157628>.
151. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125:477-482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245711>.
152. Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196499>.
153. Gracia CR, Jeruss JS. Lives in the balance: women with cancer and the right to fertility care. *J Clin Oncol* 2013;31:668-669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341520>.
154. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007;25:2798-2803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602085>.
155. Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, et al. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 2013;121:1172-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812449>.
156. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160-1175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090535>.
157. Mehaseb MK, Latimer JA. Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:676032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518164>.
158. Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1068-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820370>.
159. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013;49:868-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072814>.
160. Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013;121:136-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262938>.
161. Boente MP, Yordan EL, Jr., McIntosh DG, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993;51:316-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112639>.
162. Sartori E, Gadducci A, Landoni F, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:430-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11906545>.
163. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Old and new perspectives in the pharmacological treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: Hormonal therapy, chemotherapy and molecularly targeted

therapies. Crit Rev Oncol Hematol 2006;58:242-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16436330>.

164. Mountzios G, Pectasides D, Bournakis E, et al. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2011;79:278-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20833559>.

165. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004;92:10-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751131>.

166. Altman AD, Thompson J, Nelson G, et al. Use of aromatase inhibitors as first- and second-line medical therapy in patients with endometrial adenocarcinoma: a retrospective study. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:664-672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742486>.

167. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. Curr Med Res Opin 2009;25:1105-1109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19301987>.

168. Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2000;78:212-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926805>.

169. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007;17:964-978. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442022>.

170. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT, et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and

II endometrioid carcinoma with endometrium. Gynecol Oncol 1996;61:189-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8626131>.

171. Coon D, Beriwal S, Heron DE, et al. High-dose-rate Rotte "Y" applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:779-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258388>.

172. Niazi TM, Souhami L, Portelance L, et al. Long-term results of high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1108-1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099598>.

173. van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, et al. Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. Eur J Cancer 2016;65:172-181. Available at:

174. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2010;118:14-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434198>.

175. Landrum LM, Moore KN, Myers TK, et al. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. Gynecol Oncol 2009;112:337-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041126>.

176. Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. Gynecol Oncol 2004;93:653-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196860>.

177. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.
178. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330675>.
179. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112:543-552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19108877>.
180. Secord AA, Havrilesky LJ, O'Malley DM, et al. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:442-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560193>.
181. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:530-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680597>.
182. Group SGOPECW, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014;134:393-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24929052>.
183. Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011;13:472-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21845420>.
184. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:137-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766678>.
185. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, et al. Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 2015;33:2908-2913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150442>.
186. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1989916>.
187. Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112:511-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144394>.
188. Gretz HFr, Economos K, Husain A, et al. The practice of surgical staging and its impact on adjuvant treatment recommendations in patients with stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;61:409-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641624>.
189. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005;105:487-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738013>.
190. Elshaikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid

carcinoma: a multi-institution study. *Gynecol Oncol* 2015;136:235-239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511158>.

191. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355:1404-1411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791524>.

192. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6999399>.

193. Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070891>.

194. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984936>.

195. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234-1241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051771>.

196. Scholten AN, van Putten WLJ, Beerman H, et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:834-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15927414>.

197. Hockel M, Dornhofer N. Treatment of early endometrial carcinoma: is less more? *Lancet* 2009;373:97-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070890>.

198. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e631-638. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640520>.

199. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850910>.

200. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816-823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206777>.

201. Small W, Jr., Beriwal S, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 2012;11:58-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265439>.

202. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3951-3956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019546>.

203. Nout RA, Putter H, Jurgensliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer* 2012;48:1638-1648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176868>.

