

자궁육종의 다중 복합 치료

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 부인암 전문 클리닉

윤보성·김영태·김재욱

Multimodality therapy in uterine sarcoma

Bo Sung Yoon, M.D., Young Tae Kim, M.D., Jae Wook Kim, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Cancer Clinic,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Uterine sarcomas have been known for the poor prognosis and high mortality rate. In addition, since uterine sarcomas are a rare group and heterogenous group of tumors with many pathologic subtypes, it is difficult to define optimal management in patients with uterine sarcoma. Total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy have been considered as the cornerstone of treatment for patients with uterine sarcoma, although the efficacy of adnexectomy or lymphadenectomy is still controversial in several subtypes. Also, the role of adjuvant therapy including chemotherapy or radiotherapy remains unclear, although many studies support a possible benefit in terms of progression-free interval or pelvic control. In advanced uterine sarcoma, through the clinical trial, doxorubicin for leiomyosarcoma and ifosfamide alone or with combination cisplatin for mixed mesodermal sarcoma represent reasonable therapeutic options. Recently gemcitabine combined with docetaxel has shown promising results for patients with leiomyosarcoma and there are currently some ongoing randomized clinical trials through the Gynecology Oncology Group. In conclusions, multi-institution, randomized clinical trials by histological stratification or accounting to the difference in natural history are more needed actively in patients with uterine sarcoma.

Key Words: Uterine sarcoma, Chemotherapy, Radiotherapy

서론

자궁육종(uterine sarcoma)은 자궁내막의 기질 및 근육을 구성하는 간질성 조직(mesenchymal tissue)에서 기원한 악성 종양으로 악성 간질성 종양(malignant mesenchymal tumor)으로 불리기도 한다. 이는 여성생식기 종양에서 1%를 차지하며, 자궁에 발생하는 악성 종양 중에서는 3-5%의 빈도인 드문 질환으로, 전세계적으로는 연간 100,000명의 여성 중 0.5-3명에서 발생한다.¹ 또한 자궁육종은 각기 다른 이질적

인(heterogenous) 특성을 보이는 아형들의 집합체로 예후가 양호한 것부터 불량한 것까지 다양한 스펙트럼의 임상적 특성 및 예후를 보이는 특징이 있다.²

이와 같이 낮은 빈도 및 다양한 아형의 특성으로 인해 자궁육종의 치료에 관련된 대규모 임상시험이 진행되기는 어려웠고, 따라서 현재까지 자궁육종의 치료방침이 전세계적으로 확립되어 있지 않으며 표준으로 제시되는 치료방법은 아직 없는 실정이다. 게다가 자궁육종은 자궁내막암(endometrial adenocarcinoma)과는 다르게 예후가 불량하고 치료 반응율이 매우 낮다. 1978년 Salazar 등³이 발표한 생존 자료에 의하면 자궁육종에서 가장 흔한 아형인 혼합 중배엽 육종(mixed mesodermal tumor, MMT)과 평활근육종

접수일 : 2006. 2. 3.
교신저자 : 김영태
E-mail: ytkchoi@yumc.yonsei.ac.kr

(leiomyosarcoma)의 병기 I의 5년 생존율은 48-75%이고, 진행된 병기에서는 0-16%라고 하였다. 하지만 25년의 세월이 지난 뒤 El Husseiny 등⁴에 의하면 병기 I-II의 5년 생존율은 여전히 52-66%이며 진행된 병기인 III-IV에서도 0-37%로 여전히 불량한 예후를 보여주고 있다. 따라서 대단위 임상시험을 통한 여러 학자들의 일치된 자궁육종의 치료방침 제시가 시급한 실정이라고 사료된다.

이에 저자들은 현재까지 제시되는 자궁육종의 다양한 치료방법 및 치료성적을 고찰해보고 현재 시행되고 있는 임상시험을 소개함으로써 자궁육종의 다중 복합 치료에 관해 종합적으로 기술하고자 한다.

본 론

1. 자궁육종의 분류

(Classification of uterine sarcomas)

1959년 최초로 Ober 등이 세포 유형 및 기원 부위를 기준으로 자궁육종을 분류하였고 (Table 1), 이 분류를 선두로 이후 수많은 학자들이 계속적인 개정을 선보였다. Ober 분류에는 크게 자궁 고유의 조직만이 포함된 동형의 유형 (homologous type)과 자궁 고유의 조직이 아닌 부분이 포함된 이형의 유형 (heterologous type) 두 가지 형태가 있으며, 또한 이는 각기 한가지 조직형태만 존재하는 순수 (pure) 형태와 여러 가지 조직형태가 혼재한 혼합 (mixed) 형태로 나뉘어 있다. 이후 자궁육종의 분류는 Ober의 분류를 바탕으로 세계 보건기구 (the World Health Organization)에서 제정하여 쓰여졌으며, 최근에는 미국의 부인암 학회 (the Gynecologic Oncology Group, GOG)에서 자궁육종의 분류를 평활근육종 (leiomyosarcomas), 자궁내막 기질육종 (endometrial stromal sarcomas), 혼합 동종 뿔리관 육종 (mixed homologous müllerian sarcomas; carcinosarcoma)과 혼합 이종 뿔리관 육종 (mixed heterologous müllerian sarcomas; mixed mesodermal sarcoma)으로 간단화하여 선보였

다 (Table 2). 이와 같이 자궁육종의 범위를 축소화하여 분류한 이유는 대부분의 자궁육종이 상기의 4가지 조직학적 범주 중 하나이며, 이렇게 간단화함으로써 좀더 신속한 자료 수집을 통해 암의 진단 및 치료에 보다 확실적인 결과를 보여주기 위해서이다.

근래에는 자궁육종의 한 아형인 carcinosarcoma의 조직학적 범주에 이의를 제기하는 학자도 있다. Carcinosarcoma는 현재까지 육종 (sarcoma)의 아형으로 여겨져 왔고, 치료 또한 육종에 맞게 시행되어졌지만, 육종보다는 metaplastic carcinoma라는 개념이 제시되면서 이에 합당한 증거들을 선보이기 시작했다.⁵⁻⁷ 암 전이에 있어서 carcinosarcoma의 전이 형태는 육종보다는 자궁내막암과 비슷하게, 혈행성이 아닌 주로 림프액을 통한다는 것과,⁶ 암 색전물 (tumor emboli) 및 전이물 (metastases)의 세포 형태가 대부분 sarcoma가 아닌 carcinoma라는 증거를 통해 알 수 있다고 하였다.⁷ 즉, Sreenan 등⁶은 62명의 carcinosarcoma 환자의 암 전이물 중 43명이 carcinoma였고, 15명이 carcinoma와 sarcoma가 혼합된 형태였으며, 4명만이 sarcoma형태였음을 보고하였다.

2. 자궁육종의 치료 (Treatment of uterine sarcomas)

1) 수술적 요법 (Surgical treatment)

자궁육종의 주 치료는 수술적 제거이다. 하지만 자궁육종의 수술적 치료의 효과를 비교한 무작위 임상시험 (randomized clinical trial)의 결과는 없는 상태이며, 수술적 치료의 범위 또한 자궁육종의 아형마다 그리고 주장하는 학자들마다 차이가 있기 때문에, 자궁육종의 수술적 치료를 '병기 결정을 위한 개복술 (staging laparotomy)'이라는 하나의 방법으로 단언하기는 어렵다. 물론 자궁육종은 많은 사례에서 수술 후에 진단되지만, 일단 수술 전에 자궁육종이 의심되는 경우에는 암의 병기 및 림프절 침윤의 상태에 따라 정확한 수술계획을 세우려는 노력이 필요하겠다.

자궁육종은 일단 자궁절제술이 원칙이며, 간혹 젊은 여성에서 우연히 저등급의 leiomyosarcoma가 발견되는

Table 1. Ober classification of uterine sarcomas

Homologous	Heterologous
Pure	Pure
Stromal sarcoma (endolymphatic stromal myosis)	Rhabdomyosarcoma
Leiomyosarcoma	Chondrosarcoma
Angiosarcoma	Osteosarcoma
Fibrosarcoma	Liposarcoma
Mixed	Mixed
Carcinosarcoma	Mixed müllerian tumors (mixed mesodermal tumor)

Table 2. Classification of uterine sarcomas endorsed by the Gynecologic Oncology Group (GOG)

Leiomyosarcomas
Endometrial stromal sarcomas
Mixed homologous müllerian sarcomas (carcinosarcoma)
Mixed heterologous müllerian sarcomas (mixed mesodermal sarcoma)
Other uterine sarcoma

경우에는 자궁을 보존할 수도 있지만, 대부분의 경우 암병변을 포함한 자궁 전체의 절제가 필요하다. 또한 난소를 포함한 양측 부속기는 호르몬의 지배를 받는 endometrial stromal sarcoma의 경우에는 양측 부속기를 절제하는 것이 원칙이지만, leiomyosarcoma의 경우에는 남겨진 부속기에 자궁육종의 재발이 호발된다는 보고는 없어^{8,9} leiomyosarcoma에서 양측 부속기 절제술은 아직 논쟁의 여지가 있다.

(1) Leiomyosarcoma

폐경기 이후 여성에서의 leiomyosarcoma의 수술적 치료의 원칙은 전자궁절제술 및 양측 부속기 절제술이다. 하지만, 폐경기 이전의 여성의 경우 반드시 부속기 절제를 해야 하는지에 대해서는 아직 의문이 제시되고 있다. Leitao 등¹⁰은 leiomyosarcoma로 수술시 난소 절제술을 시행했던 108명의 환자를 후향적으로 조사하여 수술 당시 난소전이기가 있었던 경우는 3.7% (4/108)라고 하였다. 또한 상기 4명 모두 난소절제술을 시행했음에도 불구하고 재발되었다고 한다. Mayo Clinic의 연구자들¹¹도 난소절제술을 시행하지 않은 25명의 leiomyosarcoma 환자와 난소절제술을 시행한 25명

의 환자를 비교 분석하였을 때 생존율 및 재발율의 차이가 없다고 보고하였다. 반면, Abu-Rustum 등¹²은 leiomyosarcoma 환자에서 양측 부속기 절제술 시행 후에 폐전이의 자연소실이 관찰되었다는 다른 의견을 제시하기도 하였다. 이렇듯 폐경기 이전의 leiomyosarcoma 환자에서 양측 난소가 육안적으로 정상인 경우 난소 절제술이 치료 효과 향상에 영향을 미치는지는 명확하지 않다고 할 수 있겠다.

