

MRI 画像による術前子宮頸部扁平上皮癌の 腫瘍体積の測定と子宮外進展との関連性

岡山大学医学部産科婦人科学講座 (指導: 工藤尚文教授)

瀬 崎 宏 之

(平成12年5月29日受理)

Key words : 子宮頸部扁平上皮癌, 子宮外進展, 腫瘍体積, MRI

緒 言

子宮旁組織浸潤をはじめとする子宮外進展の有無は子宮頸癌の予後を左右する重要な因子である。したがって治療前に子宮外進展を把握することは治療方針の決定上きわめて重要な意義を持つ。腫瘍の浸潤, 進展は腫瘍そのものの特性, 個体の反応性の差により異なると考えられるが, 腫瘍の大きさ (体積) も一つの要素と考えられる。Burghardt は円錐切除の連続切片標本から腫瘍体積を測定し, 腫瘍体積が500mm³以下の症例では脈管浸襲を伴わなければ転移がない¹⁾²⁾と報告している。また Lohe は500mm³以下の腫瘍の134例中131例に局所再発がなかった³⁾との報告をしている。これらの報告は, 摘出物全例について旁組織浸潤, リンパ節転移を組織学的に検討した報告ではないが, 腫瘍体積に注目した検討である。しかしながら頸癌の腫瘍体積を計測する簡便な方法がなかったため腫瘍体積と子宮外進展との関係を詳細に検討した報告は以後なされていない。われわれはこれまで, 連続切片を作製することなく摘出標本の腫瘍体積を簡便に測定できる方法を考案し, 腫瘍体積と子宮外進展に一定の関係を見出ししてきた⁴⁾。そこで今回, MRI 画像が子宮頸癌の病巣そのものを直接描出する⁵⁾という特性を利用し, 治療前に腫瘍体積を正確に測定し得るか否かを検討し, さらにそれを用いて子宮外進展を予測する可能性についても検討した。

対象と方法

対象は1988年1月から1992年12月までの5年間に岡山大学医学部附属病院産婦人科で術前治療を行うことなく広汎性子宮全摘術および両側骨盤リンパ節廓清術を施行した子宮頸部扁平上皮癌40例である。臨床進行期はI b期20例, II b期20例であり, その組織型は大細胞非角化型24例, 小細胞非角化型12例, 大細胞角化型4例であった。年齢は24歳から68歳で平均52.9歳であった。40例全例に術前MRI評価を行った。使用機器は, Resona (0.5T), MagnetomH15 (1.5T), MRT50A (0.5T) のいずれかを用い, すべて超電導型機器であった。T2強調画像を得るための撮像方法は矢状断とし, スライス厚を2~13mmに設定した。MRI画像をイメージスキャナー(エプソンGT8000)で直接コンピュータの画像処理ソフト(Photo Shop)上へ画像入力した。入力時にはMRIのフィルム上にあるスケールも入れ, 実測できるようにした。子宮頸部を拡大して腫瘍をディスプレイ上で観察し, 腫瘍像の確認が可能であった症例は腫瘍輪郭の最外側部分をペンツールを用いてトレースした。加工した画像をHyper-cardで自作した測定用ソフトに取り込み腫瘍断面積を計測した。この測定用ソフトでは取り込んだ画面に1mmの格子をかけ腫瘍最外側と1mmの格子との交点を結んでできる多角形を腫瘍断面とした。すなわち腫瘍最外側と1mmの格子との交点の座標を結んでできるn角形を腫瘍断面とし, 交点をZ₁, Z₂, Z₃, ……Z_n, その座標を(X₁, Y₁), (X₂,

$Y_2), (X_3, Y_3) \dots (X_n, Y_n)$ とする. n 角形の腫瘍断面積 S は, $S = 1/2 \{ (X_n Y_1 - X_1 Y_n) + \sum_{i=2}^n (X_{i-1} Y_i - X_i Y_{i-1}) \}$ で算出される (図1). 腫瘍体積の測定はそれぞれのスライスに描出された腫瘍の面積をスライス厚で積分して算出した. これらの測定値を実際の摘出物からわれわれの開発した測定法⁴⁾で得られた腫瘍体積 (図2) と比較検討した. また MRI で測定した腫瘍体積で治療前にどの程度子宮外進展を

