The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	子宮頸癌治療における原発腫瘍径評価の意義とMRIの有用性-中線量率腔内照射を用いた治療成績からの検討-
Author(s)	笹岡, 政宏; 野本, 由人; 庄司, 一寅 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(8), p. 505-509
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18769
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

子宮頸癌治療における原発腫瘍径評価の意義とMRIの有用性

ー中線量率腔内照射を用いた治療成績からの検討ー

笹岡　政宏[1)]　野本　由人[1)]　庄司　一寅[1)]
小林　茂樹[1)]　豊田　俊[2)]　中川　毅[1)]

1)三重大学医学部放射線医学教室　2)県立医療総合センター放射線科

Radiation Therapy for Uterine Cervix Cancer: Importance of evaluation of pre-treatment tumor size with MR imaging

Masahiro Sasaoka[1)], Yoshihito Nomoto[1)], Kazufusa Shoji[1)], Shigeki Kobayashi[1)], Shun Toyota[2)] and Tsuyoshi Nakagawa[1)]

From May 1992 through December 1995, a total of 42 patients with previously untreated squamous cell carcinoma of the uterine cervix were treated by using middle-dose-rate intracavitary therapy, and their previously treated local tumor volume was evaluated with MRI. According to the staging of FIGO, 2 patients were classified as Stage IB, 2 as IIA, 18 as IIB, 1 as IIIA, 14 as IIIB, 2 as IVA and 3 as IVB.

Cumulative 3-year survival rates were 89% in Stage IIB and 54% in IIIB. 3-year local control rates were 100% in Stage IIB and 67% in IIIB. On the other hand, the cumulative survival rate for the local control group in all stages was 100% at 2 years and 82% at 3 years. For the pelvic failure group it was 41% at 2 years. All of those in the pelvic failure group had bulky local tumor sizes of more than 60mm in the previous treatment MRI study. The 3-year cumulative survival rate and local control rate for tumors less than 60mm were 84% and 100%, but for tumors over 60 mm the respective rates were 45% and 33% ($p < 0.01$).

The a results showed that the group with pretreatment of local tumors over 60 mm on MRI had a poor outcome. We concluded that pretreatment tumor volume is an important factor in prognosis and the evaluation of pretreatment tumor volume by imaging study (MRI) is necessary.

Research Code No. : 609.3

Key words : *Uterine cervix, cancer, Brachytherapy, MR imaging*

Received Jun. 12, 1996; revision accepted Apr. 23, 1997

1) Department of Radiology, Mie University, School of Medicine
2) Department of Radiology, Mie Prefectural Central Medical Center

はじめに

子宮頸部扁平上皮癌は放射線治療単独で根治が目指せる悪性腫瘍であり，線量集中性に優れた小線源治療の非常によい適応疾患である．小線源治療は古くより低線量率腔内照射が行われてきたが，近年本邦を中心に高線量率腔内照射が行われ，外部照射と組み合わせた標準放射線治療が確立された．しかし，この標準治療を行っても根治不能な症例が存在し，生存率の改善も頭打ちとなっているのが現状である．また，特に進行子宮頸癌に対しては放射線治療の限界を指摘する報告も見られる[1)]．大川らはその一要因として原発巣の大きさ(Tumor volume)を挙げており，原発腫瘍径が局所制御，局所再発ならびに遠隔成績に影響を及ぼすと報告している[2)]．したがって放射線治療を行ううえで，治療前に原発巣の大きさを把握することは非常に重要であるといえる．

当施設では放射線治療を行う全症例に対し治療前にMRIを施行し局所病変の評価を行っている．今回，放射線治療を行った新鮮子宮頸部扁平上皮癌症例に対し，その画像を基に局所非制御例(一次制御不能例および局所再発例)を見直し，さらに原発腫瘍径と予後の関係についてretrospectiveな検討を行ったので，文献的考察を加え報告する．