Leiomyosarcoma의 경우 림프절 절제술의 역할 또한 제한적인데, 이는 carcinosarcoma가 주로 림프절을 통해 전이되는데 반해 leiomyosarcoma는 림프절 전이의 발생이 적으며,^{10,11,13} 또한 림프절 침윤이 관찰되지 않았던 환자에서도 leiomyosarcoma 재발율이 높았기 때문이다.¹⁴ GOG 연구¹³에 따르면 림프절 절제술을 포함한 병기설정 수술 시에 병기 I, II의 leiomyosarcoma의 경우 오직 3.5%에서만 림프절 침윤을 보였다고 하였다. 반면 진행된 leiomyosarcoma 환자의 경우 림프절 침윤이 높게는 44%까지도 보고되었다. Leitao 등¹⁰도 37명의 leiomyosarcoma 환자에서 8.1% (3/37)가 조직학적으로 림프절 침윤을 보였고, Mayo Clinic의 연구¹¹에서도 11% (4/36)의 림프절 침윤을 보였다고 하였다.

하지만, 림프절 침윤이 있었던 4명의 환자 중 1명은 림프절 촉진 시 이상이 없었을 뿐만 아니라 자궁 외 전이 소견 또한 관찰되지 않았던 환자로 다른 이상이 없었을 때에도 림프절 전이가 발생할 수 있음을 알 수 있었다. 이렇듯 leiomyosarcoma는 다른 육종에 비해 림프절 전이의 발생율이 적어 Winter 등¹⁵은 유사분열지수 (mitotic index)가 10/10 HPF (high power field by 40X objective) 미만인 저등급 병변 (low-grade)이면서 종괴의 크기가 5 cm 미만인 폐경기 이전의 여성에서는 림프절 절제술을 생략해도 된다고 하였다. 하지만, 고등급 병변 (high-grade)이면서 종괴의 크기가 5 cm 이상인 폐경기 이후의 여성에서는 병기결정을 위한 개복술의

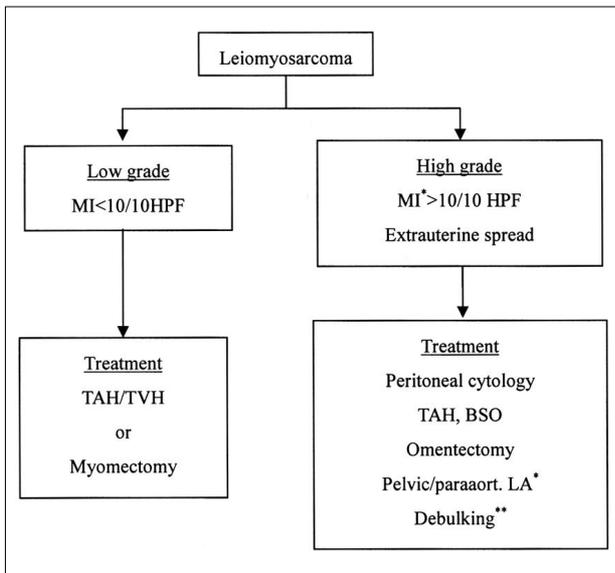


Fig. 1. Algorithm for surgical treatment of leiomyosarcoma. BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; HPF, high-power field by 40x objective; LA, lymphadenectomy; MI, mitotic index; TAH, total abdominal hysterectomy; TVH, total vaginal hysterectomy. * Paraaortic lymphadenectomy if pelvic nodes are positive. ** In advanced stages taking into consideration medical condition and quality of life. (Adapted from Winter et al., Gynecologic cancer: controversies in management. Philadelphia: Elsevier, 2004:306)

일환으로 림프절 절제술을 시행해야 한다고 주장하였다. 따라서 Leiomyosarcoma의 수술적 치료는 Fig. 1과 같이 추천해 볼 수 있겠다.

(2) Mixed Mullerian Tumors

A. Adenosarcoma

Adenosarcoma는 대부분의 경우 초기 병기로 진단되어 carcinosarcoma보다 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있지만, adenosarcoma의 구성성분 중 육종 부위가 adenosarcoma의 25% 이상인 경우는 골반내 림프절로의 전이가 높아진다.^{16,17} 또한 adenosarcoma에서 육종 부분이 많은 경우, 근육층 침범이 많은 경우 및 자궁외로 전이가 된 경우에는 재발도 높게 발생한다. 따라서 이러한 고위험 인자에 해당되는 환자는 전자궁절제술, 양측난소난관절제술, 대망절제술 및 림프절 절제술을 시행하는 것이 추천된다 (Fig. 2).

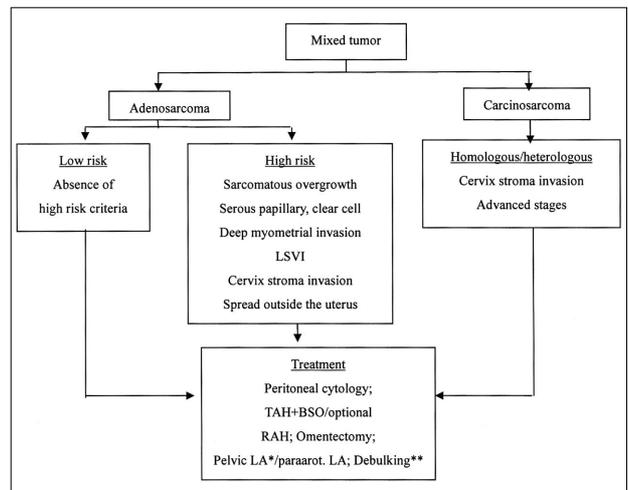


Fig. 2. Algorithm for surgical treatment of mixed mesodermal tumor. BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; LA, lymphadenectomy; LSVI, lymphovascular space involment; RAH, radical abdominal hysterectomy; TAH, total abdominal hysterectomy. * Paraaortic lymphadenectomy if pelvic nodes are positive. ** In advanced stages taking into consideration medical condition and quality of life. (Adapted from Winter et al., Gynecologic cancer: controversies in management. Philadelphia: Elsevier, 2004:307)

B. Carcinosarcoma

Carcinosarcoma는 adenosarcoma와는 다르게 골반 및 대동맥 주위 림프절과 질, 부속기 및 복막으로 빠르게 전이되는 특징이 있는 예후가 불량한 암이다. 심지어 진행된 병기에서는 상복부 및 폐에서도 전이가 흔히 발견된다. GOG 연구¹³에 따르면 301명을 조사한 결과 임상병기 I/II인 환자의 약 20%에서 림프절 전이를 발견하였다. 또한 부속기 전이는 12%, 양성 복막 세척액은 22%, 자궁경부 침윤은 26% 그리고 자궁근층 1/2 이상의 침윤은 38%로 나타났다. 전자궁절제술의 범위에 있어서는 carcinosarcoma가 자궁에 국한되어 있는 경우에 단순 전자궁절제술 및 양측 부속기 절제술로도 충분할 수 있다. Covens 등¹⁸은 병기 I인 환자들 중 자궁절제술을 시행한 환자과 광범위 전자궁절제술 (radical abdominal hysterectomy)을 시행한 환자의 생존율의 차이는 없다고 하였다. 그러나 carcinosarcoma는 앞에서도 언급했듯이 예후가 불량하며 림프절 전이의 확률이 높기 때문에 수술 시 림프절 절제술의 시도가 정당화 될 수 있겠다 (Fig. 2).

(3) Endometrial stromal sarcoma

Endometrial stromal sarcoma는 대부분이 자궁강에 위치한 폴립 모양 (polypoid)의 종괴로 주로 자궁내막 검사로 진단되는 경우가 많으며, 수술 후에 진단이 되는 경우가 흔하고, 또한 사례가 매우 적어 치료에 관한 정립이 매우 어려운 실정이다. 하지만, endometrial stromal sarcoma는 호르몬 상태와 연관성이 있는 것으로 밝혀져 자궁절제술 시에 양측 난소난관 절제술도 필요하다고 하겠다. 이에 반해 림프절 절제술은 추가적으로 시행할 수 있으나, endometrial stromal sarcoma 환자에서 실제 림프절 전이의 사례가 적어 그 필요성에 대해서도 아직 정립되지 않은 상태이다. 따라서 endometrial stromal sarcoma의 경우에도 자궁육종 환자에서 일반적으로 추천되는 수술적 요법을 제시해보겠다 (Fig. 3).

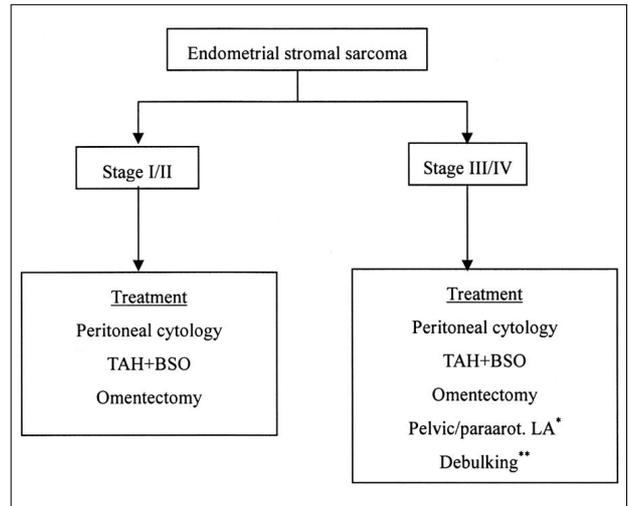


Fig. 3. Algorithm for surgical treatment of endometrial stromal sarcoma. BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; LA, lymphadenectomy; TAH, total abdominal hysterectomy.
* Paraaortic lymphadenectomy if pelvic nodes are positive.
** In advanced stages taking into consideration medical condition and quality of life.
(Adapted from Winter et al., Gynecologic cancer: controversies in management. Philadelphia: Elsevier, 2004:306)

2) 항암화학요법 (Chemotherapy)

(1) 진행된 병기에서의 전신적 항암화학요법

(Systemic chemotherapy in advanced uterine sarcoma)

자궁육종의 환자를 대상으로 항암화학요법에 있어 대단위로 무작위 임상시험 (randomized controlled clinical trials)을 시행한 사례는 극소수다. 대부분이 한 가지 약제의 효능 및 부작용에 관한 보고들일뿐, 두 종류의 약제를 사용하여 그 반응 및 효능을 비교한 연구는 매우 적다. 또한 약제의 반응을 비교 시험도 단일 약제 - 단일 약제 및 복합 약제 - 복합 약제 간의 비교는 아니며 대부분이 단일 약제 - 복합 약제 간의 비교를 보고한 것들뿐이다 (Table 3). 현재까지 보고되었던 무작위 임상시험의 3 종류의 사례를 기술하겠으며, 이는 1980년대의 임상시험이 2개이며, 최근 2000년대의 임상시험의 결과는 1개이다. 이 중 1980년대의 임상시험의 결과는 자궁

