

Title	MRIによる子宮頸癌腫瘍径と放射線治療における長期予後の関係
Author(s)	林, 敏彦; 加藤, 友康
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(6), p. 250-255
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19256
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

MRIによる子宮頸癌腫瘍径と放射線治療における 長期予後の関係

林 敏彦¹⁾ 加藤 友康²⁾

1) 癌研究会附属病院放射線科(現日本医科大学放射線医学教室) 2) 同婦人科

Usefulness of Tumor Size on MR Imaging in Assessing the Prognosis of Uterine Cervical Cancer Treated with Radiation

Toshihiko Hayashi¹⁾ and Tomoyasu Kato²⁾

The purpose of this study was to assess the usefulness of MR imaging (MRI) in evaluating the primary tumor and predicting the prognosis after radiotherapy for uterine cervical carcinoma. MRI was performed before radiotherapy in 25 patients with squamous cell carcinoma. According to the staging of FIGO, 3 patients were classified as stage Ib, 1 as IIa, 5 as IIb, 13 as IIIb, 2 as IVa, and 1 as IVb. Three-dimensional diameters (transverse, anteroposterior, and craniocaudal) of the primary tumor were evaluated on T2-weighted images. For patients with tumors ≤ 4 cm in craniocaudal diameter, i.e., the length of the tumor parallel to the long axis of uterine body, five-year disease-free survival (DFS) was 70%. For patients with tumors > 4 cm in craniocaudal diameter, the 5-year DFS was 37%. The difference between the two groups was statistically significant. For patients with tumors ≤ 4 cm and > 4 cm in transverse or anteroposterior diameter, 5-year DFS was 63% and 50% respectively. There was no statistically significant difference between the two groups. The results showed the craniocaudal diameter of the tumor to be the most critical factor in predicting prognosis after radiation therapy in uterine cervical cancer. Moreover, MRI was an important means of evaluating the depth of uterine cervical carcinoma. In conclusion, MRI is useful in evaluating the effect of radiotherapy and predicting prognosis in uterine cervical cancer.

Research Code No. : 520.9

Key words : Uterine neoplasms, MR; Uterine neoplasms,
therapeutic radiology; Therapeutic radiology

Received Dec. 1, 1998; revision accepted March 2, 1999

1) Department of Radiology, Cancer Institute Hospital

2) Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital

はじめに

婦人科悪性腫瘍の中で子宮頸部扁平上皮癌は最も頻度の高い疾患であり、子宮頸癌に対する照射方法は確立されているものの、根治不能な症例はいまだ存在するのが現状である。子宮頸癌の予後を決定する因子として腫瘍径、腫瘍体積、子宮外浸潤、リンパ管や脈管浸潤、リンパ節転移などがあげられる¹⁾⁻⁴⁾。このうち腫瘍径については4cmを越えると予後不良という報告があり⁵⁾⁻⁸⁾、国際産婦人科連合(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)は1994年子宮頸癌のIb期の改訂を行い、腫瘍径4cm以内をIb1期、4cmを超えればIb2期と細分類した⁹⁾。腫瘍径の測定方法については明記されていないため、内診、CT、MRI、超音波検査と種々の報告がある¹⁰⁾⁻¹⁵⁾。

MRI(magnetic resonance imaging)は、現在のFIGO分類の方法として公式には用いられていないが、実際には子宮頸癌の局所進行度、放射線治療効果の判定に有用とされている^{16),17)}。そこで、MRIによる腫瘍径の測定に注目した。これまでMRIで正確に測定された腫瘍径と予後を詳細に検討した報告は限られている¹⁸⁾⁻²¹⁾。今回われわれはMRIで計測された直交する三方向の腫瘍径と予後の関係について検討を行い、知見を得たので報告する。

対 象

1992年1月から1993年12月までに癌研究会附属病院において、61例の子宮頸部扁平上皮癌に対し初回治療として放射線治療が施行された。そのうち、放射線治療前にMRIを撮像した25例を検討対象とした。MRI検査から治療開始までの期間は、0日から最長28日までであった。対象の背景因子を表に示す(Table 1)。なお対象症例は長期予後を検討するため1992年1月から1993年12月までの症例を対象とした。