対象および方法

1．対象

対象は1992年3月～1995年12月に三重大学医学部付属病院放射線科において放射線治療を行った新鮮子宮頸部扁平上皮癌42例で，臨床病期(FIGO分類)はIB期2例，IIA期2例，IIB期18例，IIIA期1例，IIIB期14例，IVA期2例およびIVB期3例であった．年齢は28～79歳(平均64歳)，経過観察期間は治療終了後6～44カ月(平均22.4カ月)であった．

2．放射線治療

1993年3月以降行われている治療プロトコールをTable1に示す．外部照射はLinac10MV X線(CLINAC 2100C, Varian社製)を用い前後対向二門照射で1回線量1.8Gy，週

Table 1 Therapeutic Protocol of Uterine Cervix Cancer

Clinical Stage	Whole Pelvis	Central Shield	Brachytherapy
I	–	45Gy	40Gy/4fr
II	30.6Gy	19.8	32/4
III	30.6	19.8	32/4
IV	39.6	10.8	28-32/4

間線量9Gyである．照射野は上縁は第4腰椎上縁，下縁は閉鎖孔下縁，外側縁は臼蓋中央とした．中央遮蔽は幅4cmで子宮底部より下方に設定した．腟内照射は中央遮蔽を行う週より開始し週1回で4週間を原則に行った．使用した小線源治療装置はセレクトロン-MDR(Nucletron社製)，線源はCs-137で1 pellet当たりの線源強度は検定時40mCiであった．線源配置はManchester法に準じ，線量計算は治療計画装置(PLATO)にて行った．

3．効果判定

効果判定は最終的に狙撃生検(組織診)の結果に基づいた．一次効果の判定は治療終了後1カ月の時点で行い，癌細胞の残存を認めないものを一次制御例，癌細胞の残存を認めるものを一次制御不能例とした．また，一次制御例のうち治療後1カ月以降に再び癌細胞陽性となったものを局所再発例，1カ月以降も癌細胞陰性を保っているものを局所制御例とした．

4．MRI

一般に子宮頸癌の腫瘍部はT1強調像で正常子宮頸部組織と等信号，T2強調像では高信号に描出されることから[3),4)]，T2強調像での高信号領域を腫瘍の存在部位とし腫瘍径の測定を行った．腫瘍径は各方向(縦，横，高さ)の最大値で示した．使用機種は静磁場強度1.5テスラ(GE社製Signa 1.5TおよびSigna 1.5T advantage)，撮像にはSpin Echo法を用い，撮像条件はT1強調像で600/15-20/4(TR/TE/excitation)，T2強調像として2000-3000/85-90/2(TR/TE/excitation)である．撮像方向は矢状断像と子宮頸部軸に垂直な断面(軸位断像)とした．

5．検討項目

一般的な臨床病期別の治療成績以外に，局所制御できなかった一次制御不能例および局所再発例の治療前における腫瘍の進展範囲をMRIを用いて見直し，原発腫瘍径の局所制御に及ぼす影響，さらには治療前MRIを基に計測した腫瘍径別の局所制御率，生存率の関係を検討をした．

生存期間は治療開始日より数え，生存率および局所制御率はKaplan-Meier法を用いて算出し，有意差検定はgenerarized Wilcoxon検定を用いた．なお，追跡不能症例は追跡可能最終日をもって局所再発死として扱った．

結　果

1．治療成績(Table 2)

各病期別の累積生存率曲線および無病生存率曲線をFig.1，Fig.2に示す．3年累積生存率および3年無病生存率はII期90%，85%(IIB期89%，71%)，III期61%，44%(IIIB期54%，27%)であった．特に症例の多かったIIB期およびIIIB期での3年局所制御率は各々100%，67%であった(IIIB期1例で28カ月以降追跡不能)．治療終了後1カ月での一次制御不能例はIIIB期2例，IVA期1例およびIVB期2例であった．また局所再発は一次制御の得られた35例中IIIB期の2例にみられた．傍大動脈リンパ転移はIIB期1例，IIIB期1例，他臓器転移IIB期2例，IIIB期2例に見られた．

