

令和元年5月20日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09888

研究課題名(和文) スペクトラルマンモグラフィとMRIによる乳癌の宿主・腫瘍側リスクの定量化と層別化

研究課題名(英文) Risk quantification and stratification in host and tumor of breast cancer by spectral mammography and MRI

研究代表者

佐竹 弘子 (Satake, Hiroko)

名古屋大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00324426

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：スペクトラルマンモグラフィによって算出された乳腺量や乳腺密度と、MRIにおける背景乳腺造影効果との相関を比較検討した。乳腺密度は、四段階中クラス3を示すものが最も多く、良性疾患の経過観察症例で多く認められた。MRIの背景乳腺造影効果と乳腺量や乳腺濃度との間には相関は認めなかった。一方、乳癌のダイナミック造影MRIに対して定量的解析を行い、病理組織学的な予後予測因子や生存との相関を検討した。悪性度の高いトリプルネガティブ乳癌では、ヒストグラム解析によって腫瘍内におけるパラメータの不均一な分布が示された。また、コンピュータ支援システムを用いて解析を行うと、画像特徴と生存との間に有意な相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マンモグラフィにおける乳腺濃度は病変の検出に影響を与え、高濃度乳房は乳癌のリスク因子になり得る。しかし、その評価は、個々の読影者が、視覚的に主観的に判断を行うのが一般的である。今回の研究で、乳腺量や乳腺密度をスペクトラルマンモグラフィによって算出し、MRIとの比較が行えたことは、今後、マンモグラフィの乳腺濃度の客観的評価の一方法として、その可能性を提議できたと思われる。また、乳癌のダイナミック造影MRI像の種々の定量値が、従来の予後予測因子や転移生存との相関が得られたことは、今後、画像所見によって、非侵襲的に、乳癌のリスク層別化が可能であることが示唆される。

研究成果の概要(英文)：The correlation between the amount of fibroglandular breast tissue and breast density calculated by spectral mammography and the background parenchymal enhancement of breast MRI was compared. Breast density showed most frequently class III during four classifications, and their occupancy was higher in the cases with follow-up of benign changes. There was no correlation between the background parenchymal enhancement and the score of breast density. On the other hand, we performed quantitative analysis on dynamic contrast-enhanced MRI of breast cancer and compared it with histopathological prognostic factors, and survival. Triple-negative breast cancer showed heterogeneous distributions of quantitative parameters in the tumor by histogram analysis, and evaluation using a computer-aided system showed correlation between imaging features and survival.

研究分野：放射線画像診断

キーワード：画像診断学 乳癌 MRI マンモグラフィ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 高密度の乳腺組織は乳癌発症の宿主側リスク因子であり、予後不良な乳癌発生との関連が報告されている<sup>1)</sup>。マンモグラフィを読影する際には、乳房構成の評価を行うが、その評価法は一般的に視覚的かつ主観的で、リスクの代替指標として用いることはできない。スペクトラルマンモグラフィは、物質透過後のX線光子のスペクトラル情報を基に、乳腺と脂肪組織を弁別し、乳腺量や乳腺密度の情報を定量的に測定することが可能である。乳腺密度の状態や乳腺量をマンモグラフィで定量化できれば、乳癌発生の宿主側リスクとして指標化することが期待できる。日本人女性の乳房は欧米人女性より小さく乳腺密度が高いこと、乳癌の発症年齢が低いこと等を考えると、本邦独自にデータを集積し研究する必要がある、正確かつ客観的な検証を行うためには、スペクトラルマンモグラフィによる乳腺密度の定量化が有力な方法と考える。