治療開始時の年齢は41~84歳(中央値64歳)であった。FIGOの分類に基づく臨床進行病期はIb期3例、IIa期1例、IIb期5例、IIIb期13例、IVa期2例、IVb期1例であった。治療後観察期間は2カ月から71カ月までで、中央値29カ月で

Table 1 Patients' characteristics

Case No.	Age	Clinical stage	MRI stage	Tumor size a × b × c (mm)	Tumor volume (cm ³)
1	51	II b	I b	15 × 15 × 10	1
2	76	I b	I b	15 × 10 × 12	1
3	65	I b	I b	20 × 18 × 15	3
4	64	IV b	II b	30 × 28 × 20	9
5	52	III b	I b	18 × 17 × 23	4
6	84	II a	II b	32 × 43 × 28	20
7	52	III b	II b	50 × 47 × 28	34
8	72	II b	II b	40 × 37 × 29	7
9	78	II b	I b	55 × 40 × 30	35
10	70	III b	II b	34 × 40 × 30	21
11	65	I b	I b	45 × 30 × 35	25
12	72	II b	II b	38 × 28 × 37	21
13	51	III b	IV a	55 × 23 × 40	26
14	42	III b	II b	47 × 50 × 45	55
15	44	III b	IV a	55 × 60 × 45	78
16	55	III b	II b	72 × 62 × 47	110
17	66	III b	II b	72 × 70 × 48	127
18	72	III b	II b	60 × 50 × 50	78
19	73	IV a	IV a	42 × 33 × 55	40
20	79	III b	II b	60 × 30 × 60	57
21	59	III b	II b	48 × 40 × 60	60
22	41	III b	II b	35 × 63 × 60	69
23	45	II b	II b	43 × 40 × 62	56
24	59	IV a	IV a	80 × 55 × 78	180
25	54	III b	II b	90 × 85 × 90	360

ある。

放射線治療として外部照射と腔内照射を行った。外部照射は10MVライナックX線を用い1回線量2Gy、週5回で計50Gy照射し、照射野は全骨盤とし中央遮蔽を行った。

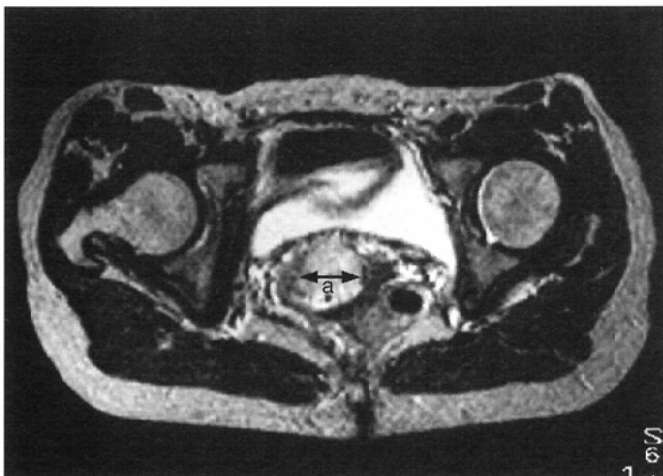


Fig. 1 Method of measuring tumor size by MR image.
(A) a: Width.
(B) b: Anteroposterior diameter, c: Craniocaudal length.

RALSによる腔内照射は高線量率腔内照射で、A点線量で計20~40Gyを照射した。

方法

1. MRI撮像

放射線治療開始前に骨盤部MRIが全例で施行された。MR装置は1.5テスラ超伝導型(東芝製MRT-200RX)を使用した。T1強調横断像(SE500/15/90/1.5(TR/TE/FA/excitations)), T2強調横断、矢状断像(SE法2000/80/90/1, または1500/60/140/1.3)を撮像した。スライス厚は5~6mm, スライス間隔はスライス厚の20%とした。撮像範囲は35~50cm, マトリックスは256 × 128とした。