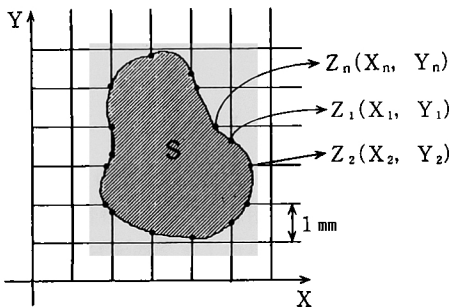


図1 多角形の面積計算方法
 n 角形の腫瘍の最外側と格子の交点の座標
 $Z_1(X_1, Y_1), Z_2(X_2, Y_2), Z_3(X_3, Y_3), \dots, Z_n(X_n, Y_n)$
 n 角形の面積: S
 $S = 1/2 \{ (X_n Y_1 - X_1 Y_n) + \sum_{i=2}^n (X_{i-1} Y_i - X_i Y_{i-1}) \}$

予測し得るか検討するため, それぞれの症例のリンパ節転移, 子宮旁組織浸潤, 遠隔転移の有無など臨床病理学的因子を詳細に解析した.

結 果

1. MRI 画像による腫瘍体積の測定結果と子宮外進展

MRI 画像から計測した腫瘍体積と術後の病理

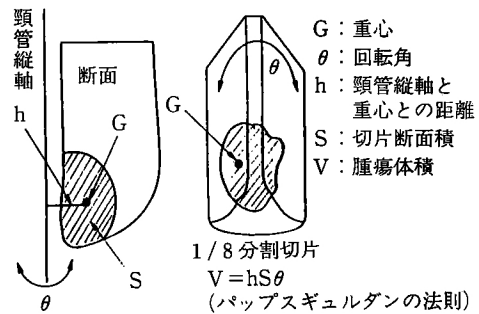


図2 摘出物からの腫瘍体積計算方法 (文献4より引用)
 8 分割した切片の腫瘍の体積を V , 断面の面積を S , 重心の座標 (*) より回転軸 (頸管) までの距離を h とすると, 分割された切片の腫瘍体積 V は
 $V = \pi/4 \times S \times h$
 と表わせる
 (*) n 角形の重心, $G(X_c, Y_c)$
 $X_c = 1/n \sum_{i=1}^n (X_i), Y_c = 1/n \sum_{i=1}^n (Y_i)$

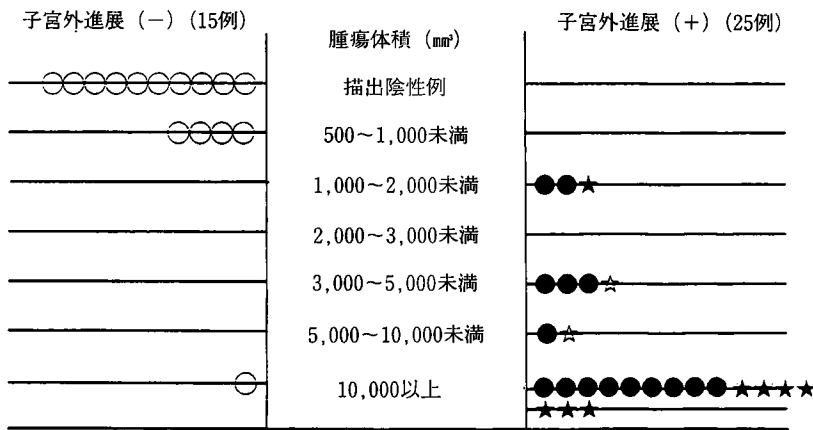


図3 MRI 画像による腫瘍体積測定結果と子宮外進展
 ○…子宮外進展陰性 ●…子宮旁組織浸潤のみ陽性
 ☆…リンパ節転移のみ陽性 ★…リンパ節転移子宮旁組織浸潤ともに陽性

組織診断による子宮外進展との関係を図3に示す。MRI画像によって腫瘍体積が測定可能であった症例は40例中30例であった。腫瘍の描出率はI b期で20例中12例(60%)、II b期で20例中18例(90%)であった。腫瘍体積の最小値は524mm³で(図4, 5), 測定が可能であった30例のう

