

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07757

研究課題名（和文）口腔癌の腫瘍浸潤に関するMRI評価方法の確立

研究課題名（英文）Establishment of MRI-derived depth of invasion of oral tongue cancer

研究代表者

村上 龍次（MURAKAMI, Ryuji）

熊本大学・大学院生命科学研究部（保）・教授

研究者番号：90295147

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：悪性腫瘍の進行度を評価するTNM分類は、がん治療の進歩に伴い改訂が繰り返されてきた。第8版（2017年1月改訂）では、口腔癌のT因子に腫瘍浸潤の深さ（深達度）が追加され、術後病理標本における基底膜から最深部までの距離と定義されている。口腔癌の中で最も頻度の高い舌癌を対象に術前MRIによる深達度を評価し、術後病理所見と比較した。症例毎に腫瘍と正常臓器の3次元的位置関係から適したMRI計測法を選択することによって、深達度評価の正確性や再現性が向上することを明らかにした。さらに、術前MRIを用いた深達度評価がリンパ節再発の予測因子となる可能性を見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌の画像診断として、腫瘍厚に関する報告は散見されるが、深達度に関する詳細な検討は不十分である。術前の臨床T分類として、本研究は腫瘍と正常臓器の3次元的位置関係から深達度を計測するMRI評価法を考案した。また、術前MRI所見が頸部リンパ節再発の予測指標となる可能性は、予防的頸部郭清術の適応決定など治療方針に大きな影響を及ぼすと考えられる。治療前画像診断は口腔癌のみならず他部位の癌にも不可欠であり、波及効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：The tumor-node-metastasis (TNM) staging system updated several times is essential for predicting the prognosis, tailoring the treatment, and comparing clinical trials. In the latest update (the 8th edition), the T category for oral cavity cancer incorporates the depth of invasion (DOI). The DOI is different from the tumor thickness; in pathological studies it is measured from the level of the basement membrane of the closest adjacent normal mucosa.

We evaluated the inter-rater reliability of the magnetic resonance imaging (MRI)-derived DOI and the agreement between MRI and pathological measurements in patients with oral tongue cancer. MRI was a valuable modality for the preoperative staging. Selection of the optimal measurement protocol should be made on a case-by-case basis, depending on the location and the direction of tumor invasion. Additionally, MRI-derived DOI can predict nodal recurrence, while preoperative information may assist in treatment planning for oral tongue cancer.

研究分野：放射線腫瘍学

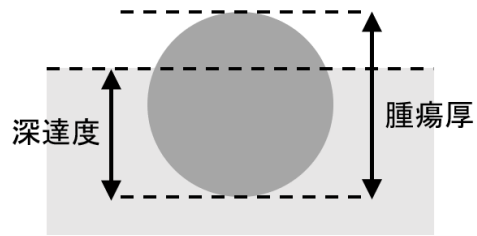
キーワード：口腔癌 TNM分類 深達度 MRI 頸部リンパ節転移

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍の進行度を評価する TNM 分類は、予後の予測や治療方針の決定に必須であり、診断・治療技術の進歩に伴い改訂が繰り返されてきた。口腔癌について、T 因子の規定は最大径によって 2 cm 以下、2-4 cm、4 cm 超に分類されていたが、2017 年 1 月改訂の第 8 版では、腫瘍浸潤の深さ（深達度）が追加された（引用文献 ）。深達度は術後病理所見によって粘膜面（基底膜）から最深部までの距離と定義され、腫瘍厚とは明確に区別されている（図 1）。術後病理標本における深達度はリンパ節転移の予測指標とされている。病理学的 T 分類（pT 分類）では、5 mm 未満、5-10 mm、10 mm 超に層別され、cm 単位の最大径から mm 単位の内部構造へ詳細な評価が必要となった。