2. 検討項目

一般に子宮頸癌の腫瘍部はT2強調像で高信号に描出されることから、T2強調像で高信号領域を腫瘍の存在部位とし腫瘍径の測定(左右 a, 前後 b, 高さ c)をmm単位で計測した。腫瘍径の測定は、1名の放射線科医と1名の婦人科医にて行った。計測はノギスを使い、2名の医師がT2強調像から測定される腫瘍径を計測し、合意のうえ決定した。腫瘍

径は各方向の最大値で示した(Fig. 1)。また腫瘍体積を計測された腫瘍径から以下のごとく算出した。

$$\text{腫瘍体積 (cm}^3\text{)} = a(\text{cm}) \times b(\text{cm}) \times c(\text{cm}) \times \pi/6$$

a = T2強調横断像における腫瘍の左右径

Table 2 Comparison between MR imaging and clinical staging of tumors

MR stage	Clinical stage					
	I b (n=3)	II a (n=1)	II b (n=5)	III b (n=13)	IV a (n=2)	IV b (n=1)
Ib (n=6)	3	0	2	1	0	0
II b (n=15)	0	1	3	10	0	1
IV a (n=4)	0	0	0	2	2	0

b = T2強調矢状断像における腫瘍の子宮軸に直交する前後径

c = T2強調矢状断像における腫瘍の子宮軸方向の径

3. 統計学的処理法

生存率はKaplan-Meier法を用いて算出し、有意差検定は一般化Wilcoxon検定を用いた。なお追跡不能症例(5例)は追跡可能最終日をもって局所再発死として扱った。

4. MRIから測定された原発腫瘍径と生存率の関係

測定された腫瘍径(a, b, c)について、以下のように2群に分け、各群の生存率を比較した。

A: 原発腫瘍の左右径(a)または前後径(b)のうち大きい方の径が4cm以下と、4cmを超える群に分類。

B: 高さ方向(c)の径が4cm以下と、4cmを超える群に分類。

C: 腫瘍体積が35cm³以下と35cm³を超える群で分類した。

a = b = c = 4cmとすると、腫瘍体積が約35cm³となることから、腫瘍体積35cm³を境界とした。

5. MRIによるT因子の評価と生存率の関係

MRIによりT因子を評価し病期分類を行い生存率の関係を検討した。MRIによる病期分類にはTogashiらによる評価基準を適用した²²⁾。

6. 腫瘍径別の局所制御率、遠隔転移率

放射線治療終了1カ月までに、子宮頸部に癌が病理組織学的に認められなくなった場合を局所制御とみなした。遠隔転移については、治療開始前に発見された遠隔転移を含め、腫瘍径別の遠隔転移率を求めた。

結 果

1. 臨床病期とMRIによる病期分類の関係

(Table 2)

FIGOに基づく臨床病期分類でIIIb期に分類されたのは25例のうち13例であったが、MRIによりIIIb期と判定しうる症例は存在しなかった。MRIによる病期分類ではIb期6例、IIb期15例、IVa期4例であり、MRIではIb期またはIIb期と診断され、内診ではIIIb期と診断されるような症例の多くは4cmを超える例であった。臨床病期による生存曲線では、IIa期1例およびIIb期5例の計6例とIIIb期13例がFig. 2の如く途中で交叉し、5年間ではII期がIIIb期より予後が不良となる傾向にある結果となった。

一方MRIによる病期分類ではIb期6例とIIb期15例の生存曲線が交叉することはなく、予後と良好な相関を示した(Fig. 3)。

2. 腫瘍径と生存率の検討

原発腫瘍径を4cmで2群に分類し生存率を求めた。左右径あるいは前後径が4cm以下群は8例で5年無病生存率は63%、4cmを超える群の17例では50%で、4cmを超える群の生存率は悪い傾向にあったが2群間に有意差(p=0.20)はなかった(Fig. 4)。一方腫瘍径の高さが4cm以下群は13例で5年無病生存率は70%、4cmを超える群の12例では37%で、2