(2) 乳癌の腫瘍側因子については、免疫組織学的にバイオマーカーの研究がすすめられており、臨床的にも薬物治療の選択や予後予測のために活用されている。しかし、免疫組織学的検索では腫瘍全体の評価が困難で、一部の組織所見によって、不均質かもしれない腫瘍全体を代表して活用しているのが現実である。MRIを用いた乳癌の先進的定量イメージングは、腫瘍全体の定量値をボクセル毎に算出可能で、パラメトリックマップやヒストグラム解析によって、内部の分布状態をもみることでもできる。臨床的には、少量の組織しか採取できていない術前化学療法で乳癌症例に対しても、非侵襲的に腫瘍全体が定量的に評価でき、治療効果の判定が可能である。算出される多数のパラメータと乳癌の増殖や転移再発との関連は現状では明らかでないが、先進的かつ非侵襲的な定量イメージングの手法を用いて、乳癌との関連を解明できれば、画像によって新たなバイオマーカーが発見されることが期待でき、乳癌のリスクを層別化し、予後改善のための個別化診療に寄与することである。

### 2. 研究の目的

(1) スペクトラルマンモグラフィとMRIを用いて、日本人女性の乳房の状態を定量化し、臨床背景やMRIの背景乳腺の状態との比較検討を行う。

(2) MRIによる先進的定量イメージングによって乳癌を解析し、再発転移や予後との関連性を解明することによって、腫瘍側リスク因子を発見し指標化する。

### 3. 研究の方法

(1) スペクトラルマンモグラフィの撮像を行った88症例に対して、乳腺量や乳腺密度の評価を行った。取得されたデータのスペクトラル情報を基に、マンモグラム内の乳腺と脂肪組織を弁別し、乳腺量は乳房内を占める割合を%で、乳腺密度については、四段階(クラス1-4)に分類した。これらと、年齢や臨床背景、MRIの背景乳腺造影効果および視覚的乳腺量の評価と比較検討した。

(2) 術前にMRIを施行した浸潤性乳管癌101例を対象に、ダイナミック造影MRIを薬物動態解析によって定量化し、組織学・生物学的予後予測因子との関連を解析した。撮像に用いた装置は3TMRI(Skyra, Siemens)で、ダイナミック造影MRIのシークエンスにはtime-resolved angiography with interleaved stochastic trajectories (TWIST) sequenceを用い、造影剤注入直後より5回の連続撮像を行った。一回のダイナミックMRの撮像時間は1分である。これらの画像をワークステーションに転送し、Toftsのモデル<sup>2)</sup>を用いて解析を行った。算出したパラメータは $K^{trans}$ (血漿から細胞外腔への移行定数)、 $k_{ep}$ (細胞外腔から血漿への逆流定数)、 $v_e$ (血管外細胞外腔の割合)で、腫瘍の最大径の断面で、ボクセル毎にこれらの値を算出し、ヒストグラム解析を行って、中間値や平均値の他、標準偏差や分散、変動係数、歪度、尖度を計算した。これらと腫瘍の病理学的予後予測因子となる核グレード、Ki-67 index、ホルモンレセプターやHER2の発現の増幅の状態、腋窩転移リンパ節の有無等と比較検討した。

(3) 術前にMRIを施行したトリプルネガティブ乳癌40例に対して、ダイナミック造影MRIを専用のコンピュータ支援診断システム(CAD)を用いて、腫瘍の時間信号強度曲線を解析した。撮像に用いた装置は3TMRI(Trio, Siemens)で、ダイナミック造影MRIのシークエンスには、three-dimensional fast gradient-echo images (VIEWS)を用いた。ダイナミックMRIは造影剤注入開始75秒後から連続で三回撮像している。一回のダイナミックMRの撮像時間は100秒である。これらの画像をワークステーションに転送し、CADを用いて、時間信号強度曲線を解析し、閾値を設定して、各カーブの造影パターンが占められる体積率を算出した。また、MRI像は1名の放射線科医によって視覚的な評価も行った。CADから算出された容積率と、視覚的評価の結果、病理学的所見とともに、再発生存の結果との相関を統計的に解析した。

### 4. 研究成果

(1) スペクトラルマンモグラフィの検討を行った88症例中、10例が乳癌症例、37例は乳癌術後症例、41例が良性を疑い経過観察中の症例であった。スペクトラルマンモグラフィから算