Table 3. Randomized controlled trials in patients with uterine sarcoma

Study	No. of patients/arm	Treatment	CR (%)	PR (%)	Median PFS (months)	Median survival (months)
Sutton, 2000 ¹⁹	102 MMT	1.5 g/m ² IV ifosfamide for 5 days every 3 weeks	25 (26%)	12 (13%)	4.0	7.6
	92 MMT	1.5 g/m ² IV ifosfamide + 20 mg/m ² IV cisplatinum for 5 days every 3 weeks	29 (33%)	21 (24%)	6.0	9.4
Muss, 1985 ²⁰	21 LMS /21 MMT	60 mg/m ² IV doxorubicin every 3 weeks	1 (4%)	4 (15%)	5.1	11.6
	17 LMS /30 MMT	60 mg/m ² IV doxorubicin + 500 mg/m ² IV cyclophosphamide every 3 weeks	2 (8%)	3 (11%)	4.9	10.9
Omura, 1983 ²¹	28 LMS	60 mg/m ² IV doxorubicin every 3 weeks	-	7 ^a (25%)	3.5	7.7
	20 LMS	60 mg/m ² IV doxorubicin every 3 weeks + 250 mg/m ² IV DTIC daily for 5 days every 3 weeks	-	6 ^a (30%)	5.5	7.3
Omura, 1983 ²¹	41 MMT	60 mg/m ² IV doxorubicin every 3 weeks	-	4 ^a (10%)	3.5	7.7
	31 MMT	60 mg/m ² IV doxorubicin + 250 mg/m ² IV DTIC every 3 weeks	-	7 ^a (23%)	5.5	7.3

CR, complete response; DTIC, dimethy triazenoimidazole carboxamide; IV, intravenous; LMS, leiomyosarcoma; MMT, mixed mesodermal tumor; NR, not reported; PFS, progression-free survival; PR, partial response.

^a Complete + partial responses.

육종의 아형별로 구분하여 결과 산출을 한 것이 아니어서, 이질적 성향이 특징인 자궁육종에서는 각 아형별 반응율과 생존율의 비교는 한계가 있다고 하겠다.

2000년에 Sutton 등¹⁹은 진행된 혹은 재발성 mixed mesodermal tumor 환자를 대상으로 1차 항암요법으로 ifosfamide만을 사용한 경우와 ifosfamide와 cisplatinum을 병합하여 사용한 경우로 나누어 그 효능 및 부작용을 알고자 다기관에서 무작위 임상시험을 시행하였다. 194명의 mixed mesodermal tumor 환자가 본 시험에 참여하였으며, ifosfamide 단독 요법은 ifosfamide 1.5 g/m²를 5일간 3주 간격으로 투여하였고, 병합 요법은 ifosfamide에 cisplatinum 20 mg/m²를 병합하여 투여하였다. 하지만 시험 초반에 과도하게 독성이 발생한다고 판단하여 5일간 투여를 4일간 투여로 바꾸어 진행하였다. 두 방법간의 반응율의 차이는 각각 39%, 57%로 병합하였을 때 더 높은 반응율을 보였고, progression free survival은 각각 4.0개월, 6개

월 ($p=0.02$)로 병합하였을 때 생존기간이 유의하게 더 길었으며, median survival 은 각각 7.6개월, 9.4개월 ($p=0.07$)로 유의한 차이는 없었다고 한다. 하지만, ifosfamide와 cisplatinum을 병합하여 사용한 경우에 독성으로 인한 사망자가 총 6명이 발생하였으며, 이 중 4명은 백혈구 감소증과 연관된 패혈증 (granulocytopenic sepsis)으로, 1명은 급성 신부전증 (acute renal failure)으로, 나머지 1명은 혈소판 감소증으로 인한 출혈성 뇌졸중 (hemorrhagic stroke)으로 사망하였고, 이들은 항암제의 총 용량을 줄이기 전인 시험 초반에 발생하였다. 반면에 ifosfamide를 단독으로 사용한 경우에는 독성으로 인한 사망자는 발생하지 않았다 (Table 4).

Muss 등 (1985)²⁰은 자궁육종의 모든 아형 즉, leiomyosarcoma, mixed mesodermal tumor, endometrial stromal sarcoma, other types이 모두 포함된 진행된 혹은 재발성 (advanced or recurrent) 자궁육종 환자 104명을 대상으로 doxorubicin만 사용한

Table 4. Grade 3 or 4 hematological and GI adverse effects observed in patients included in RCTs

Study	Treatment	Leukopenia	Thrombocytopenia	Neutropenia	Anemia	GI
Sutton, 2000 ¹⁹	1.5 g/m ² IV ifosfamide	59 (59%)	5 (5%)	36 (36%)	8 (8%)	1 (1%)
	1.5 g/m ² IV ifosfamide + 20 g/m ² IV cisplatinum	87 (97%)	58 (64%)	60 (67%)	17 (19%)	4 (4%)
Muss, 1985 ²⁰	60 mg/m ² IV doxorubicin	5 (10%)	0	NR	NR	NR
	60 mg/m ² IV doxorubicin + 500 mg/m ² IV cyclophosphamide	19 (35%)	0	NR	NR	NR
Omura, 1983 ²¹	60 mg/m ² IV doxorubicin	13 (16%)	3 (4%)	NR	NR	2 (2%)
	60 mg/m ² IV doxorubicin + 250 mg/m ² IV DTIC	31 (35%)	11 (13%)	NR	NR	8 (9%)

DTIC, dimethyl triaxenoimidazole carboxamide; GI, gastrointestinal; IV, intravenous; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial.

경우와 doxorubicin과 cyclophosphamide를 병합하여 사용한 경우로 나누어 반응율을 비교하였다. 하지만, 본 연구에서는 반응율이 모두 19%로 동일하였고, progression-free survival과 median survival도 두 군간의 차이는 없었다. 반면에 병합요법을 시행한 환자들에게서 grade 3과 4의 혈액학적 및 위장관계의 독성이 더 심각하게 발생하였다.

1983년에 발표된 Omura 등²¹의 시험은 doxorubicin 단독 사용과 doxorubicin과 DTIC (darcabazine)의 병합 사용의 비교시험이었다. 본 시험은 항암요법을 1차적으로 사용한 경우뿐만 아니라 2차적으로 사용한 경우도 포함되었다. 전체 226명의 환자 중 52%가 mixed mesodermal tumor (MMT)였고, 32%가 leiomyosarcoma (LMS)였다. 본 연구에서도 Sutton 등의 시험 결과처럼 병합요법인 경우 MMT와 LMS 모두 유의하게 높은 ($p < 0.05$) 반응율을 보였지만, 역시 생존율의 향상은 기대할 수 없었다. 또한 병합요법의 경우에 grade 3과 4의 혈액학적 및 위장관계의 독성이 더 심각하게 발생하였다.

이외에도 비록 randomized controlled study는 아니지만 자궁육종에서 전향적으로 항암요법을 사용하여 그 반응율 및 독성을 알아본 2상 임상시험들은 여러 있으며, 자궁육종의 각 아형별로 시도되었던 임상시험의 항

암제들을 살펴보기로 하겠다.

A. Leiomyosarcoma

a. 1차 항암제 (first-line chemotherapy)

재발성 및 진행성 자궁 평활근육종 (leiomyosarcoma)의 단일 항암제로는 doxorubicin과 ifosfamide가 가장 효과적인 약제로 알려져 있다. 1980년대에 Hannigan 등²²과 Omura 등²¹은 3주마다 doxorubicin 60 mg/m²을 사용하여 10-25%의 반응율을 보였다고 하였고, 1992년 Sutton 등²³은 35명의 환자에게 ifosfamide 1.5 g/m²/day를 5일 동안 투여하여 17%의 반응율을 보고하였다.

그 외에도 1차 항암제로 사용하여 반응율을 보고한 약제들은 단일 약제인 경우에는 topotecan,²⁴ paclitaxel,²⁵ cisplatinum²⁶과 etoposide²⁷가 있고, 병합요법으로 사용한 약제는 doxorubicin과 cyclophosphamide 병합,²⁰ doxorubicin, mitomycin과 cisplatinum 병합,²⁸ hydroxyurea와 DTIC, etoposide 병합,²⁹ ifosfamide와 doxorubicin의 병합³⁰ 등이 있다. 이상 종합적으로 보았을 때 단일요법에서의 반응율은 0-17% 정도로 저조한 성적을 보였고, 병합요법인 경우에는 18-30%의 보다 높은 반응율을 보였으나 항암제의 독성 또한 높게 나타났다 (Table 5).

Table 5. Response rate to various treatments as first-line chemotherapy for uterine leiomyosarcoma

Study	No. of patients	Treatment	CR (%)	PR (%)	Median PFI (months)	Median survival (months)
Miller, 2000 ²⁴	36	Topotecan	1 (3%)	3 (8%)	NR	NR
Sutton, 1999 ²⁵	33	Paclitaxel	3 (9%)	0	NR	NR
Thigpen, 1991 ²⁶	33	Cisplatin	0	1 (3%)	NR	NR
Thigpen, 1996 ²⁷	28	Etoposide	0	0	2.1	9.2
Sutton, 1992 ²³	35	Ifosfamide	0	6 (17%)	NR	6.0
Edmonson, 2002 ²⁸	35	Mitomycin + doxorubicin + cisplatin	3 (9%)	5 (14%)	NR	6.3
Currie, 1996 ²⁹	38	Hydroxyurea + DTIC + VP-16	2 (5%)	5 (13%)	NR	15
Sutton, 1996 ³⁰	33	Ifosfamide + doxorubicin	1 (3%)	9 (27%)	NR	NR

CR, complete response; DTIC, dimethy triazenoimidazole carboxamide; NR, not reported; PFI, progression-free interval; PR, partial response.

