女性健康科学研究会誌 （J Soc Wom Health Sci Res） 第４巻 第１号 2015 年５月

MRI を用いた卵巣癌の組織分類に関する研究
– 術前化学療法を成功させるために –
Surface-epithelial ovarian carcinoma: imaging and clinical characteristics of each subtype

田中優美子

125 例の原発性卵巣癌の画像所見、腫瘍マーカー値を遡及的に検討し、主要な亜組織型である漿液性腺癌、粘液性腺癌、明細胞腺癌、類内膜腺癌について，画像と腫瘍マーカーによる鑑別診断が可能か検討した。結果、漿液性腺癌は両側性、小型で充実性成分に富む腫瘍を形成し、播種を来しやすいことが特徴と考えられた。粘液性腫瘍は先行論文通り、大型の多房性嚢胞性腫瘍を形成することが多かった。明細胞腺癌、類内膜腺癌はともに子宮内膜症を背景に壁在結節を有する嚢胞性腫瘍として発症するが、CA125 の上昇は類内膜腺癌でより多く観察された。よって術前化学療法の適応決定に際し、画像と腫瘍マーカー値で感受性の高い漿液性腺癌・類内膜腺癌と感受性の低い粘液性腺癌・明細胞腺癌を鑑別することは一定程度可能と考えられた。

Predicting subtypes of epithelial ovarian cancer has been more important as neoadjuvant chemotherapy has been widely used. Serous and endometrioid adenocarcinoma are known as chemo-sensitive, whereas mucinous and clear cell adenocarcinoma as chemo-resistive subtypes. CT and MR findings and serum level of tumor markers of 125 consecutive cases with primary ovarian cancer were retrospectively reviewed, to investigate the imaging characteristics of each subtype, including serous, mucinous, clear cell and endometrioid adenocarcinoma. The results showed serous carcinomas tended to appear as bilateral, relatively small and solid predominant tumors with intraperitoneal dissemination with increased serum level of CA125. Whereas mucinous tumors appeared as large multilocular cystic masses with increased serum level of CA19-9 and CEA. Both clear cell and endometrioid adenocarcinoma accompanied with endometriosis and appeared as cystic masses with mural nodules. However, the serum level of CA125 was higher in endometrioid adenocarcinoma than in clear cell adenocarcinomas. This study indicated the possibility of differential diagnosis with imaging modality between chemo-sensitive from chemo-resistive subtypes of primary ovarian carcinomas.

Key words: ovarian cancer, serous adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, clear cell adenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma, neoadjuvant chemotherapy, CT, MRI

Yumiko Oishi Tanaka, M.D.
筑波大学 医学医療系 放射線診断学
Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

１. 背景と目的

卵巣からは実に種々の組織型の腫瘍が発生する[1, 2]が、うち頻度の高い表層上皮性間質性悪性腫瘍、すなわち卵巣癌は女性に発生する悪性腫瘍の中でも特に予後不良な疾患で、発見時には既に腹腔内播種を来してⅢ期以上であることが多く、標準的な治療法でのⅢ期における５年生存率はいまだ30%程度に過ぎない。初回治療では主として手術が選択される[3]が、根治性を目指すあまり腸管や膀胱といった近接臓器の合併切除を要することも少なくなく、これが術後の患者の生活の質（quality of life, QOL）を低下させる一因となっている。これに対し近年、術前化学療法の有用性が明らかとなって来た[4]。しかしながら卵巣癌の化学療法に対する感受性には組織型による差違が大きく、漿液性腺癌・類内膜腺癌に比べ明細胞腺癌・粘液性腺癌の治療成績は明らかに劣る。このため、術前に画像から組織型を予見することができれば、より効率的に初回根治手術を行う症例と術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy, NAC）により縮小手術を選択しうる症例を選別することができる。一方、これまでの画像医学の進歩により、卵巣癌のうち粘液性腺癌は他の組織型とは異なった画像所見を呈する[5]ことが広く知られているが、漿液性腺癌[6]・類内膜腺癌・明細胞腺癌[7, 8]の画像所見にはoverlapも多く、確立された画像による鑑別点はない。したがって本研究では、漿液性腺癌・類内膜腺癌・明細胞腺癌を鑑別しうる特異的画像所見の検索を目的とする。