204. Roper B, Astner ST, Heydemann-Obradovic A, et al. Ten-year data on 138 patients with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: no need for external-beam radiotherapy in low and intermediate risk patients. *Gynecol Oncol* 2007;107:541-548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884152>.
205. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3547-3556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546404>.
206. McCloskey SA, Tchabo NE, Malhotra HK, et al. Adjuvant vaginal brachytherapy alone for high risk localized endometrial cancer as defined by the three major randomized trials of adjuvant pelvic radiation. *Gynecol Oncol* 2010;116:404-407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944453>.
207. Dunn EF, Geye H, Platta CS, et al. Predictive factors of recurrence following adjuvant vaginal cuff brachytherapy alone for stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:494-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657301>.
208. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. A Phase 3 Trial of Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy in Patients with High-Risk, Early-Stage Endometrial Cancer: A Gynecology Oncology Group Study [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017. Available at: https://www.astro.org/uploadedFiles/MAIN_SITE/Meetings_and_Education/ASTRO_Meetings/2017/Annual_Meeting/Content_Pieces/Late-breakingAbstracts.pdf.
209. Chino JP, Jones E, Berchuck A, et al. The Influence of Radiation Modality and Lymph Node Dissection on Survival in Early-stage Endometrial Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640502>.
210. Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, et al. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA* 2006;295:389-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434629>.
211. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114:1313-1320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17803718>.
212. Kong A, Johnson N, Cornes P, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443533>.
213. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1625-1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962693>.
214. Eifel PJ. The role of adjuvant radiation therapy for stage I endometrial cancer: does meta-analysis reveal the answer? *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1615-1616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104209>.
215. Park HJ, Nam EJ, Kim S, et al. The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:39-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810000>.
216. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422-2431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619634>.
217. Johnson N, Bryant A, Miles T, et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*

2011:CD003175. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975736>.

218. Mustea A, Koensgen D, Belau A, et al. Adjuvant sequential chemoradiation therapy in high-risk endometrial cancer: results of a prospective, multicenter phase-II study of the NOGGO (North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology). *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:975-983. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995698>.

219. Jutzi L, Hoskins P, Lim P, et al. The importance of adjuvant chemotherapy and pelvic radiotherapy in high-risk early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013;131:581-585. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055614>.

220. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1114-1126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27397040>.

221. Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:463-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467080>.

222. Koh WJ, Tran AB, Douglas JG, Stelzer KJ. Radiation therapy in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:417-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11476563>.

223. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:65-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085460>.

224. Greven KM, Lanciano RM, Corn B, et al. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer* 1993;71:3697-3702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8490920>.

225. Gibbons S, Martinez A, Schray M, et al. Adjuvant whole abdominopelvic irradiation for high risk endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1019-1025. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1917597>.

226. Greer BE, Hamberger AD. Treatment of intraperitoneal metastatic adenocarcinoma of the endometrium by the whole-abdomen moving-strip technique and pelvic boost irradiation. *Gynecol Oncol* 1983;16:365-373. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6654180>.

227. Abaid LN, Rettenmaier MA, Brown JV, 3rd, et al. Sequential chemotherapy and radiotherapy as sandwich therapy for the treatment of high risk endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:22-27. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355463>.

228. Geller MA, Ivy JJ, Ghebre R, et al. A phase II trial of carboplatin and docetaxel followed by radiotherapy given in a "Sandwich" method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:112-117. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239048>.

229. Brown AP, Gaffney DK, Dodson MK, et al. Survival analysis of endometrial cancer patients with positive lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:861-868. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598890>.

230. Lum MM, Belnap TW, Frandsen J, et al. Survival Analysis of Cancer Patients With FIGO Stage IIIA Endometrial Cancer. *Am J Clin Oncol* 2015;38:283-288. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774072>.

231. Ren Y, Huang X, Shan B, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation followed by chemotherapy for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:58-63. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26607778>.

232. Le T, Menard C, Samant R, et al. Longitudinal assessments of quality of life in endometrial cancer patients: effect of surgical approach and adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:795-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250764>.

233. de Boer SM, Nout RA, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Long-Term Impact of Endometrial Cancer Diagnosis and Treatment on Health-Related Quality of Life and Cancer Survivorship: Results From the Randomized PORTEC-2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:797-809. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530748>.

234. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372871>.

235. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556457>.

236. Lajer H, Elnegaard S, Christensen RD, et al. Survival after stage IA endometrial cancer; can follow-up be altered? A prospective nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:976-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548255>.

237. Greer BE, Goff BA, Koh WJ. Endometrial carcinoma. In: Johnson FE, Virgo KS, eds. *Cancer Patient Follow-up*. St. Louis: Mosby; 1997:357-377.

238. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, et al. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006;103:709-713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797686>.

239. Cowens-Alvarado R, Sharpe K, Pratt-Chapman M, et al. Advancing survivorship care through the National Cancer Survivorship Resource Center: developing American Cancer Society guidelines for primary care providers. *CA Cancer J Clin* 2013;63:147-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512728>.

240. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, et al. American Society of Clinical Oncology statement: achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013;31:631-640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295805>.

241. Smith WA, Nolan VG, Robison LL, et al. Physical activity among cancer survivors and those with no history of cancer- a report from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *Am J Transl Res* 2011;3:342-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904654>.

242. Cooper AL, Dornfeld-Finke JM, Banks HW, et al. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer? *Obstet Gynecol* 2006;107:71-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394042>.

243. Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:205-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820709>.

244. Hunn J, Tenney ME, Tergas AI, et al. Patterns and utility of routine surveillance in high grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:485-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838164>.

245. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975;293:1164-1167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1186789>.

246. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167-1170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/171569>.

247. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:326-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3003636>.

248. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:189-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2298408>.

249. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1195-1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8942487>.

250. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:587-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446331>.

251. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824205>.

252. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082697>.

253. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467283>.

254. Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health* 2010;2:123-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21072305>.

255. Morrow PK, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist* 2011;16:1658-1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042786>.

256. Levine JP. Treating menopausal symptoms with a tissue-selective estrogen complex. *Gend Med* 2011;8:57-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536225>.

257. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116-1124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546826>.

258. Loprinzi CL, Barton DL, Qin R. Nonestrogenic management of hot flashes. *J Clin Oncol* 2011;29:3842-3846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911722>.

259. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1171-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971841>.

260. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after

hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1366-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873682>.

261. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89:201-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713981>.

262. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:500-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168841>.

263. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;75:99-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10502433>.

264. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, et al. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol* 2007;95:476-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192947>.

265. Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA, et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 2006;101:280-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321431>.

266. Tran PT, Su Z, Hara W, et al. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:504-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560736>.

267. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:4-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751130>.

268. Herzog TJ. What is the clinical value of adding tamoxifen to progestins in the treatment [correction for treatment] of advanced or recurrent endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2004;92:1-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751129>.

269. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2007;106:325-333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532033>.

270. Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol* 1989;28:561-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2675940>.

271. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1736-1744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>.

272. Dellinger TH, Monk BJ. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:905-916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589030>.

273. Quinn MA, Campbell JJ. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:1-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2909443>.

274. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001;19:364-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208827>.

275. Pandya KJ, Yeap BY, Weiner LM, et al. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative

Oncology Group Study (E4882). Am J Clin Oncol 2001;24:43-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11232948>.

276. McMeekin DS, Gordon A, Fowler J, et al. A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. Gynecol Oncol 2003;90:64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12821343>.

277. Quinn MA. Hormonal treatment of endometrial cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1999;13:163-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080075>.

278. Ray M, Fleming G. Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer. Semin Oncol 2009;36:145-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332249>.

279. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. Ann Oncol 2007;18:409-420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17150999>.

280. Cella D, Huang H, Homesley HD, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184. Gynecol Oncol 2010;119:538-542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20863554>.

281. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2004;22:2159-2166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169803>.

282. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study [abstract]. Gynecologic Oncology 2012;125:771. Available at:

[http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(12\)00228-4/abstract](http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(12)00228-4/abstract).