Table 6. Response rate to various treatments as second-line chemotherapy for uterine leiomyosarcoma

Study	No. of patients	Treatment	CR (%)	PR (%)	Median PFI (months)	Median survival (months)
Asbury, 1998 ³¹	26	Amonafide	0	1 (4%)	NR	NR
Asbury, 1995 ³²	20	Aminothiadiazone	0	0	NR	NR
Rose, 1998 ³³	29	Etoposide	0	2 (7%)	2.1	7.6
Slayton, 1991 ³⁴	24	Diaziquone	0	0	NR	NR
Gallup, 2003 ³⁵	48	Paclitaxel	2 (4%)	2 (4%)	1.5	12.1
Look, 2004 ³⁶	44	Gemcitabine	1 (2%)	8 (18%)	NR	6.3
Smith, 2002 ²⁹	23	Oral trimetrexate	0	1 (4%)	2.2	7.2
Hensley, 2002 ³⁸	34	Gemcitabine + docetaxel	3 (9%)	15 (44%)	5.6	17.9

CR, complete response; NR, not reported; PFI, progression-free interval; PR, partial response.

b. 2차 항암제 (second-line chemotherapy)

이전에 다른 약제로 항암치료를 받았던 환자들의 경우 이차적으로 사용되었던 단일요법으로 amonafide,³¹ aminothiadiazone,³² oral etoposide,³³ diaziquone,³⁴ paclitaxel,³⁵ gemcitabine³⁶ 및 oral trimetrexate³⁷가 있었고, 병합요법으로는 doxorubicin과 DTIC 병합,²¹ gemcitabine과 docetaxel 병합³⁸ 등이 있다 (Table 6). 이들의 반응율은 대부분이 10% 이하였지만, 2000년대에 보고된 결과 중 Look 등³⁶은 GOG 연구의 결과로 gemcitabine 단독으로 사용한 경우 반응율이 20%였고,

Hensley 등³⁸은 gemcitabine과 docetaxel을 병합한 경우 반응율이 53%라고 보고하여 재발성 및 진행된 평활근육종에서 gemcitabine의 긍정적인 역할을 시사하였다.

따라서 gemcitabine과 docetaxel의 사용에 관련된 임상시험이 활발히 진행되고 있으며, 현재 다른 치료에 효과가 없었던 재발성 및 지속성 자궁 평활근육종 (recurrent or persistent leiomyosarcoma)에서 2차 항암제로 gemcitabine과 docetaxel을 사용한 2상 임상시험 (GOG #131G)이 진행중이고, 또한 재발성을 포함한 진행된 평활근육종 (recurrent or advanced

Table 7. Response rates to various treatments of uterine mixed mesodermal tumors

Study	No. of patients	Treatment	CR (%)	PR (%)	Median PFI (months)	Median survival (months)
<i>First-line chemotherapy</i>						
Sutton, 1989 ³⁹	28	Ifosfamide	5 (18%)	4 (14%)	3.1	NR
Thigpen, 1991 ²⁶	63	Cisplatinum	5 (8%)	7 (11%)	NR	7.0
Currie, 1996 ⁴⁰	32	Oral hydroxyurea + DTIC + VP-16	2 (6%)	3 (9%)	6.3	NR
<i>Second-line chemotherapy</i>						
Asbury, 1998 ⁴²	16	Amonafide	0	1 (6%)	NR	NR
Asbury, 1996 ⁴³	22	Aminothiadiazole	0	1 (5%)	NR	NR
Curtin, 2001 ⁴⁴	44	Paclitaxel	4 (9%)	4 (9%)	4.3	NR
Slayton, 1991 ⁴⁵	23	Diaziquone	0	1 (4%)	NR	NR
Fowler, 2002 ⁴⁶	21	Oral TMTX	0	1 (4%)	NR	NR

CR, complete response; DTIC, dimethyl triazenoimidazole carboxamide; IV, intravenous; NR, not reported; PFI, progression-free interval; PR, partial response; TMTX, trimetrexate; VP-16, etoposide.

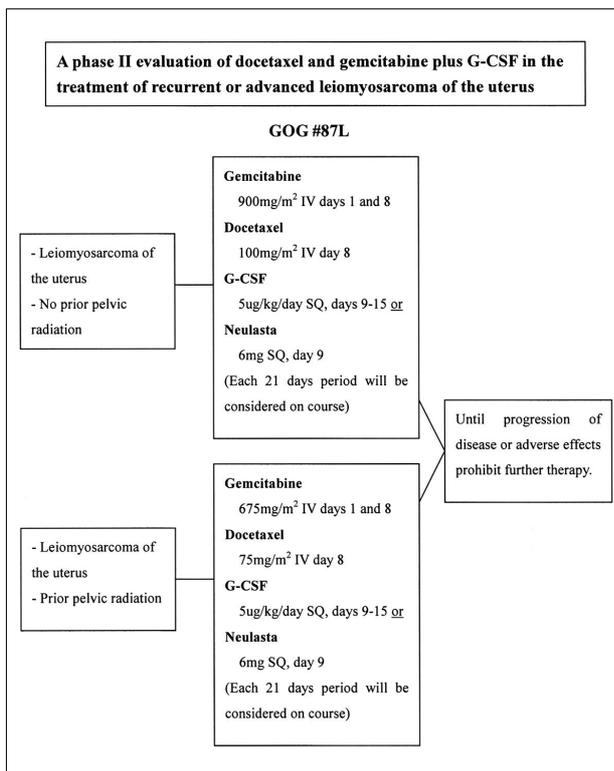


Fig. 4. GOG protocol #87L

leiomyosarcoma)에서 1차 항암제로 사용하는 다기관 공동 임상시험 (GOG #87L)이 시행되고 있고 결과를 기다리고 있다 (Fig. 4). 또한 leiomyosarcoma를 포함한 soft tissue sarcoma 환자에서 gemcitabine 단독과 gemcitabine 및 docetaxel 병합의 반응율을 비교하는 무작위 3상 임상시험 (randomized phase III clinical trial)이 진행되고 있고, 차후 결과가 주목된다.

C. Mixed mesodermal tumor

a. 1차 항암제 (first-line chemotherapy)

Mixed mesodermal tumor에서 단일 약제로는 ifosfamide와 cisplatin이 가장 효과적인 항종양제로 알려져 있다. GOG 연구³⁹에 따르면 ifosfamide 1.5 mg/m²를 5일간 4주 간격으로 사용한 경우 32%의 반응율을 보였으며, Thigpen 등²⁶은 cisplatin 50 mg/m²를 매 3주마다 사용한 경우 19%의 반응율을 보였다고 한다. 병합 약제로는 hydroxyurea와 etoposide, 그리고 DTIC를 사용한 경우가 있으며 반응율은 15%였다 (Table 7).⁴⁰ 또한 2003년 유럽 암전문기구인 the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)에서 시행한 연구

(EORTC #55923)⁴¹에 따르면 carcinosarcoma환자에서 cisplatin, doxorubicin 및 ifosfamide를 사용하는 platinum-based 항암치료 시 전체 반응율이 56%로 나타났다고 보고하였으며, 이 중 완전관해는 22%였고, 평균 생존율 (median survival)은 26개월이라고 하였다.

D. Second-line chemotherapy

이차 항암제로 자궁육종에서 사용한 약제들은 amonafide,⁴² aminothiadiazole,⁴³ paclitaxel,⁴⁴ diaziquone,⁴⁵ trimetrexate였다.⁴⁶ 하지만 2001년 Curtin등⁴⁴이 발표했던 paclitaxel 170 mg/m²를 3주 간격으로 사용했던 경우 반응율이 18%로 나온 것 이외에는 모두 10% 이하의 반응율로 효과는 저조하였다 (Table 6). 2004년 Toyoshima 등⁴⁷은 6명의 carcinosarcoma 환자들에게 paclitaxel 175 mg/m²과 carboplatin AUC 6을 3주 간격으로 투여한 후, 6명 중 4명의 환자에서 완전관해를 보였고, progression-free interval은 18개월, median survival은 25개월이었다고 보고하였다.

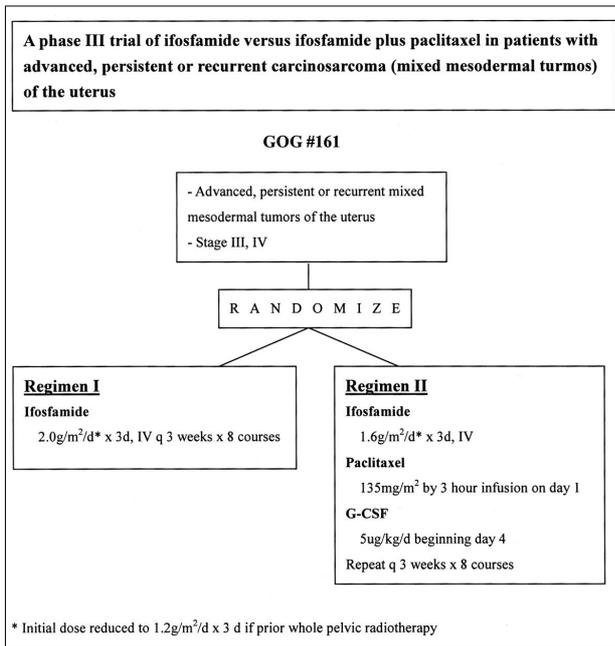


Fig. 5. GOG protocol #161.

따라서 현재 GOG group에서는 진행된, 지속성 혹은

재발성 carcinosarcoma (mixed mesodermal tumor) 환자에서 ifosfamide 단독으로 사용한 경우와 ifosfamide와 paclitaxel을 병합하여 사용한 경우의 효과를 비교하는 3상 임상시험 (GOG #161)이 진행중이며 결과를 기다리고 있다 (Fig. 5).

E. Endometrial stromal sarcoma

Endometrial stromal sarcoma는 매우 드물어서 2상 임상시험 시 다른 자궁육종과 구분하여 시행할 수가 없는 경우가 대부분이다. 따라서 endometrial stromal sarcoma에서 진행된 혹은 재발성 및 전이성인 경우 전신적요법으로 항암제를 사용한 전향적 2상 임상시험은 오직 1종류밖에 없다. Sutton 등⁴⁸은 이전에 다른 항암제를 투여받지 않은 21명의 endometrial stromal sarcoma 환자에게 ifosfamide 1.5 mg/m²를 5일 동안 3주 간격으로 투여하여 완전 관해가 14%였으며, 부분 관해는 19%였다고 보고하였다. 즉 반응율은 33%였으며, median progression-free survival은 3개월이었다고 하였다. 최근에는 증례보고⁴⁹로 endometrial stromal sarcoma에서도 paclitaxel과 carboplatin을 투여했다는 보고도 있다.

이상과 같이 무작위 임상시험의 비교가 아닌 결과들은 생존율의 보고보다는 주로 항암제 사용후의 반응율을 보고한 것이 대부분이고, 이를 약제별로 비교하면 Table 8과 같다.