治療前の評価として、特に、放射線治療や化学療法の適応となる非手術症例では術後病理標本が得られないため、画像診断による臨床 T 分類（cT 分類）が重要である。口腔癌の画像診断として、腫瘍厚についての報告は散見されるが、深達度に関する詳細な検討は不十分である。深達度に関する画像評価法は確立していないため、cT 分類には混乱が予想される。



【A. 腫瘍形成型】

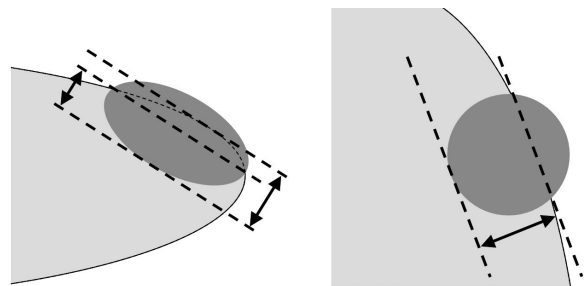


【B. 潰瘍形成型】

図 1 . A と B における腫瘍厚は異なるが、深達度は同程度である。

### 2. 研究の目的

口腔領域の画像診断は横断像・冠状断像を基本とした MRI が一般的である。術前 cT 分類として、深達度に関する画像評価法は確立していない。pT 分類に沿って、画像診断でも粘膜面から最深部までの垂直距離を計測すべきであるが、粘膜面の同定が困難な場合、あるいは撮像断面が浸潤方向と異なる場合、深達度の評価は不確実となる（図 2）。また、画像診断には観察者間変動が知られており、再現性の高い評価法が求められる。本研究は腫瘍と正常臓器の 3 次元的位置関係から深達度を計測する MRI 評価法の確立を目的とする。さらに、治療前画像診断における深達度と頸部リンパ節転移の関連を明らかにし、治療方針決定への応用を目指す。



【A. 粘膜面を同定困難】

【B. 粘膜面を同定可能】

図 2 . 粘膜面の同定が困難な場合 (A)、深達度は不確かとなる。浸潤方向と撮像断面が異なる場合 (B)、深達度は評価困難である。

### 3. 研究の方法

#### (1) 口腔癌の MRI 撮像法

口腔癌の中で最も頻度の高い舌癌を対象に術前 MRI 所見を検討した。MRI では、T1 強調画像、T2 強調画像、造影後 T1 強調画像などの撮像法（シーケンス）を組み合わせた検査が一般的である。口腔癌の評価に適した撮像法が明らかとなれば、MRI 検査の効率化が期待できる。症例毎に口腔癌の描出に適した撮像法を視覚的に評価した。

#### (2) 術前 MRI を用いた深達度

腫瘍の深達度は腫瘍厚と異なり、粘膜面からの突出（腫瘍形成）や陥凹（潰瘍形成）を除外する必要がある（図 1）。口腔癌の中で最も頻度の高い舌癌を対象に、2 名の観察者が術前 MRI を評価し、以下の計測法 1 ~ 3 によって深達度を計測した。観察者間変動（再現性）および術後病理標本による深達度との比較（正確性）を評価した。さらに、腫瘍と正常臓器の 3 次元的位置関係から症例毎に適した MRI 計測法を選択し、深達度評価の再現性や正確性を検討した。

計測法 1：正常側における粘膜面から正中までの距離と病巣最深部から正中までの距離の差

計測法 2：横断像における病巣両端の粘膜面を結ぶ基準線から病巣最深部までの垂直距離

計測法 3：冠状断像における病巣両端の粘膜面を結ぶ基準線から病巣最深部までの垂直距離

#### (3) 術後再発の予測因子

早期舌癌を対象に術前画像所見を再評価し、長期間の経過観察データから再発の予測因子を検討した。リンパ節転移の術前評価には FDG-PET/CT を活用し、詳細な術前画像診断においてリ

リンパ節転移を指摘できなかった症例を対象とした。

局所再発やリンパ節再発を予測する原発巣の術前所見として、原発巣への FDG 集積、術前 MRI による深達度 (5 mm 以下、5 mm 超)、cT 分類第 7 版 (T1、T2)、cT 分類第 8 版 (T1、T2/T3) を評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 口腔癌の MRI 撮像法