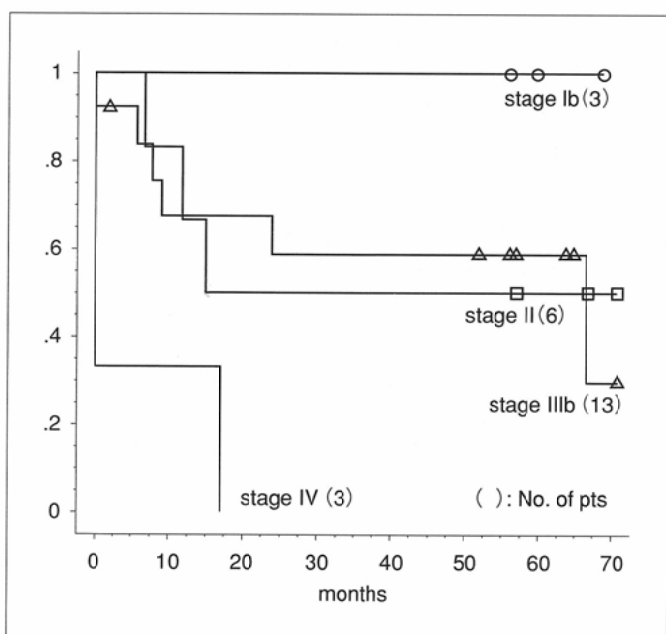


Fig. 2 Disease-free survival according to clinical stage.

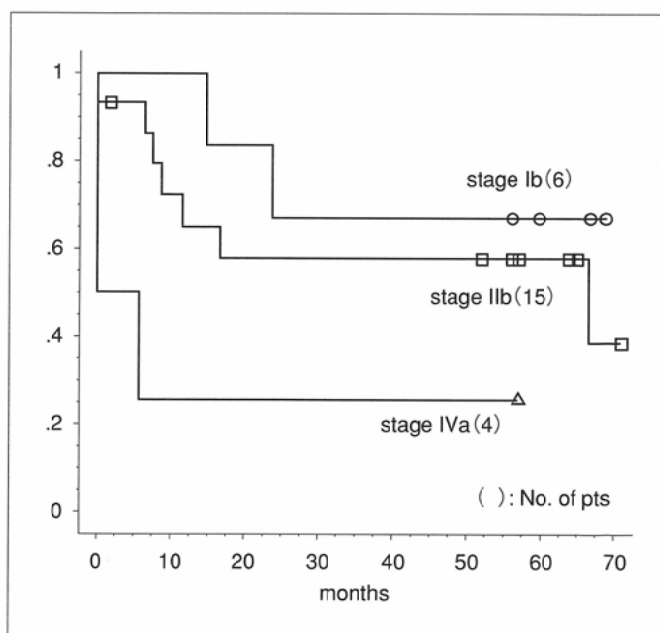


Fig. 3 Disease-free survival according to MRI stage.

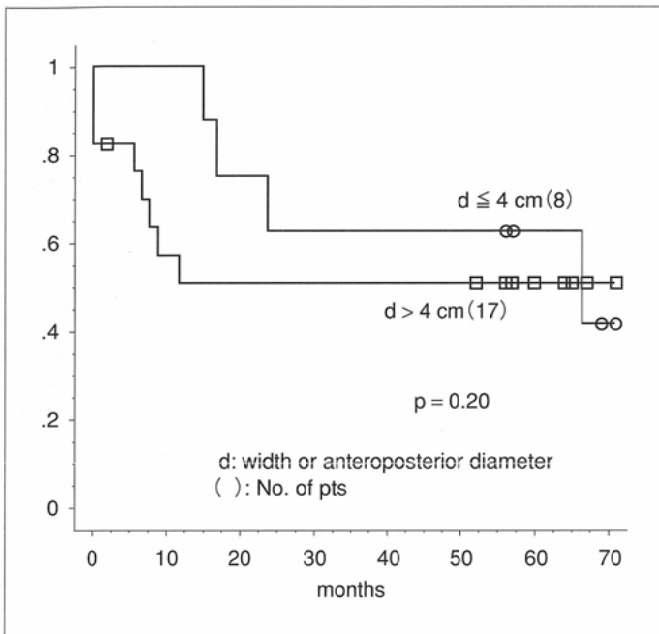


Fig. 4 Disease-free survival correlated with tumor diameter.