(2) 초기 병기에서의 수술 후 보조적 항암화학요법 (adjuvant chemotherapy in early uterine sarcoma)

자궁육종은 병기 1기에서도 높은 재발율을 보이고, 재발된 경우에도 매우 나쁜 예후를 갖기 때문에, 치료 후 재발율을 낮추기 위한 일환으로 수술 후 보조적 항암요법의 필요성이 제시되었다. 이론적으로 초기 병기에서 보조적 항암요법을 시행하는 목적은 재발이 발생하기 전에 눈에 보이지 않는 미세전이를 박멸하자는 것이고 더 나아가 무병 생존율 및 전체 생존율의 향상의 효과를 보고자 하는 것이다. Rose 등⁵⁰은 autopsy study

Table 8. Summary of response rates (CR+PR) according to chemotherapeutic regimen

Chemotherapy	LMS	MMT	Endometrial stromal sarcoma
First-line chemotherapy	NA		
Cisplatinum	3% ²⁶	19% ²⁶	NA
Doxorubicin	19% ²¹	19% ²¹	NA
Doxorubicin + cyclophosphamide	19% ²¹	19% ²¹	NA
Doxorubicin + ifosfamide	30% ³⁰	NA	NA
Doxorubicin + mitomycin + cisplatinum	23% ²⁸	NA	NA
Etoposide	0% ²⁷	NA	NA
Hydroxyurea + DTIC + etoposide	18% ²⁹	15% ⁴⁰	NA
Ifosfamide	6% ²³	39% ¹⁹ 32% ³⁹	33% ⁴⁸
Ifosfamide + cisplatinum	NA	57% ¹⁹	NA
Paclitaxel	9% ²⁵	NA	NA
Topotecan	11% ²⁴	NA	NA
Second-line chemotherapy			
Amonafide	4% ³¹	6% ⁴²	NA
Aminothiadiazole	0% ³²	5% ⁴³	NA
Diaziquone	0% ³⁴	0% ⁴⁵	NA
Doxorubicin	25% ²⁰	19% ²⁰	NA
Doxorubicin + DTIC	30% ²⁰	23% ²⁰	NA
Gemcitabine	20% ³⁶	NA	NA
Gemcitabine + docetaxel	53% ³⁸	NA	NA
Oral etoposide	7% ³³	NA	NA
Oral trimetrexate	4% ³⁷	5% ⁴⁶	NA
Paclitaxel	8% ³⁵	18% ⁴⁴	NA

CR, complete response; DTIC, dimethyl triazenoimidazole carboxamide; LMS, leiomyosarcoma; MMT, mixed mesodermal tumor; NA, not available; PR, partial response.

를 통해 uterine sarcoma로 사망한 환자 73명에서 복강내에 암이 없음에도 불구하고 원격전이가 많이 발생함을 보고하였고, 이는 uterine sarcoma가 주로 혈행성 전이 (hematogenous metastasis)를 통해 전이되기 때문이며 따라서 수술 후 보조적으로 항암요법을 시행할 필요성을 주장하였다.

2상 임상시험으로 병기 I-II인 자궁육종에서 보조적 항암요법으로 adriamycin (60-75 mg/m²) 혹은 vincristine, adriamycin, cyclophosphamide 병합요법을 사용한 경우에 수술만 한 환자들과 비교해서 약간의 생존 이득이 있었다고 하였다.⁵¹ 하지만, 20명의 자궁육종 환자에게 cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dacarbazine (CYVADIC) 병합요법을 사

용한 경우 의미있는 생존효과를 얻지는 못하였다.⁵²

GOG 연구⁵³에서 무작위적으로 병기 I-II인 환자 156명을 두 그룹으로 나누어 보조적 doxorubicin (60 mg/m²)을 투여하고, 다른 그룹은 보조적 항암화학요법을 시행하지 않았다. 보조적으로 항암제를 사용한 경우 재발율이 39%인데 반해 항암제를 사용하지 않은 경우에는 48%의 재발율을 보였다. 하지만, progression free survival과 overall survival은 의미있는 차이를 보이지 않았다. 본 임상시험에 참여했던 연구자들은 이와 같은 결과의 해석을 soft tissue sarcoma에서 항암제의 효과를 보기 위해서는 doxorubicin의 양을 적어도 70 mg/m² 정도 써야 하는데 그렇지 못했고, 자궁육종은 워낙 이질적인 (heterogenous) 집단이어서 leiomyo-

sarcoma와 mixed mesodermal tumor를 나누어 분석하기에는 각각의 숫자가 너무 적은 제한점이 있었다고 하였다.

2000년 Kushner 등⁵⁴에 의하면 중등급 이상의 자궁육종으로 수술을 받은 13명의 환자에게 보조적으로 ifosfamide (1.5 g/m²/day)를 3일간 매 28일마다 사용한 경우 재발율은 50%였고, 2년 progression-free survival은 60%로 doxorubicin으로 보조적 항암요법을 사용했던 GOG 그룹의 결과와 비슷하였다. 이외에도 수술 후 보조적으로 사용하여 결과를 보고한 여러 연구가 있으며 (Table 9), 이들은 5년 생존율을 42-90%까지 보고하였다. 최근에는 Odunsi 등⁵⁵이 초기 병기의 자궁육종의 환자에서 보조적으로 항암요법으로 CYVADIC을 사용하여 15년 생존율을 보고하기도 하였다. 총 24명의 병기 1인 uterine sarcoma 환자에게 CYVADIC을 총 9차례 사용하여 8명 (33%)의 환자에서 재발하였고, 각각 2년, 5년, 15년 생존율은 88%, 75%, 69%였다고 보고하였다.

이와 같이 자궁육종의 초기 병기에서 수술 후 보조적 요법으로 현재까지 알려진 항암제들 중 전체 생존율의 향상을 기대하기는 아직 무리이다. 그러나 이상의 결과를 살펴보면 전체 생존율의 이득은 관찰되지 않지만, 적어도 progression-free survival에는 도움이 되는 것

으로 사료된다.

3) 방사선 요법 (radiotherapy)

자궁육종에서 보조적으로 시행하는 방사선요법에 대해서는 아직 무작위적으로 시행된 사례가 없기 때문에 그 효과에 관해서는 의견이 분분하다. 대부분의 연구가 소규모의 후향적 연구이며, 환자 선택, 치료방법 및 치료 용량 등의 차이로 인해 보고들간의 비교 연구도 힘든 실정이다 (Table 10).

대부분의 보조적 방사선 요법은 생존율을 향상시킬 수는 없지만 골반 내 재발을 줄일 수 있는 장점을 가지고 있다. Salazar 등⁵⁶은 치료 방법에 따른 실패의 유형을 조사하였는데 수술만 시행 받은 환자에 비해 수술 후 방사선 골반 조사 시 더 높은 골반내 치료효과를 보였다고 하였다. 하지만 치료 실패의 약 50%가 골반내와 원격 장기 모두 재발된 경우이고, 47%가 골반외 부분의 재발이기 때문에 전체 생존율에는 차이가 없었다. Sorbe 등⁵⁷도 보조적으로 방사선 요법을 시행받은 환자가 시행받지 않은 환자에 비해 국소적 치료 실패는 유의하게 적었지만, 생존율의 차이는 없었고, 이는 곧 복합적 방법의 치료에서 향상된 생존율을 보일 것을 예상하게 해주었다. 또한 209명을 대상으로 한 George 등⁵⁸의 광범위 연구

Table 9. Summary of studies on adjuvant chemotherapy in early uterine sarcoma

Study	No. of patients	Chemotherapy	Recurrence	5-year survival
Odunsi, 2003 ⁵⁵	24	CYVADIC	33%	75%
Piver, 1988 ⁷²	11	CYVADIC	18%	89%
Hempling, 1993 ⁵²	20	CYVADIC	35%	68%
Omura, 1985 ⁵³	64	Doxorubicin	39%	53%
Kushner, 2000 ⁵⁴	10	ifosfamide	50	67 (3 years)
Van Nagell, 1986 ⁷³	7	Vincristine + adriamycin + cytoxan	28%	86%
Buchsbaum, 1979 ⁵¹	8	Vincristine + adriamycin + cytoxan	37%	63%
Sutton, 2005 ⁷⁴	65 MMT	Ifosfamide + cisplatin	35	62
Wong, 1999 ⁷⁵	28	CYVADIC	22	84
Resnik, 1995 ⁷⁶	23 MMT	Doxorubicin + cisplatin + etoposide	22	92 (2 years)
Hannigan, 1985 ⁷⁷	17	Vincristine + adriamycin + cytoxan + radiation	NR	42%

CYVADIC, combination of cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and DTIC; MMT, mixed mesodermal tumor; NR, not reported.

Table 10. Summary of studies on adjuvant radiotherapy in uterine sarcoma

Study	No. of patients	Recurrence	5-year survival
Salazar, 1978 ⁵⁶	31	50%	NR
Sorbe, 1985 ⁵⁷	87	64%	37%
Hornback, 1986 ⁵⁹	60	23%	NR
Convens, 1987 ¹⁸	15	0%	NR
Jereczek, 1996 ⁷⁸	14	50%	NR
Tinkler, 1993 ⁶⁰	82	65%	31%
Ferrer, 1999 ⁶¹	53	53%	73%

NR, not reported.

에서 보조적 골반 방사선 요법을 시행한 49%의 환자들이 병기에 따른 2년 생존율은 비슷하였지만, 2년 재발율은 방사선조사를 받은 환자에서 더 낮게 발생하였다고 보고하였다.

Hornback 등⁵⁹은 60명의 수술 후 방사선요법을 시행받은 자궁육종 환자와 97명의 수술 후 보조적 요법을 시행받지 않은 환자를 비교하여 수술 후 방사선 요법을 시행받지 않은 환자에서는 54%의 치료실패를 보인데 반해 수술 후 방사선요법을 시행받은 환자에서는 23%의 치료실패를 보였다고 하였다 ($p < 0.01$). 또한 Convens 등¹⁸도 수술 후 방사선요법을 시행받지 않은 22명의 환자에서 41%의 치료실패를 보고한데 비해 수술 후 방사선요법을 시행받은 15명의 환자에서는 치료 실패가 없었다고 하였다.

하지만, Tinkler 등⁶⁰은 수술 후 방사선요법이 결과에 영향을 미치지 않는다고 보고하였는데, 82명의 초기 병기인 환자들 중 약 50%에서 골반 방사선요법을 시행받았고, 국소 재발 및 생존율의 차이가 없었다고 발표하였다. 이는 54명 중 51명이 원격 전이가 있기 때문이라고 하였다.

이와는 다르게 Ferrer 등⁶¹은 local recurrence free interval 뿐만 아니라 전체 생존율 및 무병 생존율의 향상을 보고하였다. 전체 103명의 환자 중 52%에서 골반 방사선 조사를 받았고, 5년 생존율이 보조적 방사선요법을 받은 환자에서 73%, 받지 않은 환자에서 37%를 보였다. 5년 무병 생존율은 33%에서 53%로 향상되었

고, 5년 국소적 무재발 기간 (locoregional recurrence free interval)은 36%에서 76%로 향상되었다. Knocke 등⁶² 또한 국소적 치료뿐만 아니라 생존율의 효과를 보고하였다.