283. Sovak MA, Dupont J, Hensley ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. Int J Gynecol Cancer 2007;17:197-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291253>.

284. Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. Gynecol Oncol 2008;109:250-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299146>.

285. Sorbe B, Andersson H, Boman K, et al. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. Int J Gynecol Cancer 2008;18:803-808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944917>.

286. Nomura H, Aoki D, Takahashi F, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041). Ann Oncol 2011;22:636-642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696677>.

287. Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. J Clin Oncol 2015;33:930-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624430>.

288. Wadler S, Levy DE, Lincoln ST, et al. Topotecan is an active agent in the first-line treatment of metastatic or recurrent endometrial carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93. J Clin Oncol 2003;21:2110-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775736>.

289. Traina TA, Sabbatini P, Aghajanian C, Dupont J. Weekly topotecan for recurrent endometrial cancer: a case series and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;95:235-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385138>.
290. Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, Waggoner SE. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2002;87:247-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468321>.
291. Moxley KM, McMeekin DS. Endometrial carcinoma: a review of chemotherapy, drug resistance, and the search for new agents. *Oncologist* 2010;15:1026-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930101>.
292. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:2360-2364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981008>.
293. Garcia AA, Blessing JA, Nolte S, Mannel RS. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008;111:22-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18675446>.
294. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:2535-2541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28489510>.
295. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.
296. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.
297. Prescribing Information: Pembrolizumab 2017. Available at: <http://bit.ly/2cTmltE>. Accessed Jul 25, 2017.
298. Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;129:22-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262204>.
299. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:2259-2265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537039>.
300. Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3278-3285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788564>.
301. Fleming GF, Filiaci VL, Marzullo B, et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2014;132:585-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456823>.
302. Boruta DM, 2nd, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;115:142-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19592079>.
303. Olawaiye AB, Boruta DM, 2nd. Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;113:277-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251307>.

304. Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control* 2009;16:46-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19078929>.
305. Varughese J, Hui P, Lu L, et al. Clear cell cancer of the uterine corpus: the association of clinicopathologic parameters and treatment on disease progression. *J Oncol* 2011;2011:628084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187554>.
306. Kernochan LE, Garcia RL. Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:550-556; quiz 557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460280>.
307. Cirisano FD, Jr., Robboy SJ, Dodge RK, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10739691>.
308. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. Uterine papillary serous carcinoma revisited. *Gynecol Oncol* 1994;54:261-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088601>.
309. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:687-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445244>.
310. Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, et al. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2012;127:22-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727985>.
311. Kanthan R, Senger JL. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumours): a review with special emphasis on the controversies in management. *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:470795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22007228>.
312. D'Angelo E, Prat J. Pathology of mixed Mullerian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:705-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742560>.
313. de Jong RA, Nijman HW, Wijbrandi TF, et al. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor component. *Mod Pathol* 2011;24:1368-1379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572397>.
314. Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumours): a critical literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:659-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20721670>.
315. Vogel TJ, Knickerbocker A, Shah CA, et al. An analysis of current treatment practice in uterine papillary serous and clear cell carcinoma at two high volume cancer centers. *J Gynecol Oncol* 2015;26:25-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376917>.
316. Monterossi G, Ghezzi F, Vizza E, et al. Minimally Invasive Approach in Type II Endometrial Cancer: Is It Wise and Safe? *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:438-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065812>.
317. Fader AN, Seamon LG, Escobar PF, et al. Minimally invasive surgery versus laparotomy in women with high grade endometrial cancer: a multi-site study performed at high volume cancer centers. *Gynecol Oncol* 2012;126:180-185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555102>.
318. Koskas M, Jozwiak M, Fournier M, et al. Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2016;65:185-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505629>.