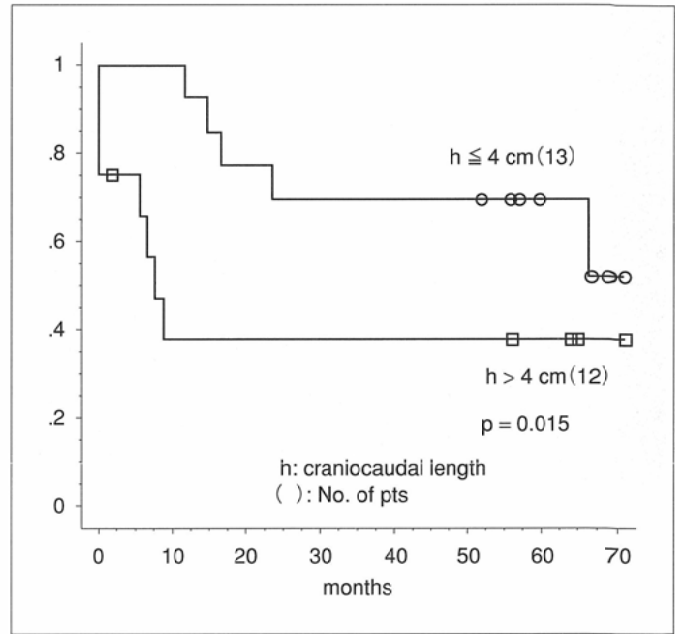


Fig. 5 Disease-free survival correlated with tumor height.

群間に有意差($p = 0.015$)を認めた(Fig. 5).

腫瘍体積は 35cm^3 で2群に分け、両群の無病生存率には有意差が認められた($p = 0.015$)。腫瘍体積の増大と共に予後は不良となった。 35cm^3 を超える群12例の全例で高さ方向が4cmを超えていた。

3. 局所再発および遠隔転移

腫瘍径のうち高さ方向を2群に分類した結果は、高さが4cm以下群の13例の全例が局所制御がなされ、局所再発はなかった。しかし遠隔転移は4例(31%)みられ、リンパ節転移2例、肺転移1例、骨転移1例であった。肺転移と骨転移の症例は原病死したが、リンパ節転移2例は放射線治療と化学療法により局所制御がなされている。

一方4cmを超える群12例中5例(42%)に非局所制御が存在し、局所制御群のうち2例に局所再発を認めた。遠隔転移は5例(42%)あり、骨転移2例、癌性腹膜炎3例であった。非局所制御例と遠隔転移例の7例は、全例原病死した。

考 察

現在のFIGO分類にはMRIは組み入れられていないものの病期診断に有用という報告が多い^{(16), (17), (22)}。しかし腫瘍径は内診所見や摘出標本から計測したものが多く、MRIを用いた報告はほとんどない。従って腫瘍径の測定値には施設間での誤差が予想される。MRIで測定される腫瘍径にはばらつきが少ないと考えられ、客観的評価に優れると思われる。

原発腫瘍径あるいは腫瘍体積から予後を検討した報告では、腫瘍径の増大あるいは腫瘍体積の増大とともに予後は悪くなるという報告が多い^{(1)- (8), (10)- (15)}。腫瘍径4cmで分類し

た報告によるとChungらは、腫瘍径が4cm未満の症例の局所再発率は5%、2年生存率が92%であるのに対し、4cm以上の症例では局所再発率が40%、2年生存率は47%で、Ib2期相当の症例の予後が極めて不良としている⁵⁾。またAlvarezらによると、腫瘍径が1cm以下の症例で10年生存率は92%、1.1cmから4cm以下の症例の10年生存率は70%、4cmを超える腫瘍径でリンパ節が2個以下の症例の10年生存率は56%、4cmを超える腫瘍径でリンパ節が3個以上の症例の10年生存率は13%と極めて予後不良であると報告した⁶⁾。