자궁육종의 아형별 보조적 방사선요법의 효과에 관한 보고는 극소수다. Mixed mesodermal tumor (MMT)에서 후향적으로 연구된 결과를 살펴보면, Nielsen 등⁶³은 60명의 MMT 환자에서 수술만 시행한 경우에 비해 수술과 방사선 치료 또는 수술과 항암요법을 병행한 경우에 생존율뿐만 아니라 국소적 치료 효과도 없었다고 하였다. 오직 Chi 등⁶⁴에 의해 초기 병기인 경우 전체 골반 방사선 조사 (whole pelvic radiotherapy)를 받은 환자에서 국소 재발율의 감소 유형을 관찰할 수 있었다. 또한 Gerszten 등⁶⁵은 초기 병기인 경우 국소 재발이 55%에서 3%로 감소하였다고 하였다. 게다가 Manolitsas 등⁶⁶은 보조적으로 항암치료와 방사선요법을 병행한 경우 95%로 향상된 생존율을 발표하였다 (95% vs. 47%, $p = 0.02$).

Leiomyosarcoma의 경우는 방사선요법에 관해 발표된 보고는 오직 한 개로 126명의 leiomyosarcoma 환자 중 초기 병기였던 71.4%에서 약 30% 환자가 수술 후 보조적 방사선요법을 시행받았다. 수술만 시행받은 환자의 14.3%에서 국소적 치료 실패가 관찰된 반면, 방사선 조사를 받은 환자에서는 국소적 치료 실패는 관찰되지 않았다. 다만 5명의 환자에서 원격 전이가 발견되었다고 하였다.⁶⁷

상기와 같이 수술 후 보조적 요법으로서 제시되는

방사선요법과 항암요법의 효과의 차이를 보고자 현재 GOG 그룹에서는 수술을 시행한 병기 I-IV의 carcinosarcoma 환자에서 수술 후 방사선요법을 시행하는 경우와 ifosfamide 및 cisplatin을 병합 항암요법을 시행하는 경우를 비교하는 것을 3상 임상시험 (GOG #150) 중에 있다 (Fig. 6).

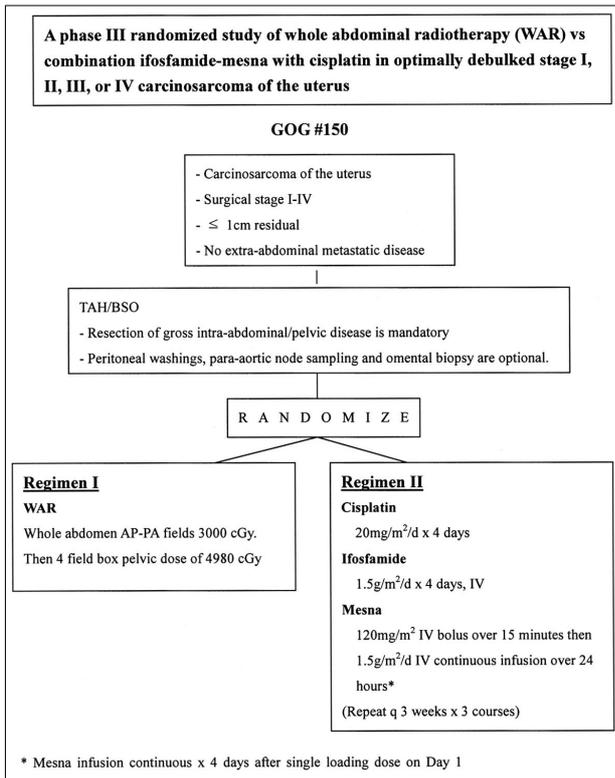


Fig. 6. GOG protocol #150

4) 호르몬 요법 (hormonal therapy)

Endometrial stromal sarcoma (ESS)는 다른 자궁육종과는 다르게 주로 스테로이드 수용체의 발현 (steroid receptor positivity)을 유지하고 있으며, 여러 문헌을 통해 본 결과 호르몬 치료가 ESS의 재발을 억제했다는 보고가 있다. 특히 megestrol acetate를 사용 후 객관적이 반응을 보였다는 보고가 있고,⁶⁸ 요즈음은 aromatase inhibitor인 letrozole을 사용한 보고들이 발표되었다. 2001년 Maluf 등⁶⁹은 2.5 mg 용량의 letrozole을 매일 사용하여 약 9개월 간의 부분 관해

(partial response)를 보였다고 하였고, 2003년 Spano 등⁷⁰은 metastatic ESS인 2명의 환자에게 aromatase inhibitor를 준 후 두 환자 모두 완전 관해 (complete response)를 보였고, 각각 14년과 7년의 무병생존율을 보였다고 하였다. 2004년 Leunen 등⁷¹은 11 cm 크기의 recurrent ESS 환자에게 letrozole을 투여 후 약 9개월 뒤에 처음의 종양 크기 (initial volume)에서 1/3로 줄었고, 36개월 뒤에는 약 3 cm로 크기가 줄었다고 보고 하였다.

3. 연세대학교 의과대학 (Yonsei University Medical Center, YUMC)의 자궁육종의 임상적 고찰

1994년 1월부터 2004년 4월까지 연세대학교 의과대학 산부인과에 내원하여 자궁육종으로 진단받고 치료받은 환자는 68명이었다 (Table 11). 그 중 leiomyosarcoma 환자는 27명이었고, mixed mesodermal tumor 환자는 22명, endometrial stromal sarcoma 환자는 19명이었다. FIGO에서 제정한 자궁내막암의 병기 설정을 이용하여 자궁육종의 병기를 나눈 결과는 I기가 47명 (69.1%), II기가 3명 (4.4%), III기는 7명 (10.3%), IV기는 11명 (16.2%)이었다.

자궁육종의 치료방법은 수술만 시행한 경우, 수술을 시행 후 보조적으로 항암요법 혹은 방사선요법을 시행한 경우, 수술을 시행하지 않고 항암요법 혹은 보조적요법을 시행한 경우가 있었고, 수술은 기본적으로 자궁절제술을 포함하여 양측 난소난관절제술 및 림프절 절제술은 선택적으로 시행되어졌다. 수술 후 보조적으로 사용한 항암제를 살펴보면, leiomyosarcoma의 경우는 대부분이 VAC (vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide) 항암제가 사용되어졌고, mixed mesodermal tumor인 경우는 platinum-based chemotherapy로 2000년대까지는 neoplatin, cytoxan, adriamycin 병합, neoplatin, ifosfamide, adriamycin 병합 등이 사용되어졌고, 2000년 이후에는 cisplatin, doxorubicin 병합, cisplatin, ifosfamide 병합, cisplatin, epirubicin 병합, cisplatin, paclitaxel 병합 등이 사용되어졌다.

Table 11. Clinical characteristics of patients with uterine sarcoma in Yonsei University Medical Center (YUMC)

	All (n=68)	LMS (n=27, %)	MMT (n=22, %)	ESS (n=19, %)
Median age, year (range)	49 (20-76)	47 (21-67)	53 (22-67)	45 (20-76)
Parity				
0	12 (17.6)	5 (18.5)	3 (13.6)	4 (21.1)
1-3	45 (66.2)	20 (74.1)	12 (54.5)	13 (68.4)
>3	11 (16.2)	2 (7.4)	7 (31.8)	2 (10.5)
FIGO stage				
I	47 (69.1)	19 (70.4)	10 (45.5)	18 (94.7)
II	3 (4.4)	1 (3.7)	2 (9.1)	0 (0)
III	7 (10.3)	1 (3.7)	6 (27.3)	0 (0)
IV	11 (16.2)	6 (22.2)	4 (18.2)	1 (5.3)
Treatment modality				
Operation only	30 (44.1)	13 (48.1)	4 (18.2)	13 (68.4)
Operation + postoperative chemotherapy	18 (26.5)	10 (37.0)	6 (27.3)	2 (10.5)
Operation + postoperative radiotherapy	8 (11.8)	3 (11.1)	2 (9.1)	3 (15.8)
Operation + postoperative chemoradiotherapy	9 (13.2)	1 (3.7)	7 (31.8)	1 (5.3)
Others	3 (4.5)	0 (0)	3 (13.5)	0 (0)
Death	19 (27.9)	8 (29.6)	10 (45.5)	1 (5.3)
Recurrence	29 (42.6)	15 (55.6)	11 (50.0)	3 (15.8)

ESS, endometrial stromal sarcoma; LMS, leiomyosarcoma; MMT, mixed mesodermal tumor.

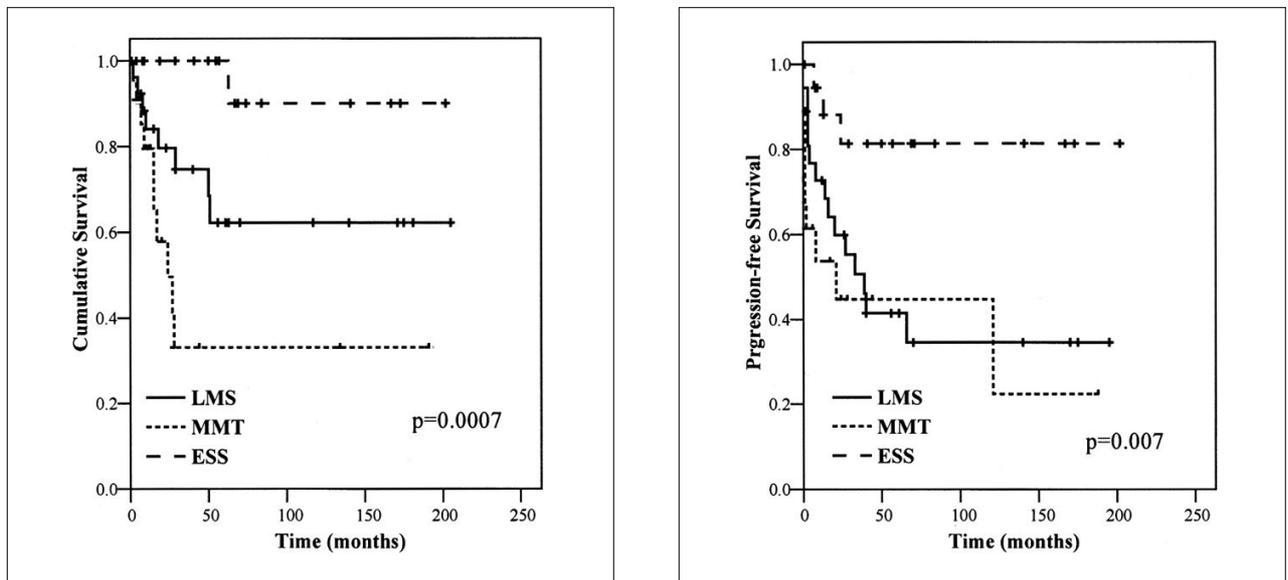


Fig. 7. Overall survival and progression-free survival of uterine sarcoma according to histology in YUMC. ESS, endometrial stromal sarcoma; LMS, leiomyosarcoma; MMT, mixed mesodermal sarcoma.