2．一次効果と生存率

全臨床病期を合わせて一次効果別に累積生存率を比較検討した(Fig.3)．一次制御群では累積生存率は2年で97%，3年で80%であったが，一次制御不能群では2年で40%であり，一次制御群で有意に予後良好であった($p < 0.01$)．

3．原発腫瘍径と局所制御の関係

一次制御不能例と局所再発例を合わせた局所非制御群の詳細をTable 3に列挙した．従来の報告通り臨床病期の進行にともない局所制御が困難となっていたが，MRIを用いた原発腫瘍径の検討では(下線は最大横径を示す)，原発最大横径は全例で60mm以上であった．

Table 2 Treatment Results of Uterine Cervix Cancer

Clinical Stage	All	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
Numbar of Cases	42	2	2	18	1	14	2	3
Cumulative 3-years Survival Rate	74%	100#	100	89	100*	54	50	33*
Desease Free 3-years Survival Rate	62%	100#	100	71	100*	27	50	33*
3-years Local Control Rate	82%	100#	100	100	100*	67	50	33*
Numbar of Non-CR	5	0	0	0	0	2	1	2
Numbar of Local Recurrence	2	0	0	0	0	2	0	0
PAN Metastasis	2	0	0	1	0	1	0	0
Distant Metastasis	7	0	0	2	0	2	0	3

1-year survival and local control rate. * 2-years survival and local control rate. PAN: Paraaortic lymphnode.