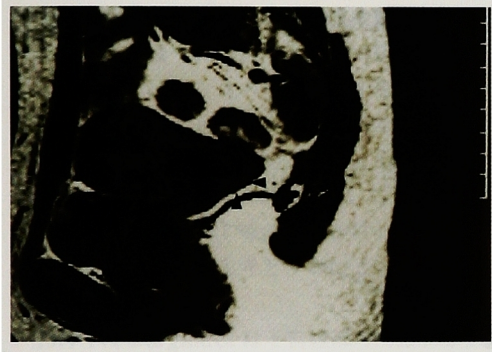


図4 最小測定可能症例(矢頭)(MRI)

ち腫瘍体積が3,000mm³以上の比較的大きい腫瘍は23例あり, そのうち22例(95.7%)に子宮外進展を認めた。子宮外進展を認めなかった1例は腫瘍体積29,720mm³と大きい腫瘍であったが, 外向発育性であった。腫瘍体積3,000mm³未満の症例では7例中3例(42.9%)に子宮外進展を認めた。40例中10例においてはMRI画像上腫瘍陰影がまったく描出されず, 腫瘍体積の計測は不可能であった。これらの描出陰性例を病理組織診断で確認したところ, すべて浸潤の深さは7.0mm未満と浅く, 縦軸方向の広がりには10~17.0mmと小さな腫瘍が大部分であった。またこれらの摘出標本による腫瘍体積の実測値はすべて500mm³以下であり, 病理学的子宮外進展は認められなかった(表1)。一方, 子宮外進展の有無に注目すると, 子宮外進展のなかった症例は5例で, うち4例は体積が500~1,000mm³と小さく1例のみが30,542mm³と比較的大きな腫瘍であった。り



図5 最小測定可能症例(摘出組織標本)

10mm
└───┘

表1 MRI上腫瘍像描出陰性例の臨床病理学的因子

No	症例	年齢	臨床進行期	組織型	浸潤の深さ (mm)	縦軸方向の幅 (mm)	組織標本の腫瘍体積 (mm ³)
1	K.K	47	PK I b	micro conf	1.2	17	25
2	M.T	45	PK I b	LNK	3.5	11	77
3	Y.D	35	PK I b	LNK	3.0	15	217
4	K.N	62	PK I b	LNK	4.0	10	289
5	M.E	57	PK II b	SNK	4.0	10	309
6	N.S	48	PK I b	LNK	6.0	12	314
7	M.I	60	PK I b	SNK	6.0	11	321
8	K.I	48	ZK II b	SNK	7.0	12	333
9	H.I	57	PK I b	LNK	7.0	13	396
10	A.I	61	PK I b	LNK	5.0	12	415

micro conf: micro invasion confluent type, LNK: Large cell nonkeratinizing type, SNK: Small cell nonkeratinizing type.

リンパ節転移がなく、子宮旁組織浸潤のみを認めた症例は15例で、腫瘍体積は1,208~99,664mm³であった。リンパ節転移があり、子宮旁組織浸潤を認めない症例は2例で、腫瘍体積は4,219~6,153mm³であった。リンパ節転移、子宮旁組織浸潤ともに陽性であった症例は8例で、腫瘍体積は1,063~55,306mm³であった(図3)。他臓器転移を認めた症例はなかった。

2. 摘出物から算出した腫瘍体積との比較

MRI 画像から算出した腫瘍体積の測定値と手

術摘出物から得られた腫瘍体積測定値との測定誤差は9.10±6.62% (M±SD) であり、良好な相関が得られた($r=0.997, P<0.001$) (図6)。また MRI のスライス厚が2~6mmの症例(21例)における測定誤差は7.53±6.51%であるのに対し、10mm以上であった症例(9例)では12.77±5.58%とより大きな誤差を生じた($P<0.05$) (図7)。