추적관찰 기간 동안 사망한 환자는 leiomyosarcoma 에서는 8명 (29.6%)이었고, mixed mesodermal tumor 는 10명 (45.5%)이었으며, endometrial stromal sarcoma는 1명 (5.3%)으로 mixed mesodermal tumor가 가장 예후가 나빴으며 (Fig. 7) 재발율은 leiomyosarcoma와 mixed mesodermal tumor가 각각 55.6%, 50.0%로 높았다 (Fig. 7). 자궁육종 전체는 나이가 50세 이상인 경우와 병기가 진행된 경우 (stage III-IV)에 의미있게 예후가 나쁘게 나타났다 (Fig. 8, 9).

치료적인 면에서 볼 때 병기 I-II인 초기 병기에서 수술 후 보조적으로 항암요법 혹은 방사선요법을 시행한 경우가 생존율에 영향을 미치는지 살펴보면, 수술만 시행한 경우와 수술 후 보조적 요법을 시행한 경우간의 생존율은 통계학적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다 (Fig. 10). 오히려 무병곡선의 형태는 수술 후 보조적 요법을 시행한 경우에 더 나쁜 예후를 보였지만, 이는 endometrial stromal sarcoma는 예후가 좋은 아형인데, 대부분이 수술 후 보조적 요법을 시행하지 않았었기

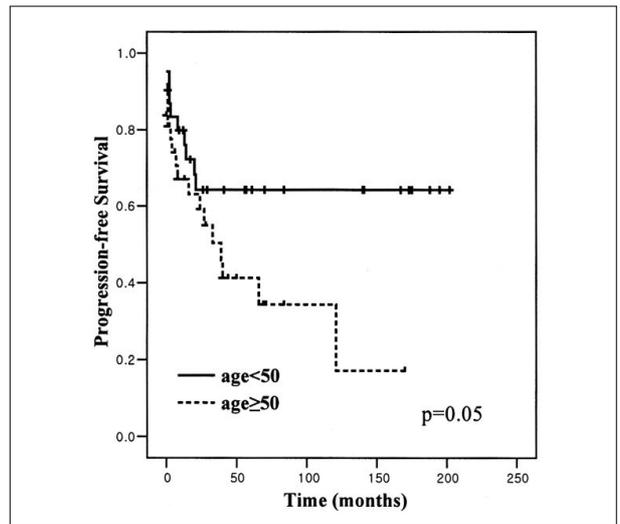
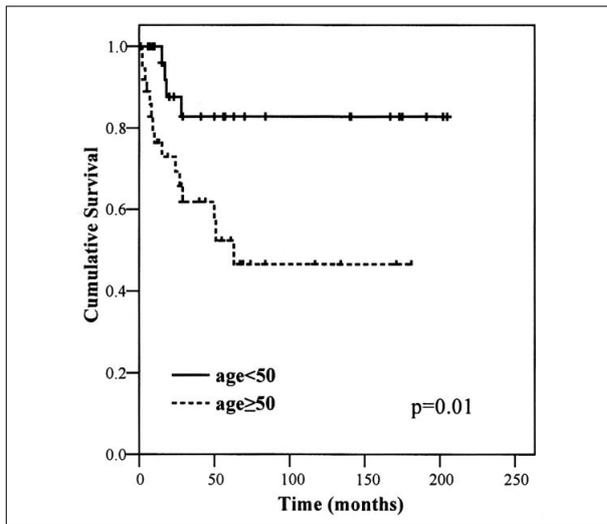


Fig. 8. Overall survival and progression-free survival of uterine sarcoma according to the age in YUMC.

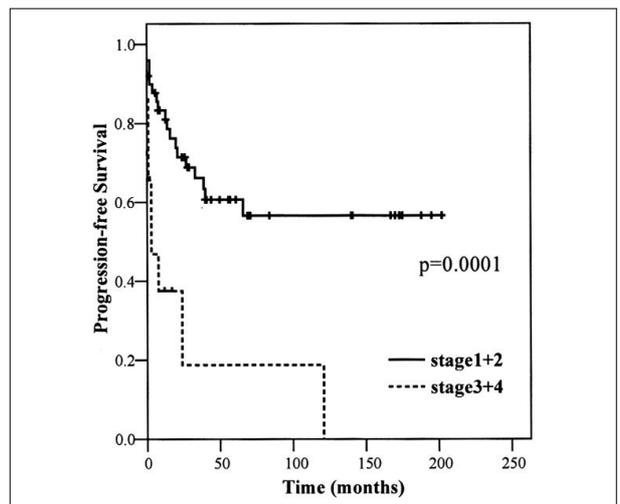
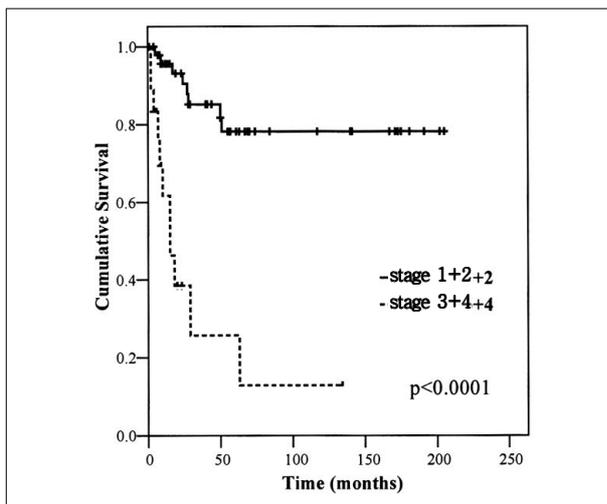


Fig. 9. Overall survival and progression-free survival of uterine sarcoma according to the stage in YUMC.

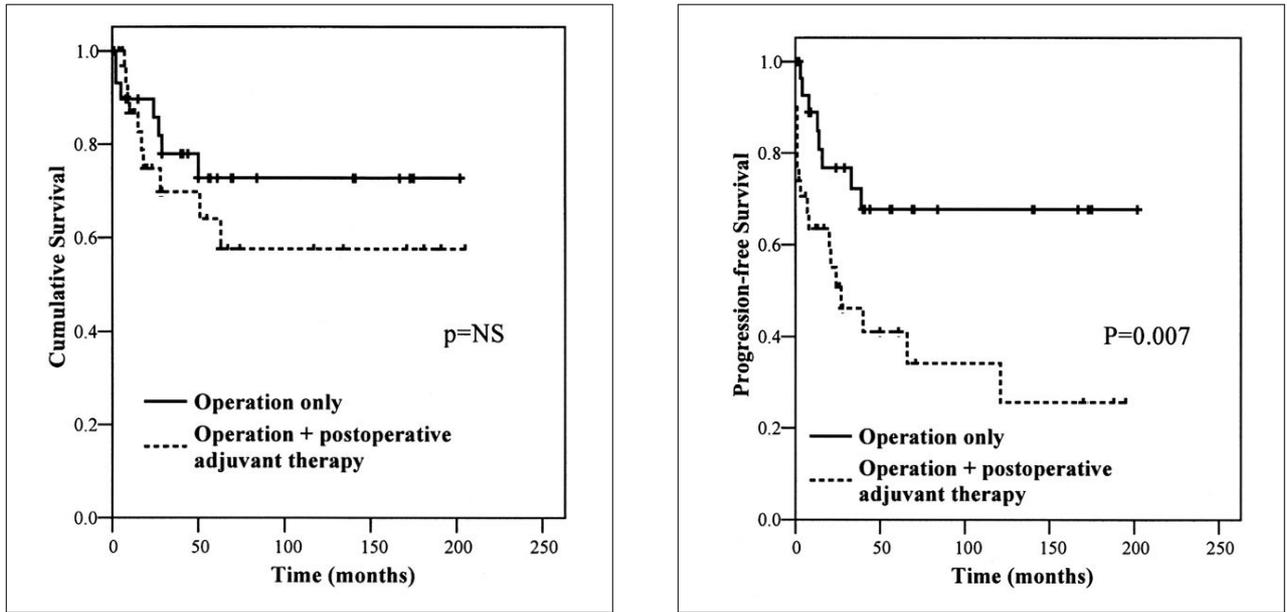


Fig. 10. Overall survival and progression-free survival of early staged uterine sarcoma (stage I-II) according to the treatment modality in YUMC.

때문에 수술만 시행한 경우가 더 예후가 좋은 것으로 나타났을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 모든 수술이 병기설정을 위한 개복술을 시행한 것은 아니어서 understaging된 것이 포함되어 있으며, 같은 병기임에도 불구하고 다른 예후인자를 고려하여 수술 후 보조적 요법을 시행한 경우가 있기 때문에 처음부터 예후가 안 좋은 환자가 수술 후 보조적 요법의 대상이 되었을 가능성이 있기 때문이라고 사료된다. 따라서 이러한 결과들을 살펴볼 때 자궁육종은 각기 다른 예후를 가진 아형의 집합체이며, 빈도도 적어 다기관에서 전향적으로 아형별로 시행하는 임상연구가 반드시 선행되어야 의미있는 결과를 도출할 수 있다고 하겠다.

결론

자궁육종 (uterine sarcoma)의 일차적 치료는 외과적인 수술적 제거이며, 수술 후 보조적 요법의 효과에 관해서는 아직 무작위적 임상시험의 결과가 없는 상태라서 논쟁의 여지가 되고 있다. 하지만, 현재까지 보고된 연구를 통해 볼 때 수술 후 방사선요법의 특징은 전체

생존율의 향상은 높이지 못하지만 국소 재발율을 낮추는 장점을 지니고 있고, 수술 후 항암화학요법의 경우는 무병 생존율 향상에 영향을 미치는 것으로 판단된다. 또한 진행된 혹은 재발된 자궁육종에서는 전신적 요법으로 항암화학요법을 실시할 수 있으며, 현재까지는 무작위적 3상 임상시험을 통해 leiomyosarcoma의 경우에는 doxorubicin이 mixed mesodermal tumor는 ifosfamide와 cisplatin이 가장 효과적으로 반응하는 것으로 알려져 있다. 하지만, 항암화학요법의 병합 사용의 경우는 물론 반응율이 단독 사용에 비해 향상되지만, 독성 또한 증가하기 때문에 조심스럽게 선택되어야 하겠다. 최근에는 leiomyosarcoma 환자에서 gemcitabine과 docetaxel의 반응율이 높게 나타난 보고와 함께 GOG 131G와 GOG 87L의 시험 결과의 귀추가 주목되고 있다. 또한 GOG 그룹에서는 진행된 leiomyosarcoma와 carcinosarcoma 환자에서 thalidomide 및 Gleevec™의 효과도 평가하려는 2상 시험이 활발히 진행중에 있다. 이와 같이 한국에서도 자궁육종의 불량한 예후를 정복하려는 노력으로 다기관 대단위 임상시험이 다양한 각도에서 하루 속히 시행되기를 바

래본다.