舌正常部における脂肪成分の存在、腫瘍内部の信号強度、腫瘍周囲の炎症反応は、症例毎に様々であり、腫瘍描出に適した撮像法は症例毎に異なっていた。症例によっては、義歯の金属や体動による画質への影響も観察された。症例毎に適した撮像法を選択するためには、複数の撮像法を組み合わせた検査が必要である。

##### (2) 術前 MRI を用いた深達度

2 名の観察者が症例毎に適した撮像法を選択し、計測法 1 ~ 3 によって深達度を評価・検討した結果、症例毎に適した計測法も異なっていた。適した計測法では観察者間変動が少ない傾向にあった。腫瘍と正常臓器の 3 次元的位置関係から症例毎に適した MRI 計測法を選択することによって、深達度評価の再現性や正確性が向上した。しかしながら、術後病理所見と比較して、術前 MRI による深達度は 2 ~ 3 mm の過大評価となる可能性が示唆された。病理標本作製時における組織の収縮による術後病理所見の過小評価、反応性炎症に伴う術前 MRI の過大評価など様々な変動要因を考慮の上、深達度を評価する必要がある。

##### (3) 術後再発の予測因子

早期舌癌に対する術後経過観察において、リンパ節再発を来した症例では、術前 MRI による深達度が深い傾向にあった。術前 MRI による深達度を 5 mm 以下と 5 mm 超の 2 群に分けたとき、リンパ節再発の 5 年累積発生率は、5 mm 超で有意に高値を示した。リンパ節再発の予測因子として、cT 分類第 7 版および cT 分類第 8 版に有意差を認めなかったが、cT 分類第 8 版における T1 症例 (最大径 2 cm 以下かつ術前 MRI による深達度 5 mm 以下) にリンパ節再発は観察されなかった。

リンパ節再発の有無と原発巣への FDG 集積には有意な関係を指摘できなかった。早期舌癌を対象とした今回の検討では、術前画像診断においてリンパ節転移を指摘できた進行症例は対象外であり、FDG 集積が予後予測に有用な症例が除外されていたと思われる。同様に局所再発に関する予測因子も指摘できなかった。

##### (4) 研究成果の学術的意義

口腔癌の画像診断として、腫瘍厚についての報告は散見されるが、深達度に関する詳細な検討は不十分である。深達度に関する画像評価法は確立していないため、cT 分類には混乱が予想される。症例毎に切り出された術後病理標本とは異なり、画像診断では、腫瘍部位や撮像方向によって粘膜面の同定が困難な場合、あるいは撮像断面が浸潤方向と異なる場合、深達度は評価困難である (図 2)。術前の cT 分類として、本研究では、症例毎に適した撮像法を選択し、腫瘍と正常臓器の 3 次元的位置関係から深達度を計測する MRI 評価法を考案した。深達度を計測するためには腫瘍だけでなく、舌 (正常臓器) の形態や位置関係を把握する必要がある。また、術後病理所見と比較して、術前 MRI による深達度は 2 ~ 3 mm の過大評価となる可能性が示唆された。病理標本と MRI 所見は必ずしも一致せず、様々な変動要因を考慮する必要がある。

術後病理標本における深達度はリンパ節転移の予測指標とされている。本研究では、術前 MRI 所見が頸部リンパ節再発の予測指標となる可能が示唆された。術前の cT 分類は予防的頸部郭清術の適応決定など治療方針に大きな影響を及ぼすと考えられる。特に、cT 分類第 8 版における T1 症例では、予防的頸部郭清術は不要と思われる。

本研究は口腔癌の中で最も頻度の高い舌癌を対象としたが、歯肉癌や口腔底癌など他の口腔癌についても術前 MRI 評価法の検討と確立が必要である。治療前画像診断は口腔癌のみならず他部位の癌にも不可欠であり、本研究成果は多くの臓器における cT 分類への波及効果が期待される。