Mayrらは、放射線治療が施行された子宮頸癌症例の腫瘍体積を治療前後にMRIで測定し、生存率と局所再発率を検討した結果、腫瘍体積が 40cm^3 を超えると局所制御率は低下し、予後は不良となると報告した¹¹⁾。またBurghardtらによると子宮頸癌で手術された症例1028例について検討した結果、腫瘍体積が 50cm^3 以上になると、5年生存率は有意に低下し、リンパ節転移も71%と高率に合併していた。FIGO分類より腫瘍体積が予後と良好に相関することを示した¹⁰⁾。

内診による子宮頸癌のstagingが不正確なのはTNM分類とpTNM分類による治療成績からみて明らかである²³⁾。さらに、特に大きな腫瘍ではIIIbとしやすく、過大評価の傾向があることが本研究結果から見いだされた。臨床病期IIIb期以上の腫瘍径3方向のうち前後径または左右径の最大値の平均は56.7mm(最小18mm~最大90mm)であった。一方、臨床病期I期およびII期の前後径または左右径の最大値の平均は34.8mm(最小10mm~最大55mm)であった。一方MRIによるT因子の評価では、臨床病期IIIb期と診断されていた症例はいずれもIb期またはIIb期と診断された。このようにbulkyな腫瘍は内診ではIIIb期と診断されやすいことが考えられた(Fig. 6)。MRIではコントラスト分解能が良いことと、任意

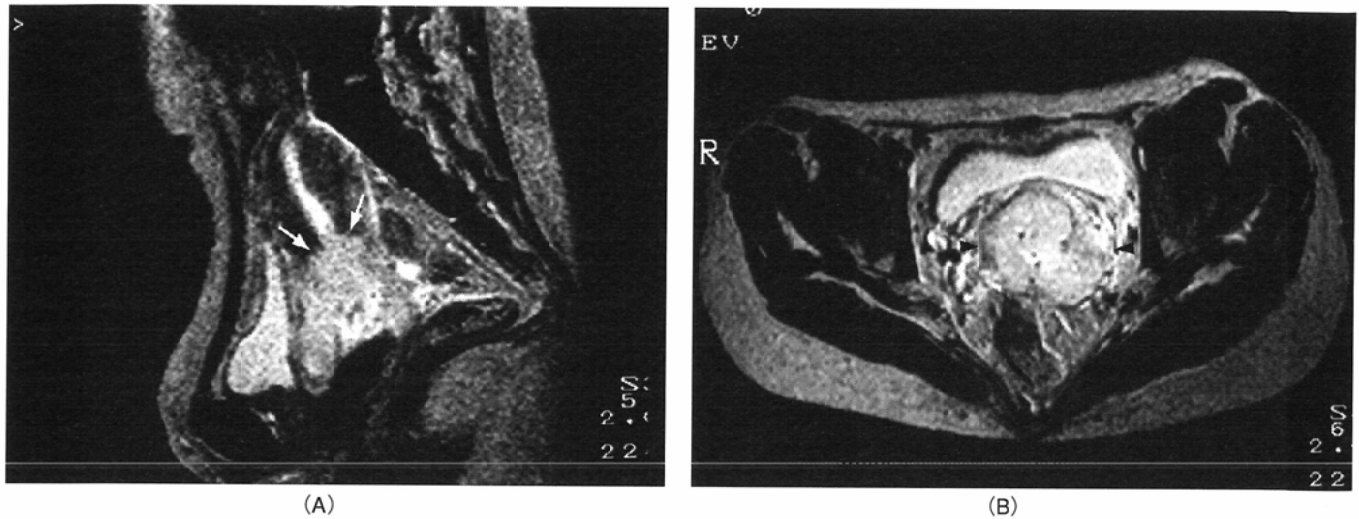


Fig. 6 MR imaging IIb and clinical stage IIIb carcinoma of the cervix in a 41-year-old woman.
 A: Sagittal T2-weighted image before radiotherapy shows deep myometrial invasion (arrows).
 B: The tumor extends to the bilateral parametrium, but no direct invasion to the pelvic wall is seen (arrowheads).