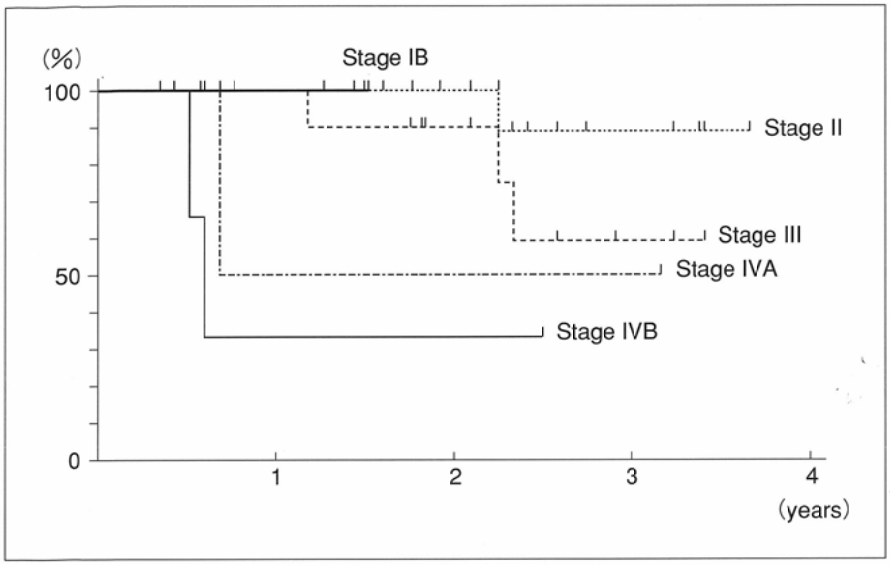

Fig.1　Cumulative Survival of clinical Stage IB, II, III, IVA and IVB

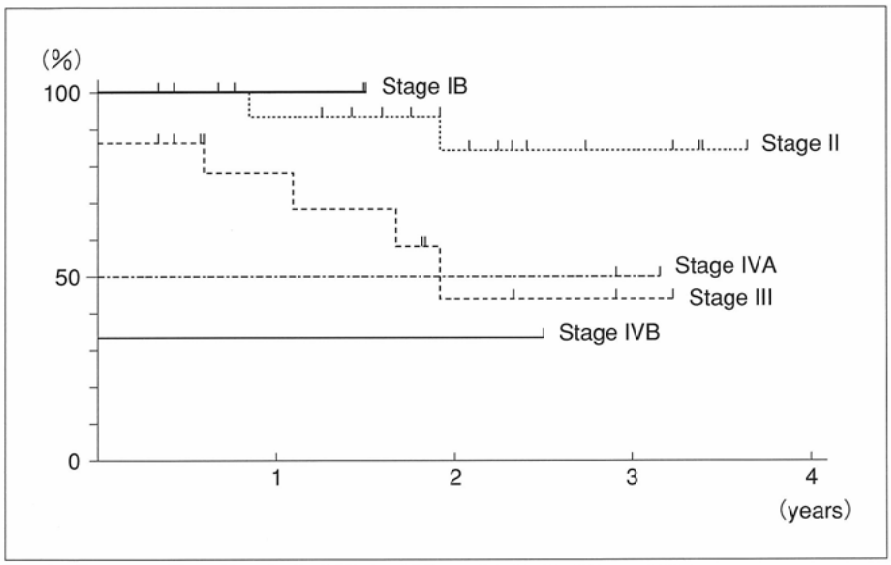

Fig.2　Desease Free Survival of Clinical Stage IB, II, III, IVA, and IVB

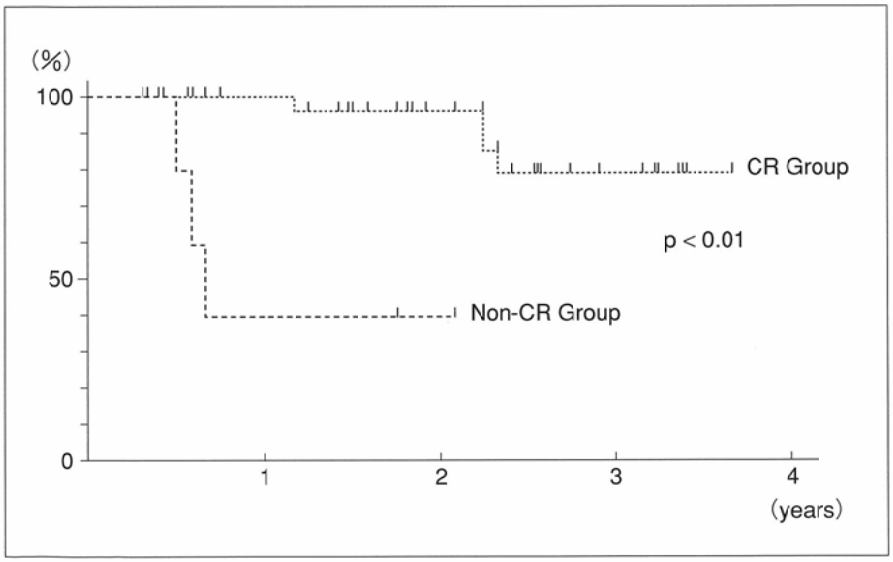

Fig.3　Cumulative Survival of CR ond non-CR Group

また局所制御群と非制御群の原発巣の最大横径の分布をTable 4に示した．局所制御群では平均42.3 ± 16.4mmであるのに対し，局所非制御群では平均70.9 ± 10.5mmであり，局所非制御群で平均最大横径が有意に大きかった(Student t検定，$p < 0.01$)．

4．腫瘍径と局所制御率および生存率の検討

局所非制御群の原発最大腫瘍横径が全例60mm以上であったことより，最大横径が60mm未満と60mm以上の2群に分けて3年局所制御率，3年累積生存率および無病生存率を評価した(Table 5)．最大腫瘍横径60mm未満では局所制御率は100%，累積生存率84%，無病生存率76%であったが，60mm以上では各々33%，45%および15%で有意差を認めた(Fig.4)($p < 0.01$)．横径60mm以上は11例にみられたが臨床病期はIIIB期以上の進行期に限られていた．比較的症例が多く治療成績の不良なIIIB期で同様に検討したところ，最大横径60mm未満群8例では局所制御率，累積生存率は2年および3年でいずれも100%であったが，60mm以上群6例では2年でいずれも22%であり，局所制御率および生存率に有意差を認めた($p < 0.01$)．