319. Salehi S, Avall-Lundqvist E, Legerstam B, et al. Robot-assisted laparoscopy versus laparotomy for infrarenal paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: A randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017;79:81-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463759>.
320. Fader AN, Drake RD, O'Malley DM, et al. Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Cancer* 2009;115:2119-2127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19306417>.
321. Fader AN, Nagel C, Axtell AE, et al. Stage II uterine papillary serous carcinoma: Carboplatin/paclitaxel chemotherapy improves recurrence and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2009;112:558-562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118888>.
322. Vandenput I, Trovik J, Vergote I, et al. The role of adjuvant chemotherapy in surgical stages I-II serous and clear cell carcinomas and carcinosarcoma of the endometrium: A collaborative study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:332-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270614>.
323. Kelly MG, O'Malley D M, Hui P, et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005;98:353-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005947>.
324. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, et al. Role of systematic lymphadenectomy and adjuvant therapy in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;107:186-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688926>.
325. Goldberg H, Miller RC, Abdah-Bortnyak R, et al. Outcome after combined modality treatment for uterine papillary serous carcinoma: a study by the Rare Cancer Network (RCN). *Gynecol Oncol* 2008;108:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18096209>.
326. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. The effect of adjuvant chemotherapy versus whole abdominopelvic radiation on the survival of patients with advanced stage uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103:679-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793126>.
327. Grice J, Ek M, Greer B, et al. Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of long-term survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 1998;69:69-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9571001>.
328. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:677-682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355889>.
329. Velker V, D'Souza D, Prefontaine M, et al. Role of Adjuvant Therapy for Stage IA Serous and Clear Cell Uterine Cancer: Is Observation a Valid Strategy? *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:491-496. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825823>.
330. Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, et al. Adjuvant whole abdominal irradiation in clinical stages I and II papillary serous or clear cell carcinoma of the endometrium: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006;100:349-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213007>.
331. Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952744>.
332. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290061>.

333. Einstein MH, Frimer M, Kuo DY, et al. Phase II trial of adjuvant pelvic radiation "sandwiched" between combination paclitaxel and carboplatin in women with uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;124:21-25. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035806>.

334. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006812.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450572>.

335. Wang W, Do V, Hogg R, et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of failure and survival. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:419-425. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694700>.

336. Mehta N, Yamada SD, Rotmensch J, Mundt AJ. Outcome and pattern of failure in pathologic stage I-II papillary serous carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1004-1009. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14575831>.

337. Murphy KT, Rotmensch J, Yamada SD, Mundt AJ. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1272-1276. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654437>.

338. Sood BM, Jones J, Gupta S, et al. Patterns of failure after the multimodality treatment of uterine papillary serous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:208-216. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12909235>.

339. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, 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. *Gynecol Oncol* 2007;107:177-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822748>.

340. Jhingran A, Ramondetta LM, Bodurka DC, et al. A prospective phase II study of chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy for FIGO stage I-IIIa (1988) uterine papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2013;129:304-309. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385150>.

341. Mahdi H, Rose PG, Elshaikh MA, et al. Adjuvant vaginal brachytherapy decreases the risk of vaginal recurrence in patients with stage I non-invasive uterine papillary serous carcinoma. A multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2015;136:529-533. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25575483>.

342. Mahdi H, Elshaikh MA, DeBenardo R, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and pelvic radiation on pattern of recurrence and outcome in stage I non-invasive uterine papillary serous carcinoma. A multi-institution study. *Gynecol Oncol* 2015;137:239-244. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25641568>.

343. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063636>.

344. Hensley ML. Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:773-782. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752717>.

345. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, et al. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96:630-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721404>.

346. Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421537>.
347. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378136>.
348. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, et al. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:786-796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14967435>.
349. Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, et al. The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 1997;65:493-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9190981>.
350. Knocke TH, Weitmann HD, Kucera H, et al. Results of primary and adjuvant radiotherapy in the treatment of mixed Müllerian tumors of the corpus uteri. *Gynecol Oncol* 1999;73:389-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366465>.
351. Larson B, Silfverswärd C, Nilsson B, Pettersson F. Mixed müllerian tumours of the uterus--prognostic factors: a clinical and histopathologic study of 147 cases. *Radiother Oncol* 1990;17:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2157241>.
352. Gerszten K, Faul C, Kounelis S, et al. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1998;68:8-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9454652>.
353. Dusenbery KE, Potish RA, Argenta PA, Judson PL. On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. *Am J Clin Oncol* 2005;28:295-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923804>.
354. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18674808>.
355. Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, GA: American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>.
356. Trope CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* 2012;51:694-705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22793037>.
357. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10:1188-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959075>.
358. Novetsky AP, Powell MA. Management of sarcomas of the uterus. *Curr Opin Oncol* 2013;25:546-552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942299>.
359. Lax SF. Molecular genetic changes in epithelial, stromal and mixed neoplasms of the endometrium. *Pathology* 2007;39:46-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365822>.
360. Huang HY, Ladanyi M, Soslow RA. Molecular detection of JAZF1-JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal neoplasms with classic and variant histology: evidence for genetic heterogeneity. *Am J Surg Pathol* 2004;28:224-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15043312>.

361. Leath CA, 3rd, Huh WK, Hyde J, Jr., et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:630-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320937>.

362. Koontz JI, Soreng AL, Nucci M, et al. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6348-6353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371647>.

363. Lee CH, Marino-Enriquez A, Ou W, et al. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol* 2012;36:641-653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456610>.

364. Sciallis AP, Bedroske PP, Schoolmeester JK, et al. High-grade endometrial stromal sarcomas: a clinicopathologic study of a group of tumors with heterogenous morphologic and genetic features. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1161-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25133706>.

365. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. Vol. 6: World Health Organization; 2014.

366. Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, et al. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics and american joint committee on cancer staging systems. *J Clin Oncol* 2009;27:2066-2072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255317>.

367. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:177-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135669>.

368. Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013;122:676-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921879>.

369. Group EESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii92-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997462>.

370. Barney B, Tward JD, Skidmore T, Gaffney DK. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1232-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823060>.

371. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008;112:1102-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978112>.

372. Signorelli M, Fruscio R, Dell'Anna T, et al. Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma: an analysis of 19 cases and a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1363-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051978>.

373. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x151-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987952>.

374. Thanopoulou E, Judson I. Hormonal therapy in gynecological sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:885-894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22845404>.

375. Pink D, Lindner T, Mrozek A, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368128>.

376. Reich O, Regauer S. Estrogen replacement therapy and tamoxifen are contraindicated in patients with endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;102:413-414; author reply 414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16712906>.
377. Mansi JL, Ramachandra S, Wiltshaw E, Fisher C. Endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1990;36:113-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295442>.
378. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, et al. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1990;36:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295453>.
379. Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Pötter R. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:739-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172957>.
380. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.
381. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK, Wong JY. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:728-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700247>.
382. Mahdavi A, Monk BJ, Ragazzo J, et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1080-1084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820372>.
383. Giuntoli RL, 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798712>.
384. Dusenbery KE, Potish RA, Judson P. Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus. *Gynecol Oncol* 2004;94:191-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262141>.
385. Ricci S, Giuntoli RL, 2nd, Eisenhauer E, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol* 2013;131:629-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24016408>.
386. Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013;119:1555-1561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335221>.
387. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007;25:2755-2763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602081>.
388. Davis EJ, Chugh R, Zhao L, et al. A randomised, open-label, phase II study of neo/adjuvant doxorubicin and ifosfamide versus gemcitabine and docetaxel in patients with localised, high-risk, soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015;51:1794-1802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066736>.
389. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135708>.
390. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, 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;33:1180-1185. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713428>.

391. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824-2831. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065559>.

392. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388:488-497. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27291997>.

393. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer* 2008;112:1585-1591. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18278813>.