の断面を撮像することが可能なことから正確な腫瘍径を計測することが他の検査法と比較し容易である。さらに傍組織浸潤や膀胱、直腸浸潤について比較的正確に判定が可能であるという特徴を有する。今回の検討では臨床病期による生存率曲線でII期とIIIb期が交叉したのに対し、MRIの病期分類による生存率曲線では良好な相関が得られ、MRIは予後を推定する病期分類の判定方法としても有用であると考えられた。

さらに放射線治療効果をMRIで測定した腫瘍径で評価した報告によると、最大径が6cm以上の場合、予後不良となつた結果が得られている^{20),21)}。このように諸家の報告によれば腫瘍径は最大径としており、その方向性と予後については言及されていない。本研究結果では、腫瘍径のうち左右径または前後径の最大値が4cmで分類した場合に、両群の無病生存率に有意差を認めなかったのに対し、高さ方向の腫瘍径を4cmで分類した場合に、両群の無病生存率に有意差を認めた。腫瘍体積が35cm³より大きい場合は、高さ方向はいずれも4cmを超えており、体部への浸潤傾向がみられた。原発腫瘍径の測定法について、新FIGO分類で腫瘍径4cmの測定方法についての規定はなく、腫瘍径の測定は施設間あるいは担当医療者間で若干の相違があるものと思われるが、今回測定された3腫瘍径のうち、左右径と前後径は視診や内診による測定が可能と考えられる。一方、高さ方向の腫瘍径の測定については内診では困難である。われわれの検討では腫瘍径の方向性についても詳細な検討を加えた結果、高さ方向が予後と密接に相関する結果が得られた。特に高さ方向について腫瘍の進展状況はMRIのみ判定可能と考えられ、方向性を含めた原発腫瘍径の正確な評価にはMRI診断が重要な役割を果たすことが考えられる。

高さ4cmを超える場合の予後が不良となる原因として、局所制御率の低さと遠隔転移の多さが原因として挙げられ

る。bulkyな腫瘍の局所制御率が悪いということが報告されているが^{22),12)}、腫瘍の発育形態によって変化することが考えられる。内向性形態のbulky腫瘍では体部方向の浸潤が深くなるため、体部に存在する病変に対する放射線治療の線量分布が十分でないこともあり得る。そのため局所制御率の低下や遠隔転移の発生頻度が高くなる可能性がある。今回の検討でも、左右、前後径が大きい症例よりも遠隔転移の率が高いことは頸癌の進展様式について考える上で興味深い。子宮頸癌のneoadjuvant chemotherapyの治療効果判定をMRIにより検討した報告で、頸癌の子宮軸方向、つまり体部浸潤をみとめた症例では腫瘍縮小率が低い傾向にあることが示され、予後に反映する因子として、体部浸潤の有無の必要性が示唆されている¹⁸⁾。今後、体部に深く浸潤する進展形式をとる頸癌の放射線治療を計画する際、十分注意し考慮する必要があると考える。

結 語

1. 1992年1月から1993年12月に癌研究会附属病院にて、治療前のMRIが施行され放射線治療が施行された子宮頸部扁平上皮癌25例を対象に、腫瘍径が長期予後に及ぼす影響について検討した。
2. 原発腫瘍径はMRIで3方向測定し、4cmを境界として2群に分類し検討した。腫瘍径のうち左右径または前後径が4cm以下の群では5年無病生存率が63%、4cmを越える群では50%で2群間に有意差は認められなかった($p=0.20$)。子宮軸方向(高さ方向)を4cmで2群に分類した場合は、4cm以下の群で70%、4cmを越える群は37%で2群間に有意差を認めた($p=0.015$)。
3. 原発腫瘍径の高さ方向が4cmを超えると予後が不良となる原因として、局所制御率の低下と遠隔転移の増加が考えられた。

4. 腫瘍体積が35cm³以下の群の5年無病生存率は69%, 35cm³を超える群では37%で予後は有意に不良であった(p=0.015). 35cm³を超える群の高さ方向の腫瘍径は12例すべて4cmを超えていた.
5. 腫瘍径のうち子宮軸方向はMRIで正確な測定が容易であり, 予後を予測する因子の測定方法として有用であることが考えられた.