考　察

本邦において子宮頸癌に対する放射線治療は標準治療として外部照射と腔内照射の至適線量と線量配分が確立されている[5]が，この標準治療を行ってもいまだ根治不能な症例が存在し，特に進行子宮頸癌に対しては現在の方法では局所制御に限界があるという報告がある[1]．子宮頸癌の死因はそのほとんどが骨盤内再発であり[2]，局所制御率の低下に伴い生存期間が短縮するとされている[2),6),7]．また遠隔転移の頻度も臨床病期の進行に増加するが，局所制御別の検討では臨床病期にかかわらず局所非制御群では局所制御群よりも明らかに発現率が高い報告されている[5),8]．文献的に局所制御率はI期，II期では70～90%と高い値が得られているが，III期では30～60%となり，臨

Table 3 The Patients Charactaristics with Non-Local control Cases

Cases	Clinical Stage	Pretreatment Tumor Volume on MRI (mm)	Result
1	IIIB	69 × 64 × 69	LR
2	IIIB	69 × 54 × 61	LR
3	IIIB	61 × 54 × 89	NCR
4	IIIB	62 × 35 × 62	NCR
5	IVA	70 × 60 × 50	NCR
6	IVB	70 × 70 × 59	NCR
7	IVB	95 × 80 × 80	NCR

LR = Local Recurrence. NCR = Non-CR. The numbar with under line is the maximum tumor width.

Table 4 Maximum Tumor Width on Pre-Treatment MRI of Local Control Group and Non-Local Control Group

Maximum Tumor Width (mm)	Local Control Group	Non-Local Control Group	Total
0-9	2	0	2
10-19	1	0	1
20-29	3	0	3
30-39	9	0	9
40-49	9	0	9
50-59	7	0	7
60-69	3	4	7
70-79	1	2	3
80-89	0	0	0
90-99	0	1	1
100-	0	0	0
Total	35	7	42

床病期の進行にしたがい低下している[3]．ところで原発腫瘍の大きさに着目した同一臨床病期内での局所制御率での検討では，原発巣の大きさの違いにより局所制御率が異なるとする報告が見られる．UtleyらはI期でも子宮頸癌の大きさが5cm以下の場合は局所再発率は1%にすぎないが，5cm以上になると7%に増加すると報告しているし[9]，また荒居ら，大川らもIII期を原発巣の骨盤壁浸潤の程度により大，中，小の3型に分類しそれぞれの骨盤内局所再発率を報告しているが，やはり原発病巣が大きくなるにしたがい局所再発率が増加すると結論付けている(小5～10%，中20%，大20～45%)[2,10]．以上の既存の報告から子宮頸癌，特に進行子宮頸癌の予後改善するためには局所制御率を向上させる必要があるが，その局所制御は臨床病期の進行度にかかわらず原発巣の大きさによって影響されると考えられるため，子宮頸癌における放射線治療においては臨床病期以外の重要な予後因子として原発腫瘍径が挙げられ，予後との関係を検討する必要があると考えた．

今回の結果から臨床病期別の局所制御率および生存率は，中線量率腔内照射装置を用いてた場合でも低線量率あるいは高線量率腔内照射を用いた報告と変わりなく進行病期で成績不良であった．局所制御の観点から検討すると一次制御群では一次制御不能群と比較して生存率は有意に良好で，初回治療における局所制御の重要性が示された．原発腫瘍径別の検討では最大横径60mmを境に局所制御率および生存率に有意差を認めた．また局所制御群と非制御群の間に平均腫瘍横径に有意差を認め，原発腫瘍径は治療成績に影響を及ぼす重要因子であることが示された．さらに一般に予後不良とされるIIIB期でも腫瘍径により予後の異なることが分かり，同一臨床病期の中にも病態の異なる症例が存在することが示され，特に進行臨床病期では治療前に腫瘍径を把握しておくことが重要と考えられた．