出された乳腺量 (%) は、年齢が若いほど多い傾向がみられた。乳腺密度は、四段階中クラス 3 を示すものが最も多かった。乳癌の既往のある症例では、患側と健側の乳腺量や乳腺密度の明らかな差異はみられなかった。良性を疑い経過観察のためマンモグラフィを撮像した症例で、乳腺量や乳腺密度が高い傾向を示した。スペクトラルマンモグラフィで算出された乳腺量と乳腺密度は、視覚的に評価された MRI の乳腺量と相関がみられたが、背景乳腺造影効果とは明らかな相関はみられなかった。

(2) ダイナミック造影 MRI の薬物動態解析を行った乳癌 101 例のサブタイプの内訳は 44 例 (43.6%) がルミナル A 型、38 例 (37.6%) がルミナル B 型、14 例 (13.8%) がトリプルネガティブ乳癌、5 例 (5.0%) が Her2 型の乳癌であった。腫瘍内の  $K^{trans}$  の歪度、尖度は、病理学的浸潤径 20mm 以上の乳癌で有意に高値であった。

腫瘍内の  $v_e$  の平均値は、Ki-67 index の高い乳癌や核グレードの高い乳癌で有意に低値であった。 $v_e$  の標準偏差と変動係数は、エストロゲン受容体陰性の乳癌で有意に高値であった。 $v_e$  の変動係数は、Ki-67 index の高い乳癌や核グレードの高い乳癌においても、有意に高値であった。 $v_e$  の歪度、尖度は、核グレードの高い乳癌、病理学的浸潤径 20mm 以上の乳癌で有意に高値であった。更に、歪度は、エストロゲン受容体陰性の乳癌や Ki-67 index の高い乳癌で有意に高値であった。

乳癌とサブタイプとの比較では、 $K^{trans}$  や  $k_{ep}$  ではいずれのパラメータにおいても相関はみられなかった。 $v_e$  の変動係数は、トリプルネガティブ乳癌で、ルミナル A 型、ルミナル B 型の乳癌と比較し有意に高値であった (図 1、図 2)。