稿を終えるに当たり, ご校閲を頂いた日本医科大学放射線医学教室 隈崎達夫主任教授に深く感謝の意を表します. また, 貴重な症例をご提供頂いた癌研究会附属病院婦人科の荷見勝彦部長他, 婦人科の先生方, 日頃よりご指導頂いた癌研究会附属病院放射線科の山下 孝部長をはじめとする放射線科の先生方に深謝致します.

本研究の要旨は, 第57回日本医学放射線学会総会(1998年, 神戸)で発表した.

文 献

- 1) Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, et al: Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 69: 181-186, 1992
- 2) Thoms WW, Jr, Eifel PJ, Smith TL, et al: Bulky endocervical carcinoma: A 23-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 491-499, 1992
- 3) Sevin BU, Nadji M, Lampe B, et al: Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy. *Cancer* 76 (Suppl): 1978-1986, 1992
- 4) Burghardt E, Pickel H, Haas J, et al: Prognostic factors and operative treatment of stage IB to IIB cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 156: 988-996, 1987
- 5) Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al: Analysis of factors contributing to treatment failures in stages IB and IIA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 138: 550-556, 1980
- 6) Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, et al: Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 35: 130-135, 1989
- 7) Killackey MA, Boardman L, Carroll DS: Adjuvant chemotherapy and radiation in patients with poor prognostic stage Ib/Ia cervical cancer. *Gynecol Oncol* 49: 377-379, 1993
- 8) 平井康夫, 竹島信宏, 矢納研二, 他: 子宮頸癌Ib期のFIGO新分類(IB1, IB2)について—各種予後因子の検討—. *産科と婦人科* 9: 1247-1251, 1997
- 9) Creasman WT: New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 38: 352-357, 1995
- 10) Burghardt E, Baltzer J, Tulusan H, et al: Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 70: 648-655, 1992
- 11) Mayr NA, Magnotta VA, Ehrhardt JC, et al: Usefulness of tumor volumetry by magnetic resonance imaging in assessing response to radiation therapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 915-924, 1996
- 12) Peres CA, Grigsby PW, Nene SM, et al: Effect of tumor size on prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 69: 2796-2806, 1992
- 13) Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR: Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: A multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 205-210, 1992
- 14) Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al: Prospective surgical-pathological study disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 38: 352-357, 1990
- 15) Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, et al: The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 9-16, 1994
- 16) Hricak H, Powell CB, Yu KK, et al: Invasive cervical carcinoma: Role of MR imaging in pretreatment work-up: Cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology* 198: 403-409, 1996
- 17) Hricak H, Yu KK: Radiology in invasive cervical cancer. *AJR* 167: 1101-1108, 1996
- 18) 天野真紀, 加藤友康: MR imagingによる子宮頸癌Neoadjuvant Chemotherapyの治療効果判定と予測. *日本医放会誌* 57: 176-181, 1997
- 19) 岡田 進, 趙 圭一, 天野真紀, 他: 子宮頸癌の放射線治療後のMR imaging—手術を行った症例におけるMR imagingと病理との対比—. *日本医放会誌* 57: 26-27, 1997
- 20) 北垣 一: 子宮頸癌の放射線治療のMR imagingによる評価に関する研究. *日本医放会誌* 55: 215-221, 1995
- 21) 笹岡政宏, 野本由人, 庄司一寅, 他: 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—. *日本医放会誌* 57: 505-509, 1997
- 22) Togashi K, Nishimura K, Sagoh T, et al: Carcinoma of the cervix: Staging with MR imaging. *Radiology* 171: 245-251, 1989
- 23) 加藤友康, 荷見勝彦: TNM分類 婦人科. *癌と化学療法* 25: 765-773, 1998