２. 対象と方法

2008年１月から2012年12月までに筑波大学附属病院でMRIを撮像した後、治療された卵巣悪性腫瘍185例を対象とした。このうち12例は画像もしくは臨床データに欠損があるため、43例は病理組織学的に「卵巣原発」の「亜組織型の特定できる腺癌」であることが確認できないため除外し、残る125例（漿液性腺癌44例、粘液性腺癌13例、明細胞腺癌53例、類内膜腺癌15例）に対し、下記の項目について遡及的に検討した。まず画像については原発巣の腫瘤の形態、大きさ、両側性か片側性か、拡散強調画像を含めた充実部の信号強度、石灰化の有無、造影剤による増強効果に加え、腹腔内播種、リンパ節転移の有無といった進行期分類に関わる情報、副所見として子宮内膜症、血栓塞栓症の合併の有無について、CT、MRを再検討した。臨床情報としては腫瘍マーカー（CA125, CA19-9, CEA）、傍腫瘍症候群として高カルシウム血症の有無について、カルテから情報を得た。

得られたデータは漿液性、粘液性、明細胞、類内膜の各亜組織型毎に集計し、漿液性腺癌対他の３亜組織型及び漿液性腺癌対明細胞腺癌について有意差を検討した。これらのデータのうち数値データについてはMann-Whitney U testもしくはKruskal-Wallis testを、非数値データについてはχ２検定を用いた。なお、明細胞腺癌は漿液性腺癌に比べ特に予後不良であること、同じく予後不良である粘液性腺癌に比べ本邦において罹患頻度の高い組織型であることから特に対比検討の対象とした。

３. 結果

解析結果を**表１**、**表２**に示す。

ここから得られた卵巣癌各亜組織型の特徴を列挙すると、まず漿液性腺癌は両側性で腫瘤径が小さく、充実部の割合が大きく、拡散制限が強く、腹腔内播種を来しやすいといえる。また画像データではないが、CA125が高値を示すのも特徴である。粘液性腺癌は腫瘍径が大きく、多房性嚢胞性

表１．漿液性腺癌の画像的特徴：他の３組織型との対比

	P value	Statistics Method
Largest tumor diameter	< 0.0001	Mann-Whitney U test
Largest solid part diameter	0.0016	
Ratio of the solid part	< 0.0001	
T2 signal ratio	N.S.	
DWI signal ratio	0.0100	
Contrast Ratio	0.0263	
Bilaterality	< 0.0001	Chi-square test
Morphology	N.S.	Kruskal-Wallis test
Calcification	N.S.	Chi-square test
Dissemination	< 0.0001	Chi-square test
LNs mets	N.S.	Chi-square test
Staging	N.S	Kruskal-Wallis test
Endometriosis	0.0063	Chi-square test
Thrombosis	N.S.	Chi-square test
CA125	< 0.0001	Mann-Whitney U test
CA19-9	0.0002	
CEA	0.0022	
Hypercalcemia	0.0073	Chi-square test

表２．漿液性腺癌の画像的特徴：明細胞腺癌との対比

	P value	Statistics Method
Largest tumor diameter	< 0.0001	Mann-Whitney U test
Largest solid part diameter	0.0451	
Ratio of the solid part	0.0001	
T2 signal ratio	0.0292	
DWI signal ratio	0.0028	
Contrast Ratio	0.0193	
Bilaterality	< 0.0001	Chi-square test
Morphology	N.S.	Kruskal-Wallis test
Calcification	N.S.	Chi-square test
Dissemination	< 0.0001	Chi-square test
LNs mets	0.0024	Chi-square test
Staging	N.S	Kruskal-Wallis test
Endometriosis	0.0217	Chi-square test
Thrombosis	N.S.	Chi-square test
CA125	< 0.0001	Mann-Whitney U test
CA19-9	0.0004	
CEA	N.S.	
Hypercalcemia	0.0017	Chi-square test