ところで原発病巣評価は一般には内診によって行われている．荒居ら，大川らの腫瘍の大きさ別の治療成績の報告も内診に基づく分類である[2,10]．しかし内診による評価は術者の熟練度により差が生じることが容易に想像され客観性や再現性にも乏しい．一方画像診断は視覚的に原発病変をとらえられ，周囲臓器との解剖学的関係の把握も容易で，病変の客観的評価が可能である．われわれは局所の評価にMRIを用いたが，その理由として任意断面の撮像が可能なこと，また優れた組織間コントラストを有することで正常頸部組織と異なる信号として病変を描出できる，すなわち腫瘍病変をT2強調像で高信号病変として描出できることが挙げられる．同時にこの点がCTよりも優れており，現在子宮頸癌の局所評価には最も優れた画像診断法と考えられている[11]．しかしMRIによる子宮頸癌のstagingはいまだ確立されていないので客観性を高めるため，今回は原発腫瘍径の測定を評価方法とした．その結果，原発腫瘍横径によって局所制御率および生存率に有意差が認められ，横径60mmを境に対象とした子宮頸癌症例を予後の異なる2群に分けることが可能であった．われわれの行ったMRIによる腫瘍径の測定は予後不良推測因子を客観的数値として示す

Table 5 Comparison of Survival and Local Control correlated with Tumor Size

	Cumulative 3-years Survival Rate(%)	Desease Free 3-years Survival Rate(%)	3-years Local Contral Rate(%)
Tumor < 60mm	84	76	100
Tumor ≧ 60mm	45	15	33