참고문헌

1. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours, editors. In: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
2. Curtin JP, Kavanagh JJ, Fox H, Spanos WJ. Corpus mesenchymal tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 961-79.
3. Salazar OM, Bonfiglio TA, Pattern SF, Keller BE, Feldstein M, Dunne ME, et al. Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978; 42: 1152-60.
4. El Husseiny G, Al Bareedy N, Mourad WA, Mohamed G, Shoukri M, Subhi J, et al. Prognostic factors and treatment modalities in uterine sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 256-60.
5. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumors) are metaplastic catcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 687-90.
6. Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract: a pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histofenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 664-74.
7. Bitterman P, Chun B, Kurman RJ. The significance of epithelial differentiation in mixed mesodermal tumors of the uterus: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 317-28.
8. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL Jr. Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 845-50.
9. Gard GB, Mulvany NJ, Quinn MA. Management of uterine leiomyosarcoma in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 93-8.
10. Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 209-12.
11. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 460-9.
12. Abu-Rustum NR, Curtin JP, Burt M, Jones WB. Regression of uterine low-grade smooth muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 850-2.
13. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71: 1702-9.
14. Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D, Muntz HG, Falkenberry SS, Nikrui N, et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: Lymph node metastasis and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 105-9.
15. Winter R, Ostor A, Kapp K, Petru E. Primary treatment of uterine sarcomas. In: Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Quinn M, Thomas G eds. *Gynecologic cancer: Controversies in management*. Philadelphia, Elsevier. 2000; 306.
16. Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, Miller A, Fetter B, Brady MF. Adenosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 75-88.
17. Seidman JD, Wasserman CS, Aye LM, Mackoul PJ, O'Leary TJ. Cluster of uterine müllerian adenosarcoma in the Washington, DC metropolitan area with high incidence of sarcomatous overgrowth. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 809-14.
18. Covens AL, Nisker JA, Chapman WB, Allen HH. Uterine sarcoma: An analysis of 74 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 370-4.
19. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 147-53.
20. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, Homesley HD, Fowler Jr WC, Creasman W, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985; 55: 1648-53.
21. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983; 52: 626-32.
22. Hannigan EV, Freedman RS, Elder KW, Rutledge FN. Treatment of advanced uterine sarcoma with adriamycin. *Gynecol Oncol* 1983; 16: 101-4.
23. Sutton G, Blessing JA, Barrett R, McGehee R. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 556-9.
24. Miller DS, Blessing JA, Kilgore LC, Mannel R, Van Le L. Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 355-7.
25. Sutton G, Blessing JA, Ball H. Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 346-9.
26. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1962-6.
27. Thigpen T, Blessing JA, Yordan E, Valea F, Vaccarello L. Phase II trial of etoposide in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 120-2.
28. Edmonson JH, Blessing JA, Cosin JA, Miller DS, Cohn DE, Rotmensch J. Phase II study of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 507-10.
29. Currie J, Blessing JA, Muss HB, Fowler J, Berman M, Burke TW. Combination chemotherapy with hydroxyurea, dacarbazine (DTIC), and etoposide in the treatment of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 27-30.
30. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a

- Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 226-9.
31. Asbury R, Blessing JA, Buller R, Malfetano JH, Walker J, Sevin BU. Amonafide in patients with leiomyosarcoma of the uterus: a phase II Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 145-6.
 32. Asbury R, Blessing JA, Smith DM, Carson LF. Aminothiadiazole in the treatment of advanced leiomyosarcoma of the uterine corpus. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 397-9.
 33. Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF. Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 267-71.
 34. Slayton RE, Blessing JA, Look K, Anderson B. A phase II clinical trial of diaziquone (AZQ) in the treatment of patients with recurrent leiomyosarcoma of the uterus. A Gynecologic Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1991; 9: 207-8.
 35. Gallup DG, Blessing JA, Anderson W, Morgan MA. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 48-51.
 36. Look K, Sandler A, Blessing JA, Lucci JA, Rose PG. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 644-7.
 37. Smith HO, Blessing JA, Vaccarello L. Trimetrexate in the treatment of recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 140-4.
 38. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 12: 2824-31.
 39. Sutton G, Blessing JA, Rosenshein N, Photopulos G, DiSaia PJ. Phase II trial of ifosfamide and mesna in mixed mesodermal tumors of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 309-12.
 40. Currie J, Blessing JA, McGehee R, Soper JT, Berman M. Phase II trial of hydroxyurea, dacarbazine (DTIC), and etoposide (VP-16) in mixed mesodermal tumors of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 94-6.
 41. Van Rijswijk RE, Vermorken JB, Reed N, Favalli G, Mendiola C, Zanaboni F, et al. Cisplatin, doxorubicin and ifosfamide in carcinosarcoma of the female genital tract. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (EORTC 55923). *Eur J Cancer* 2003; 39: 481-7.
 42. Asbury R, Blessing JA, Podczaski E, Ball H. A phase II trial of amonafide in patients with mixed mesodermal tumors of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 306-7.
 43. Asbury R, Blessing JA, Moore D. A phase II trial of aminothiadiazole in patients with mixed mesodermal tumors of the uterine corpus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 400-2.
 44. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, DeGeest K. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 268-70.
 45. Slayton RE, Blessing JA, Clarke-Pearson D. A phase II trial of diaziquone (AZQ) in mixed mesodermal sarcomas of the uterus. *Invest New Drugs* 1991; 9: 93-4.
 46. Fowler J, Blessing JA, Burger RA, Malfetano JH. Phase II evaluation of oral trimetrexate in mixed mesodermal tumors of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 311-4.
 47. Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga G, Niikura H, Ito K, Yaegashi N, et al. Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 774-8.
 48. Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 747-50.
 49. Szlosarek PW, Lofts FJ, Pettengell R, Carter P, Young M, Harner C. Effective treatment of a patient with a high-grade endometrial stromal sarcoma with an accelerated regimen of carboplatin and paclitaxel. *Anticancer Drugs* 2000; 11: 275-78.
 50. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau T. Patterns of metastasis in uterine sarcoma. An autopsy study. *Cancer* 1989; 63: 935-8.
 51. Buchsbaum HJ, Lifshitz S, Blythe JG. Prophylactic chemotherapy in stage I and II uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 1979; 8: 346-8.
 52. Hempling RE, Piver MS, Baker TR. Impact on progression-free survival of adjuvant cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin (adryamicin), and dacarbazine (CYVADIC) chemotherapy for stage I uterine sarcoma. A prospective trial. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 282-6.
 53. Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1240-5.
 54. Kushner DM, Webster KD, Belison JL, Rybicki LA, Kennedy AW, Markman M. Safety and efficacy of adjuvant single-agent ifosfamide in uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 221-7.
 55. Odunsi K, Moneke V, Tammela J, Ghamande S, Seago P, Driscoll D, et al. Efficacy of adjuvant CYVADIC chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: results of long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 659-64.
 56. Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF, Keller BE, Feldstein ML, Dunne ME, et al. Uterine sarcomas: Analysis of failures with special emphasis on the use of adjuvant radiation therapy. *Cancer* 1978; 42: 1161-70.
 57. Sorbe B. Radiotherapy and/or chemotherapy as adjuvant treatment of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1985; 20: 281-9.
 58. George M, Pejovic MH, Kramar A, and Gynecologic Cooperating Group of French Oncology Centers. Uterine sarcomas: Prognostic factors and treatment modalities—Study on 209 patients. *Gynecol Oncol* 1986; 24: 58-67.
 59. Hornback NB, Omura G, Mafor FJ. Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2127-30.
 60. Tinkler SK, Cowie VJ. Uterine sarcomas: A review of the Edinburgh experience from 1974 to 1992. *Br J Radiol* 1993; 66: 998-1001.
 61. Ferrer F, Sabater S, Farrus B, Guedea F, Rovirosa A, Anglad L, et al. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine

- sarcomas: A retrospective study from the Group Oncologic Catala-Occita. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 47-52.
62. Knocke TH, Kucera H, Dorfler D, Pokrajac B, Potter R. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 1998; 83: 1972-9.
63. Nielsen SN, Podratz KC, Scheithauer BW, O'Brien PC. Clinico-pathologic analysis of uterine malignant mixed müllerian tumors. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 372-78.
64. Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, Rescigno J, Brown CL. The role of whole pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 493-8.
65. Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang O, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 8-13.
66. Manolitsas TP, Wain CV, Williams KE, Freidlander M, Hacker NF. Multimodality therapy for patients with clinical stage I and II malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 2001; 91: 1437-43.
67. Gaducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, et al. Uterine leiomyosarcoma: Analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 25-32.
68. Gloor E, Schnyder P, Cikes M, Hofstetter J, Cordey R, Burnier K, et al. Endolymphatic stromal myosis: surgical and hormonal treatment of extensive abdominal recurrence 20 years after hysterectomy. *Cancer* 1982; 50: 1888-93.
69. Maluf FC, Sabbatini P, Schwartz L, Xia J, Aghajanian C. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 384-8.
70. Spano JP, Soria JC, Kambouchner M, Piperno-Neuman S, Morin F, Morere JF, et al. Long term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol* 2003; 20: 87-93.
71. Leunen M, Breugelmans M, De Sutter Ph, Bourgain C, Amy JJ. Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole: case report. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 769-71.
72. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Emrich LJ. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J Surg Oncol* 1988; 38: 233-9.
73. Van Nagell JR Jr, Hanson MB, Donaldson ES, Gallion HH. Adjuvant vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide therapy in stage I uterine sarcomas. A pilot study. *Cancer* 1986; 57: 1451-4.
74. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, Lentz SS, Whitney CW, Gallion H. 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: 630-4.
75. Wong C, Lele SB, Natarajan N. Effect of adjuvant chemotherapy on long-term survival of stage I uterine sarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 386.
76. Resnik E, Chambers SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. A phase II study of etoposide, cisplatin, and doxorubicin chemotherapy in mixed müllerian tumors (MMT) of the uterus. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 370-5.
77. Hannigan EV. Long-term survival with metastatic uterine sarcoma. *N Y State J Med* 1985; 85: 195-6.
78. Jereczek B, Jassem J, Kobierska. Sarcoma of the uterus: A clinical study of 42 patients. *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258: 171-80.