394. Olaratumab (LARTRUVO). FDA; 2016. Available at:

<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm526087.htm>. Accessed September 26, 2017.

395. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011;29:2528-2533. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606430>.

396. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-1886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595799>.

397. Mancari R, Signorelli M, Gadducci A, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I-II uterine leiomyosarcoma: a multicentric retrospective study

of 140 patients. *Gynecol Oncol* 2014;133:531-536. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631454>.

398. Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, et al. Role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1976;60:199-203. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/769974>.

399. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27:3126-3132. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451427>.

400. Somaiah N, von Mehren M. New drugs and combinations for the treatment of soft-tissue sarcoma: a review. *Cancer Manag Res* 2012;4:397-411. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23226072>.

401. Rajendra R, Jones RL, Pollack SM. Targeted treatment for advanced soft tissue sarcoma: profile of pazopanib. *Onco Targets Ther* 2013;6:217-222. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23524973>.

402. Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist* 2012;17:1213-1220. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22907974>.

403. van Hoesel QG, Verweij J, Catimel G, et al. Phase II study with docetaxel (Taxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1994;5:539-542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7918126>.

404. Edmonson JH, Ebbert LP, Nascimento AG, et al. Phase II study of docetaxel in advanced soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1996;19:574-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931674>.
405. Ridolfi C, Pasini G, Drudi F, et al. Long lasting clinical response to chemotherapy for advanced uterine leiomyosarcoma: a case report. *J Med Case Rep* 2013;7:29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347560>.
406. Ferriss JS, Atkins KA, Lachance JA, et al. Temozolomide in advanced and recurrent uterine leiomyosarcoma and correlation with o6-methylguanine DNA methyltransferase expression: a case series. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:120-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130512>.
407. Anderson S, Aghajanian C. Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol* 2005;98:99-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15916799>.
408. Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 2003;98:1942-1946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584078>.
409. Oosten AW, Seynaeve C, Schmitz PI, et al. Outcomes of first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic leiomyosarcoma of uterine and non-uterine origin. *Sarcoma* 2009;2009:348910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066161>.
410. Bernstein-Molho R, Grisaro D, Soyfer V, et al. Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:255-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134269>.
411. Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004;92:644-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766260>.
412. Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001;37:870-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313175>.
413. Sutton G, Blessing J, Hanjani P, Kramer P. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96:749-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721421>.
414. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, Morgan MA. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2003;89:48-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694653>.
415. George S, Feng Y, Manola J, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014;120:738-743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222211>.
416. Gajdos C, Elias A. Trabectedin: safety and efficacy in the treatment of advanced sarcoma. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:35-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499557>.
417. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188-4196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652065>.

418. Fayette J, Boyle H, Chabaud S, et al. Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs* 2010;21:113-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887935>.
419. Pautier P, Floquet A, Chevreau C, et al. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:457-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795402>.
420. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, 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* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371143>.
421. Hensley ML, Patel SR, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2017;146:531-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28651804>.
422. Schoffski P, Maki RG, Italiano A, et al. Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:LBA10502. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/18_suppl/LBA10502.
423. Yoon A, Park JY, Park JY, et al. Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: a multicenter review of 114 cases. *Gynecol Oncol* 2014;132:70-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184602>.
424. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:287-294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468327>.
425. Sharma S, Takyar S, Manson SC, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2013;13:385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937858>.
426. Dhakal S, Corbin KS, Milano MT, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft-tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:940-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277105>.
427. Mehta N, Selch M, Wang PC, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy in the treatment of pulmonary metastases from high grade sarcoma. *Sarcoma* 2013;2013:360214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24198717>.
428. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.
429. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855873>.
430. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med*

2006;47:373-380. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.

431. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. Int J Emerg Med 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.

432. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.

433. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. J Clin Oncol 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.

434. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecol Oncol 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.

435. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. Gynecol Oncol 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.

436. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:25-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564516>.