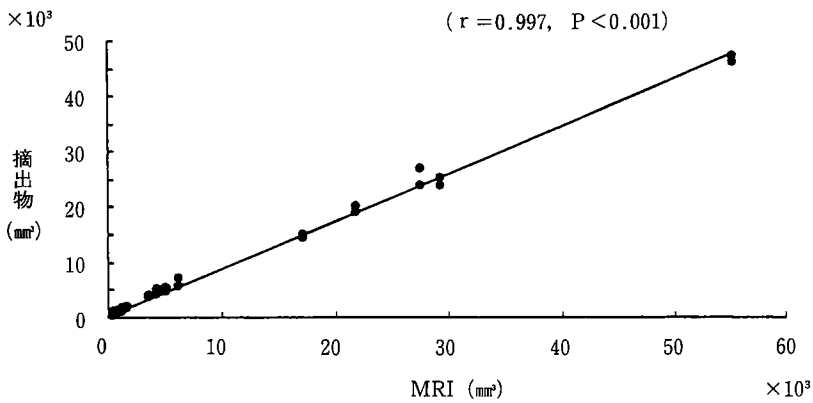


図6 MRI による腫瘍体積測定値と手術摘出物による腫瘍体積測定値との比較

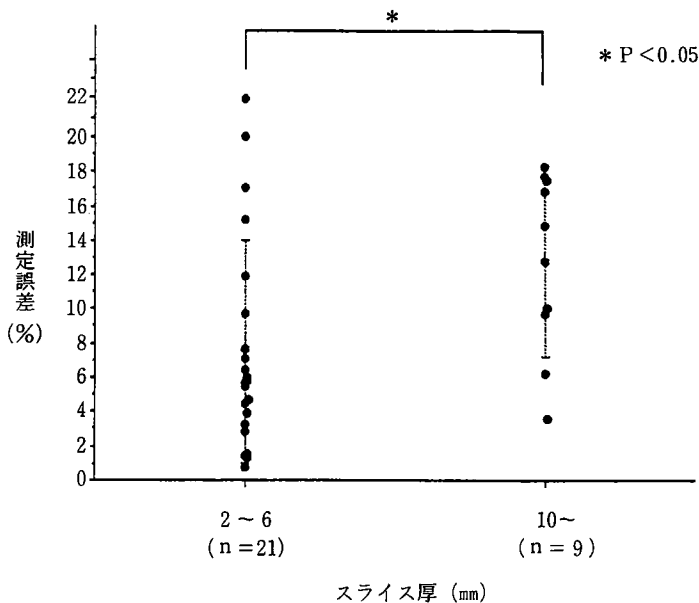


図7 MRI のスライス厚と測定誤差

考 察

子宮頸癌の治療方針はFIGOの臨床進行期分類⁹⁾に基づいて決定されるため、厳密な進行期の判定が重要である。臨床的に浸潤癌であれば、内診および直腸診による子宮旁組織浸潤の評価、直腸浸潤、膀胱浸潤、遠隔転移の検索が行われ治療方針が決定される。子宮旁組織浸潤の評価を行う際、内診や直腸診では浸潤の程度を正確に診断するにはかなりの習熟を要するうえに年齢、炎症等の個人差もあり、その判定は施行者によって差異があり客観的とはいえないのが現状である。そのため超音波断層法、ラジアルスキャン法、CT、MRI等の応用が検討されているが治療計画決定の参考とするにとどまっている。

1977年にBurghardtは子宮腔部の円錐切除標本から数十枚の連続切片を作成し、子宮頸癌症例の腫瘍体積と子宮外進展との間に一定の関係があることを報告した²⁾。すなわち、腫瘍体積が大きいほど子宮外進展の頻度が高くなり、さらに5年生存率にも差が出てくるとしている²⁾。そのため腫瘍体積の測定は臨床進行期分類よりむしろ腫瘍の動態をより正確に把握でき、臨床進行期分類では為し得ない客観的な腫瘍の分類が可能であるとしている⁸⁾。しかし80年代には腫瘍の体積を簡便に測定する方法がなく、その他の報告でも腫瘍の体積を3方向の径を用いて計測する方法によっていた⁹⁾。それは臨床上連続切片の作成が煩雑であり、多数の臨床例を対象にしての測定が困難であるためであった。われわれはこれまで手術摘出物を用いた簡便な腫瘍体積測定法を考案し、その測定誤差が13%以下(平均9.8%)であり癒合浸潤のためにI b期となった症例を除くと507mm以下の症例では子宮外進展を認めず、3,000mm以上の91.7%の症例に子宮外進展を認めることを報告してきた⁴⁾。しかしながら、この測定法では治療前に腫瘍体積を把握することは困難であり子宮外進展を予測してそれに応じた治療方針をたてることには役立たない。