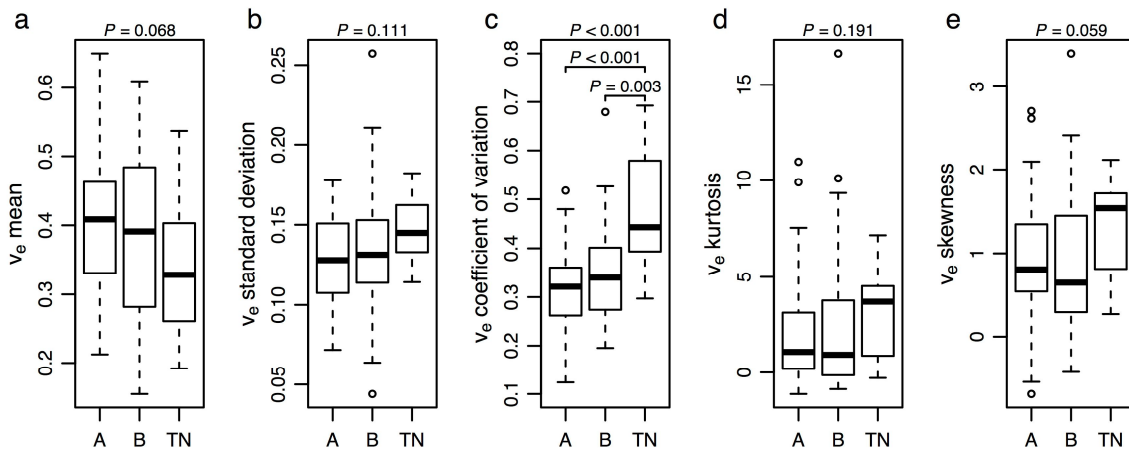


図 1. 腫瘍内の  $v_e$  パラメータと乳癌サブタイプとの相関

a.  $v_e$  中間値 b.  $v_e$  標準偏差 c.  $v_e$  変動係数 d.  $v_e$  尖度 e.  $v_e$  歪度

A: ルミナル A 型乳癌 B: ルミナル B 型乳癌 TN:トリプルネガティブ乳癌

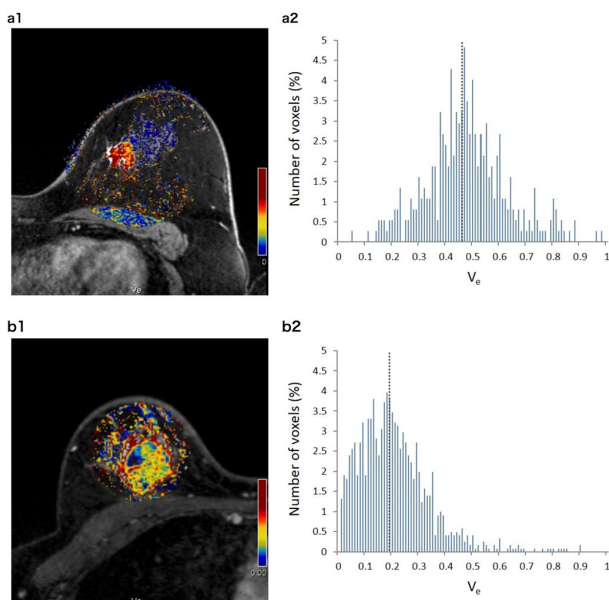


図 2.  $v_e$  パラメータのカラーマップ像とヒストグラム

a. ルミナル A 型乳癌 (核グレード 1、Ki-67 index 10%) のカラーマップ像(a1)とヒストグラム(a2) :  $v_e$  平均値:0.47、 $v_e$  変動係数:0.32、 $v_e$  尖度:0.21、 $v_e$  歪度:0.30

b. トリプルネガティブ乳癌 (核グレード 3、Ki-67 index 70%) のカラーマップ像(b1)とヒストグラム(b2) :  $v_e$  平均値:0.20、 $v_e$  変動係数:0.67、 $v_e$  尖度:3.61、 $v_e$  歪度: 1.43

(3) 術前に MRI を施行したトリプルネガティブ乳癌 40 例のうち、12 名で再発を認め、7 名が乳癌により死亡した。多変量解析では、早期相で 200%以上の信号上昇率を示した腫瘍の容積率と生存期間との間に有意な相関を認めた。また、造影早期相で 100%以上の信号上昇率を示し、かつ、後期相で更に 30%以上の信号上昇を認めた領域の容積率が、生存期間及び無再発期間の両者と有意な相関を示した。病変の総容積、MRI の視覚的評価所見、病理学的所見は生存期間、無再発期間の何れとも有意な相関はみられなかった。Kaplan-Meier 解析では、早期相で 200%以上の信号上昇率を示した腫瘍の容積率が 17.5%以上であった群、早期相で 100%以上の信号上昇率を示し、かつ、後期相で更に 30%以上の信号上昇を認めた領域の容積率が 7.5%以上であった群において、疾患特異的生存が有意に不良であった。また、無再発生存においても、早期相で 100%以上の信号上昇率を示し、かつ、後期相で更に 30%以上の信号上昇を認めた領域の容積率が 7.5%以上であった群で有意に不良であった(図3)。