#### 引用文献

- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 8th. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Inc., 2017.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th. New York: Springer, 2017.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Anri Minamitake, Ryuji Murakami, Fumi Sakamoto, Ryoji Yoshida, Junki Sakata, Akiyuki Hirose, Kenta Kawahara, Keisuke Yamana, Hideki Nakayama, Ryo Toya, Shinya Shiraishi	4. 巻 -
2. 論文標題 Can MRI-derived depth of invasion predict nodal recurrence in oral tongue cancer?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Radiol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11282-020-00505-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sakata J, Hirose A, Yoshida R, Matsuoka Y, Kawahara K, Arita H, Nakashima H, Yamamoto T, Nagata M, Kawaguchi S, Gohara S, Nagao Y, Yamana K, Toya R, Murakami R, Kuwahara Y, Fukumoto M, Nakayama H	4. 巻 12(2)
2. 論文標題 Enhanced Expression of IGFBP-3 Reduces Radiosensitivity and Is Associated with Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 494
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12020494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Toya R, Matsuyama T, Saito T, Imuta M, Shiraishi S, Fukugawa Y, Iyama A, Watakabe T, Sakamoto F, Tsuda N, Shimohigashi Y, Kai Y, Murakami R, Yamashita Y, Oya N.	4. 巻 60 (3)
2. 論文標題 Impact of hybrid FDG-PET/CT on gross tumor volume definition of cervical esophageal cancer: reducing interobserver variation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Radiat Res	6. 最初と最後の頁 348-352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrz004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sakata Junki, Yamana Keisuke, Yoshida Ryoji, Matsuoka Yuichiro, Kawahara Kenta, Arita Hidetaka, Nakashima Hikaru, Nagata Masashi, Hirose Akiyuki, Kawaguchi Sho, Gohara Shunsuke, Nagao Yuka, Hiraki Akimitsu, Shinohara Masanori, Toya Ryo, Murakami Ryuji, Nakayama Hideki	4. 巻 76
2. 論文標題 Tumor budding as a novel predictor of occult metastasis in cT2N0 tongue squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.humpath.2017.12.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakashima H, Yoshida R, Hirose A, Kawahara K, Sakata J, Arita H, Yamamoto T, Toya R, Murakami R, Hiraki A, Shinohara M, Ito T, Kuwahara Y, Nakayama H	4. 巻 41(3)
2. 論文標題 Circulating miRNA-1290 as a potential biomarker for response to chemoradiotherapy and prognosis of patients with advanced oral squamous cell carcinoma: A single-center retrospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tumour Biol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1010428319826853	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Ryuji, Shiraishi Shinya, Yoshida Ryoji, Sakata Junki, Yamana Keisuke, Hirose Akiyuki, Uchiyama Yoshikazu, Nakayama Hideki, Yamashita Yasuyuki	4. 巻 26(7)
2. 論文標題 Reliability of MRI-Derived Depth of Invasion of Oral Tongue Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Academic Radiology	6. 最初と最後の頁 e180-e186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acra.2018.08.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 R. Murakami
2. 発表標題 Nodal Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma: Predictive Impact of MRI-Derived Depth of Invasion According to the 8th Edition American Joint Committee on Cancer Staging System
3. 学会等名 American Society for Radiation Oncology 61st Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上龍次
2. 発表標題 早期口腔癌における深達度のMRI評価：後発頸部リンパ節転移の予測について
3. 学会等名 第43回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上龍次
2. 発表標題 放射線治療の原理と緩和照射
3. 学会等名 みやざきホスピス・緩和ケアネットワーク第14回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上龍次
2. 発表標題 線量効果関係（腫瘍制御と有害事象）
3. 学会等名 第5回日本放射線治療専門放射線技師認定機構統一講習会（九州ブロック2）（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 村上龍次	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 『脳・脊髄腫瘍』 図解 診療放射線技術実践ガイド 第4版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------