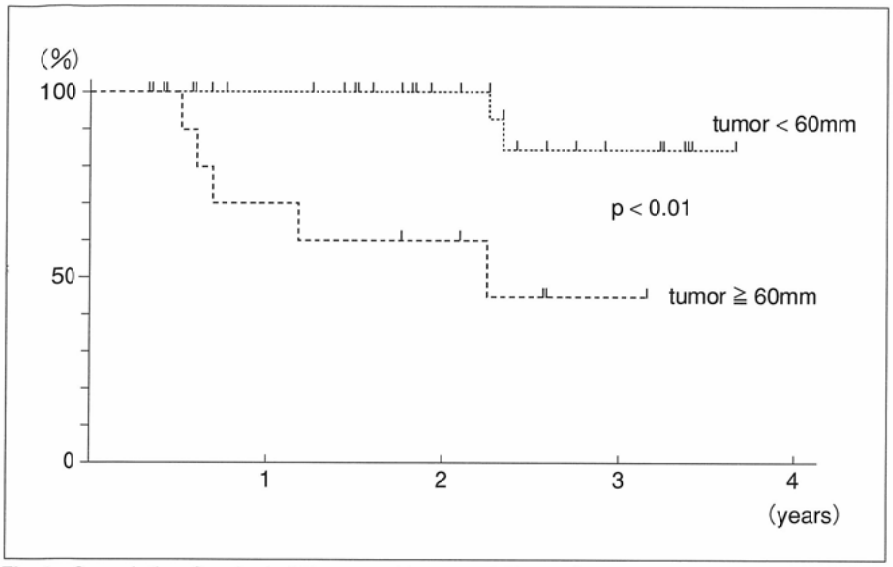

Fig.4　Cumulative Survival of Tumor < 60mm and Tumor ≧ 60mm

ことができ，臨床的に治療開始前に予後不良症例を推測する手段として期待できると考えられた．

われわれは検討結果からMRI，T2強調像による原発腫瘍径の測定で最大横径60mm以上を予後不良群と考えたが，これらの症例が予後不良である原因の一つとして，小線源治療開始時期に小線源治療での有効線量域に標的腫瘍病変が十分に含まれていないことが考えられる．Manchester法に準じて治療を行うならばA点線量域内に標的となる腫瘍全体を含める，すなわちA点levelでの腫瘍横径を4cm以下とする必要がある．その方法として，1)外部照射と小線源治療照の照射線量とその線量配分の再検討，2)化学療法の併用，またManchester法にこだわらないとすれば，3)各症例の腫瘍形態に応じた個別化した線量評価点，線量分布の作成，などが挙げられる．これらのためにはいずれも既存の標準治療では予後不良となる症例を治療開始前に予測する必要があり，また小線源治療開始時の局所病変の把握が不可欠で，そのためには客観的評価を可能とする画像診断を参考にすることが重要になると考えられる．今後はMRIによる小線源治療開始前の局所病変の評価も含めて，原発腫瘍径と予後との関係を検討し，進行子宮頸癌の予後改善に少しでも貢献できることを期待する．

結　語

1992年5月～1995年12月に三重大学医学部放射線科にて放射線治療を行った新鮮子宮頸癌42例の治療成績を検討し，特に局所非制御例(腫瘍残存および局所再発例)と治療前原発腫瘍横径の関係をMRIによる腫瘍径の測定を基に検討した．

1)臨床病期別3年累積生存率はII期90%，III期61%であった．

2)一次効果別に累積生存率を検討すると，一次制御群では2年で97%，3年で80%，一次制御不能群では2年で40%であり，有意差が見られた．

3)局所再発例はIIIB期2例に見られたが，一次制御不能例を合わせた局所非制御はいずれも治療前MRIにて最大腫瘍横径が60mm以上であった．

4)原発腫瘍径別の検討では治療前最大横径が60mm未満の群では3年局所制御率は100%，累積生存率は84%であったが，60mm以上の群では各々33%，45%であり，60mm以上の群で有意に予後不良であった．

5)今回の結果からMRI上原発腫瘍横径60mm以上が予後不良群と考えられた．またMRIは客観的に原発腫瘍径を評価できる有用な手段であり，治療前のMRIにおける原発腫瘍径の測定は臨床的に予後不良群を推定する一指標となる可能性が期待できると思われた．

文　献

1) 手島昭樹，茶谷正史，井上俊彦：子宮頸癌の遠隔操作式高線量率腔内照射　1．生存率，予後因子，死因と再発形式，および障害について．日本医放会誌　47：821-828，1987
2) 大川智彦，喜多みどり，田中真喜子，他：子宮頸癌III期に対する放射線治療成績．KARKINOS 3：403-408，1990
3) Togashi K, Nishimura K, Itoh K, et al: Uterine cervical cancer; Assessment with high-field MR imaging. Radiology 160: 431-485, 1986
4) Togashi K, Nishimura K, Sagoh T, et al: Carcinoma of the cervix; Staging with MR imaging. Radiology 171: 245-251, 1989
5) 荒井龍雄，森田新六，和田　進，他：子宮頸癌の放射線治療基準．癌の臨床　30：496-500，1984
6) 末山博男，佐久本薫，中野政雄，他：局所進行子宮頸癌に対する照射前動注化学療法の評価．臨床放射線　39：691-698，1994
7) 沓木章二，伊東久夫，西口　郁，他：子宮頸癌III期の放射線治療成績；高線量率腔内照射と治療成績．日癌治療会誌　28：1690-1697，1992
8) Faugundes H, Perez C, Grigsby P, et al: Distant metastasis after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24: 197-204, 1992
9) Utley JF, Essen CF, Horn RA, et al: High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10: 2259-2263, 1984
10) 荒井龍雄，森田新六，宮本忠昭，他：進行子宮頸癌の治療．産科と婦人科　9：1387-1392，1986
11) 北垣　一：子宮頸癌の放射線治療効果のMR imagingによる評価に関する研究．日本医放会誌　55：215-221，1995