MRIを用いれば95%の正診率で子宮頸部の浸潤癌を描出できるとされており¹⁰⁾、低信号の頸部間質におきかわる高信号病変の範囲は実際の腫

瘍の位置、範囲とよく一致することが知られている。MRIを用いて子宮外進展とくに旁組織浸潤を評価する場合、頸部間質のlow signal intensity像の欠如および腫瘍のhigh signal intensity像の頸部から旁結合織への連続出現像を基準としている¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。しかしI、II期例およびIII、IV期例では旁組織浸潤に質的差異があるため両者を区別して診断するべきであるとの意見¹⁴⁾や、浸潤ありとされた所見が純粹に形態学的所見を反映していない場合がある¹⁵⁾のも事実である。そこでMRIによって正確に評価可能な腫瘍体積を治療前に測定し子宮外進展を予想する指標とすることを目的に検討を行った。

矢状断、冠状断、左右斜め45度の断面をすべて撮像すれば子宮腔部を縦軸方向に8分割した腫瘍が描出され、摘出標本と同じ条件での体積測定が可能となるが、実際上は斜め45度の撮像での頸管軸の設定は困難であり、また撮像時間が長くなることから日常診療上有用ではない。また3方向での撮像では腫瘍の小さな症例の場合、矢状断で描出可能であっても横断面での腫瘍描出が困難な症例が多く、逆に腫瘍の比較的大きな症例の場合には測定誤差が大きくなり有用ではなかったため、今回は矢状断のみでの撮像で測定し検討を行った。すなわちMRI矢状断で描出された腫瘍部の面積測定を行い、等間隔(2~13mm)で得られた矢状断像を組織の連続切片と考え腫瘍体積を算出した。その結果腫瘍体積が3,000mm³以上の症例については95.7%の正診率で子宮外進展を診断することが可能であった。偽陽性と判定した1例は外向発育性のため腫瘍体積が著しく大きく評価されたのは当然であり、このような症例については臨床所見を加味して検討する必要があると思われる。またMRIにて腫瘍描出が陰性の場合にはその実測腫瘍体積は500mm³以下であると予想されることから、子宮外進展の可能性は乏しいと推測できる。

今回の腫瘍体積測定値と手術摘出物からの実測値との間には良好な相関が得られ($r=0.997$, $P<0.001$)他の方法による計測¹⁶⁾¹⁷⁾と同様であった。スライス厚による誤差の検討ではその厚が小さいほどより精密度が増すのは当然であるが、腫瘍体積が500mm³以下の症例については2

～5 mmのスライス厚で撮像しても腫瘍描出が不可能であった。したがって、5 mm前後のスライス厚で撮像して腫瘍が描出された症例については正確な体積の測定が可能であったと判断される。

子宮外進展とくにリンパ節転移を認める例では、可能な限りの術後追加治療を行っても無病生存率は不良であり¹⁸⁾、その対策として bulky I b～II期例に対する NAC (Neoadjuvant Chemotherapy) + 手術などが試みられており、近い将来標準治療となる可能性がある¹⁹⁾。NAC対象症例を決定する指標として腫瘍体積測定は必須でありその評価法としても本手法は有用である。

結 論

子宮頸部扁平上皮癌においては術前のMRI画像から腫瘍体積を正確に測定することにより治療前に子宮外進展を予測して、従来と異なった治療の個別化あるいは手術の縮小化を実現する可能性がある。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った工藤尚文教授に深謝いたします。また研究にあたり直接の御指導を頂いた佐能孝先生をはじめ教職員各位に心より感謝致します。