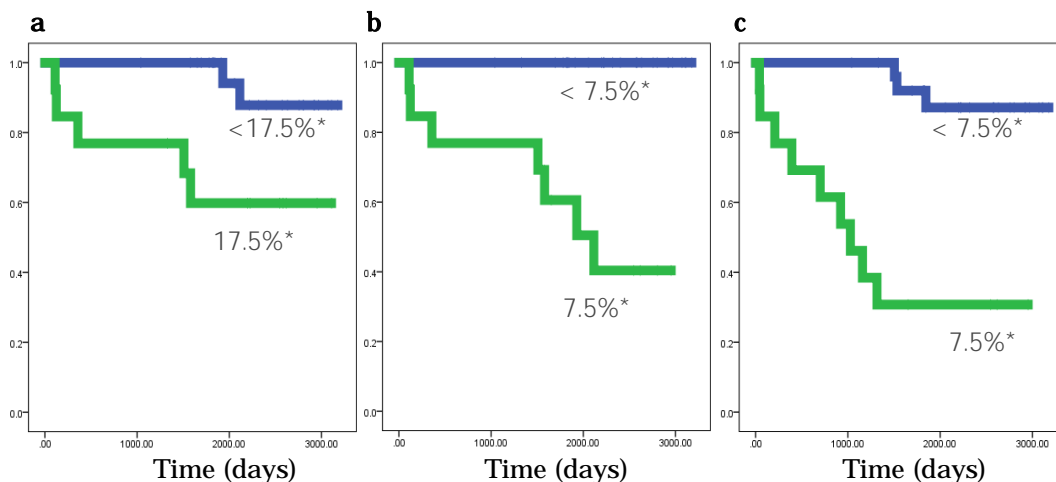


図3. Kaplan-Meier 生存曲線

- a. 疾患特異的生存：早期相で 200%以上の信号上昇率を示した腫瘍の容積率 <17.5%群 vs 17.5%群  
b. 疾患特異的生存：早期相で 100%以上の信号上昇率を示し、かつ、後期相で更に 30%以上の信号上昇を認めた領域の容積率 <7.5%群 vs 7.5%群  
c. 無再発生存：早期相で 100%以上の信号上昇率を示し、かつ、後期相で更に 30%以上の信号上昇を認めた領域の容積率 <7.5%群 vs 7.5%群  
\* 閾値は ROC 解析で決定

<引用文献>

- (1) Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med. 2007;356:227-36
- (2) Tofts PS, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. J Magn Reson Imaging. 1999 ;10(3):223-32.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

- (1) Nagasaka K, Satake H, Ishigaki S, Kawai H, Naganawa S. Histogram analysis of quantitative pharmacokinetic parameters on DCE-MRI: correlations with prognostic factors and molecular subtypes in breast cancer. Breast Cancer、査読有、26(1)、113-124、2019  
DOI: 10.1007/s12282-018-0899-8.
- (2) Satake H, Ishigaki S, Kitano M, Naganawa S. Prediction of prone-to-supine tumor displacement in the breast using patient position change: investigation with prone MRI and supine CT. Breast Cancer、査読有、23(1)、149-158、2016  
DOI: 10.1007/s12282-014-0545-z.
- (3) Kawamura A, Satake H, Ishigaki S, Ikeda M, Kimura R, Shimamoto K, Naganawa S. Prediction of background parenchymal enhancement on breast MRI using mammography, ultrasonography, and diffusion-weighted imaging. Nagoya J Med Sci. 、査読有、77(3)、425-37、2015  
[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/nagoya\\_j\\_med\\_sci/list.html](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/nagoya_j_med_sci/list.html)

〔学会発表〕(計5件)

- (1) 佐竹弘子、臨床でも使えるような乳房 MRI の機能(定量)評価、第 32 回ミッドウィンターセミナー、2019
- (2) Hiroko Satake. Breast imaging of ductal carcinoma in situ: dilemma between overtreatment and underestimation. 104<sup>th</sup> Radiological Society of North America, 2018
- (3) Hiroko Satake. Heterogeneity of Breast Cancer: Impact and Strategies on Breast Imaging. 103<sup>rd</sup> Radiological Society of North America, 2017
- (4) 佐竹弘子、乳癌のダイナミック MRI における定量ヒストグラム解析：サブタイプとの比較、第 75 回日本医学放射線学会総会、2016
- (5) 佐竹弘子、乳癌の Biology を意識した MRI 診断の進め方、JCR 2015 ミッドサマーセミナー、2015

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：長縄 慎二

ローマ字氏名：(NAGANAWA, shinji)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：50242863

### (2) 研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。