で、CA19-9, CEA が高値を示すことが多い。明細胞腺癌と類内膜腺癌は子宮内膜症に合併する頻度が高く、充実性成分を伴う嚢胞性腫瘍として発生し、腹腔内播種の頻度が低いといった共通の特徴を有するが、類内膜腺癌でリンパ節転移の頻度も低いのに対して明細胞腺癌では少ないとはいえない。また類内膜腺癌では CA125 が上昇する頻度が高いのに対し、明細胞腺癌では低い。更に明細胞腺癌では傍腫瘍症候群としての高カルシウム血症の合併頻度が高いといえる。

４. 考察

上皮性卵巣癌に対する標準治療は長らく手術療法（子宮全摘＋両側付属器切除＋骨盤内・傍大動脈リンパ節廓清＋大網切除及び播種巣の可及的摘除）と術後化学療法であったが、特に欧米では化学療法感受性である漿液性腺癌の頻度が高いこともあり、手術侵襲による化学療法への導入の遅れを回避するため、NAC が代替療法として模索されてきた[3)]。しかし、上皮性卵巣癌の中には粘液性腺癌や明細胞腺癌といった化学療法抵抗性の組織亜

型も存在する事から、術前にその可能性を知ることが治療方針の決定に重要になりつつある。背景で述べたように、化学療法抵抗性の上皮性卵巣癌のうち，粘液性腺癌はステンドグラス様と称される特徴的でしばしば巨大な腫瘤を形成することが多く、画像診断上、鑑別に苦慮することは少ないが、残る３組織型のうち、明細胞腺癌をいかに NAC 候補症例の中から除外できるかが課題であった。今回の検討結果から、本腫瘍は同じく明細胞腺癌を発生母地とすることの多い類内膜腺癌とのオーバーラップはあるものの、漿液腺癌とは異なり、子宮内膜症を背景に、腹腔内播種を伴わない、壁在結節を有する嚢胞性腫瘤として発症することが多いことが確認された。これに血清 CA125 値、高カルシウム血症合併有無を加味すれば、かなりの確率で明細胞癌の可能性を予見できるものと考える。

本研究の限界としては、neoadjuvant chemotherapy の非劣性を証明するための JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 0602 試験への登録と平行して行ったために、neoadjuvant chemotherapy が選択され、化学療法後の摘出標本にて亜組織型の病理診断が困難となった症例が多数存在することから、相対的に明細胞腺癌の割合が増加し、対象の選択にバイアスがかかったことが挙げられる。また 2014 年版の世界保健機構（WHO）の卵巣腫瘍の組織型分類[2]では漿液性腺癌を高悪性度と低悪性度に分類することが提唱されているが、本研究ではこれらを分離せずに検討したことから、漿液性腺癌の中にふたつの異質な腫瘍[9, 10]が含まれてしまった可能性が挙げられる。

結論として、化学療法感受性である漿液性腺癌は充実性成分の豊富な小さな両側性腫瘍として発症し，腹腔内播種を伴う事が多いのに対し、抵抗性である明細胞腺癌は子宮内膜症を背景に卵巣に限局した壁在結節を伴う嚢胞性腫瘍として発症することが多いといえる。

［文献］

１）日本産科婦人科学会 , 日本病理学会 . *卵巣腫瘍取扱い規約　第１部　組織分類並びにカラーアトラス* .【第２版】. 東京 : 金原出版 2009.

２）Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition* ed: IARC 2014.

３）日本婦人科腫瘍学会 . *卵巣がん　治療ガイドライン* . 東京 : 金原出版 2010.

４）Vergote I, G. TC, Amant F et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary *Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine*. 2010;363: 943-53.

５）Tanaka YO, Nishida M, Kurosaki Y et al. Differential diagnosis of gynaecological "stained glass" tumours on MRI. *Br J Radiol*. 1999;72: 414-20.

６）Mitchell DG, Hill MC, Hill S, Zaloudek C. Serous carcinoma of the ovary: CT identification of metastatic calcified implants. *Radiology*. 1986;158: 649-52.

７）Matsuoka Y, Ohtomo K, Araki T et al. MR imaging of clear cell carcinoma of the ovary. *Eur Radiol.* 2001;11: 946-51.

８）Manabe T, Hirose Y, Kiryuu T et al. Magnetic resonance imaging of endometrial cancer and clear cell cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31: 229-35.

９）Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Human Pathology*. 2009;40: 1213-23.

10）Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34: 433-43.