尚、本論文の一部は第31回および第32回日本癌治療学会にて発表した。

文 献

- 1) Burghardt E and Holzer E : Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* (1977) **49**, 641—653.
- 2) Burghardt E : Microinvasive carcinoma in gynaecological pathology. *Clin Obstet Gynecol* (1984) **11**, 239—257.
- 3) Lohe KJ : Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix 1. Definition and Histology. *Gynecol Oncol* (1978) **6**, 10—30.
- 4) 工藤尚文, 佐能 孝, 瀬崎宏之 : 子宮頸部扁平上皮癌の腫瘍体積測定法. *臨婦産* (1993) **47**, 1410—1412.
- 5) 倉智博久, 鳴海善文, 三宅 侃, 谷沢 修, 黒田知純 : 産婦人科画像診断, 子宮頸癌, MRI, 産科と婦人科 (1991) 増刊号**58**, 81—87.
- 6) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編 : 子宮頸癌取扱い規約 (1987).
- 7) Burghardt E, Pickel H, Haas J and Lahousen M : Prognostic factors and operative treatment of Stages I B to IIB cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* (1987) **156**, 988—996.
- 8) Burghardt E and Pickel H : Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. *Obstet Gynecol* (1978) **52**, 138—145.
- 9) Baltzer J and Koepcke W : Tumor size and lymph node metastases in squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Arch Gynecol* (1979) **227**, 271—278.
- 10) Togashi K, Nishimura K, Sagoh T, Minami S, Noma S, Fujisawa I, Nakano Y, Konishi J, Ozasa H, Konishi I and Mori T : Carcinoma of the cervix: Staging with MR Imaging. *Radiology* (1989) **171**, 245—251.
- 11) Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, Chang YC. F, Winkler ML and Stern JL : Invasive cervical carcinoma: Comparison of MR Imaging and surgical findings. *Radiology* (1988) **166**, 623—631.
- 12) Togashi K, Nishimura K, Itoh K, Fujisawa I, Asato R, Nakano Y, Itoh H, Torizuka K, Ozasa H and Mori T : Uterine cervical cancer: assessment with high-field MR imaging. *Radiology* (1986) **160**, 431—435.
- 13) Waggenpack GA, Amparo EG and Hannigan EV : MR imaging of uterine cervical carcinoma. *J*

- Comput Assisted Tomogr (1988) **12**, 409—414.
- 14) 山崎正明, 赤堀泰一郎, 望月真人, 河野道雄: 子宮頸癌治療前診断における Magnetic Resonance Imaging (MRI) の評価. 日産婦誌 (1990) **42**, 167—173.
 - 15) 松原 雄: 子宮頸癌進行度評価における Magnetic Resonance Imaging (MRI) の意義. 日産婦誌 (1993) **45**, 1115—1122.
 - 16) Haas J: Tumormetric measurements and morphometry in cervical cancer. Bailliere's Clin Obstet Gynaecol (1988) **2**, No 4, 781—787.
 - 17) Burghardt E, Hofmann H.M.H,E, Ebner F, Haas J, Tamussino K and Justich E: Magnetic Resonance Imaging in cervical cancer: A Basis for objective classification. Gynecol Oncol (1989) **33**, 61—67.
 - 18) 小橋勇一, 角 健司, 宮木裕司, 生橋裕美, 瀬崎宏之, 佐能 孝, 奥田博之, 工藤尚文: 子宮頸癌 I b 期の FIGO 新分類 (I b 1, I b 2) について. 産科と婦人科 (1997) **64**, 1253—1258.
 - 19) 山崎正明, 西村隆一郎, 長谷川和男: III. 子宮頸癌 1) 標準治療: review とこれからの治療. 産科と婦人科 (1999) **66**, 1533—1542.

Estimation by MRI of tumor volume is useful to evaluate the extrauterine progress in squamous cell carcinoma of the uterine cervix

Hiroyuki Sezaki

Department of Obstetrics and Gynecology,

Okayama University Medical School,

Okayama 700-8558, Japan

(Director: Prof. T. Kudo)

Tumor volume was estimated prior to surgery according to the T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) in 40 cases of cervical cancer. Tumorous space was calculated from the picture on the computer image imported from MRI films. Total volume of the cancer mass was then calculated by integration of the space in regard to the slice diameter. Tumor contour was positively portrayed and total volume was estimated in 30 out of 40 cases. Twenty-two of 23 cases (95.7%) with a volume over 3000 mm³ were revealed to have parametrial invasion and/or pelvic lymph node metastasis. None of 4 cases with a volume less than 1000 mm³ and 10 cases in which no tumor was exhibited were revealed to have any extrauterine progress.

These results suggest that the estimation of tumor volume using this method is useful to predict extrauterine progress prior to surgery, and would be useful in planning cervical cancer therapy.