

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10270

研究課題名(和文) 乳癌画像診断におけるheterogeneity探索に関する研究

研究課題名(英文) Imaging studies on the heterogeneity of breast cancer

研究代表者

久保田 一徳 (Kubota, Kazunori)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：40625480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：この研究では作成した乳癌データベースに基づいて、FDG-PET/CT、MRI、および超音波画像と、乳癌の関係についての検討を行った。初めに、トリプルネガティブ乳癌およびその亜分類における画像所見の特徴の検出を行った。続いて乳癌全般に対しての総合的な解析や検討を行い、とくにサブタイプごとにおける特徴について発表してきた。研究途中からはAI(人工知能)でのdeep learningを用いた手法を習得して検討を行った。その結果、粘液癌を対象としたFDG-PETを中心とした画像所見の特徴、良悪性鑑別におけるAIを利用した画像診断への応用について結果を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌は遺伝学的にも多数の疾患の複合体であり、病理診断や遺伝学的検査での研究が進められ臨床応用されている。乳癌の画像所見も様々に異なっており、画像診断により病態がわかることで、手術や生検以外の方法で少ない侵襲で治療方針の変更にも繋げることができるため、社会的な意義も大きいと考えられる。また、新しい人工知能による研究手法も用いたことで、今後のさらなる研究の発展にも貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study examined the relationship between FDG-PET/CT, MRI, and ultrasound imaging and breast cancer based on our database. Initially, imaging findings in triple negative breast cancer and its subclassifications were analyzed. Subsequently, we have performed a comprehensive analysis and review of breast cancer in general and presented the characteristics of each subtype in particular. In the middle of the research, we learned a method using deep learning in AI (artificial intelligence) and studied it. The results are presented in terms of the characteristics of imaging findings, especially FDG-PET for mucous carcinoma, and the application of AI to diagnostic imaging for benign malignancy differentiation.

研究分野：放射線診断学

キーワード：乳癌 画像診断 PET MRI 超音波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳癌は単一の疾患でなく遺伝的に異なる疾患の集合と認識されている。近年は包括的 DNA 解析により細分化された分類も行われ、個別化した治療の試みがなされている。乳癌を良性腫瘍と区別して早期発見することが必要であるとともに、腫瘍の特徴にあわせた治療が必要である。個々の腫瘍における不均質性 (intertumoral heterogeneity) の存在が治療効果や治療抵抗性に関わることから重要視されてきているが、針生検検体で得られたサブタイプの情報のみでは全体像の一部を見ているに過ぎない。一方で、画像診断では全体像の評価が可能であり、これまでの超音波やマンモグラフィを利用した診断の他、造影 MRI や 18F-FDG-PET/CT を用いた診断も行われるようになってきた。これまで包括的に画像で intratumoral heterogeneity をとらえる試みはなされておらず、本研究によってマルチモダリティ画像診断による heterogeneity の評価方法を確立することを検討することを考えた。

2. 研究の目的

(1) 乳癌症例データベースを作成し、解析を行うことが目的の一つである。治療前および治療後の乳癌の FDG-PET 所見、MRI 所見、その他の画像診断所見を参照し、FDG 集積程度、形状、血流情報について解析を行う。必要に応じて病理標本に対して追加の免疫染色や遺伝学的な解析情報も追加を行う。これらの画像解析結果と、病理診断結果やサブタイプの情報との対比を行い、様々な乳癌における画像での判別方法について明らかにする。

(2) データベースをもとにして、その他の乳癌の特徴を示す画像所見や画像自体についての解析を行う。学科発表や研究発表を通して最新の知見を得た上で、AI (人工知能) やテキストチャ解析など新たな手法を用いた取り組みを導入する。

3. 研究の方法

(1) データベースの作成と症例蓄積

まずは症例の蓄積を行う。過去に撮影された症例を検索してデータベース化しつつ、新規症例についてもデータベースに追加する。データベースには、連結可能匿名化した状態で FDG-PET における集積の程度 (SUVmax 値を主としたデータ)、造影 MRI での画像所見 (ACR-BI-RADS に基づく) および血流情報、その他の画像診断、病理組織診断、サブタイプ、臨床経過の情報を整理して保管する。随時、条件を変更してデータ検索を行い、解析ができる状態とする。

(2) 乳癌の種別やサブタイプ別の検討

作成した症例データベースを用いて、乳癌の種別やサブタイプ別の画像所見の検討を行う。全体的な検討も行いつつ、個別の症例検討や一定の群間・郡内での分析を行う。

(3) 新たな解析方法の検討

AI (人工知能) を用いた画像判別手法を習得した。作成されたデータベースの症例を用いて、さらに対称群となる良性画像を用いて、training, validation, test に用いることができるデータセットを超音波や MRI 画像を中心に作成した。これらの画像に対して主に deep learning を用いた AI での分析を行うとともに、読影者による評価を合わせて、診断能の評価を行った。

4. 研究成果

(1) データベースでの検討とサブタイプ分類

2,400 症の乳癌がデータベース登録され、検討が行われた。

(表 1: サブタイプごとの画像の特徴)

Luminal A	Luminal B	HER2	TNBC (basal like)
多発することがある		多発傾向	単発
腫瘍あるいは非腫瘍		腫瘍 乳管内病変をしばしば伴う	腫瘍
不整形・境界不明瞭		不整形・境界不明瞭	円形/楕円形・境界明瞭
		石灰化	造影MRIでwashout Rim enhancement 内部壊死・T2WI高信号
FDG低集積	FDG高集積	FDG高集積	FDG高集積

文献的な検討から表 1 に示すサブタイプごとの画像所見の傾向が示されていた。実際の症例においても典型的な画像を呈することが多く見られたが、個別の症例検討においては必ずしも一致せず、統計解析上の一定の傾向は示すことができなかった。理由としては、病理組織から得られたサブタイプ分類が必ずしも全体像を示していなかった可能性があることや、病理診断の精度の不一致や分類を行う基準の精度が考えられた。また、腫瘍のサイズやステージが異なっていることで、画像診断所見が一致しないことも考えられた。今回の研究の範囲で特殊型の粘液癌

についても検討を行い、純型の粘液癌 (SUVmax=1.9±0.9) に対して混合型の粘液癌 (SUVmax=3.2±1.3) が有意差を持って集積が高く (p=.006)、鑑別に有用であることを報告した。これらも一括してサブタイプを分析する場合には luminal 型に含まれることなども、全般的な検討が難しい一因であったと考えられる。

(2) FDG-PET での集積とステージ、サブタイプ の関係について

症例データのうち、2018 年以降で連続した 107 例の検討においてはほぼ同様の条件での検討が可能であり、サブタイプ、ステージ、FDG-PET での集積 (SUVmax) を含めた検討を行うことができた。サブタイプとステージを統合した Prognostic Stage (AJCC 第 8 版で規定) と SUVmax の値を比較したところ、Stage I, II の間では有意差が見られた (p=.00001)。つまり、表 1 の最下段に示した集積の情報はサブタイプ を反映するとともに、ステージが高いほど集積が高いということが示されている。

(表 2 Prognostic Stage と FDG-PET の集積の関係)

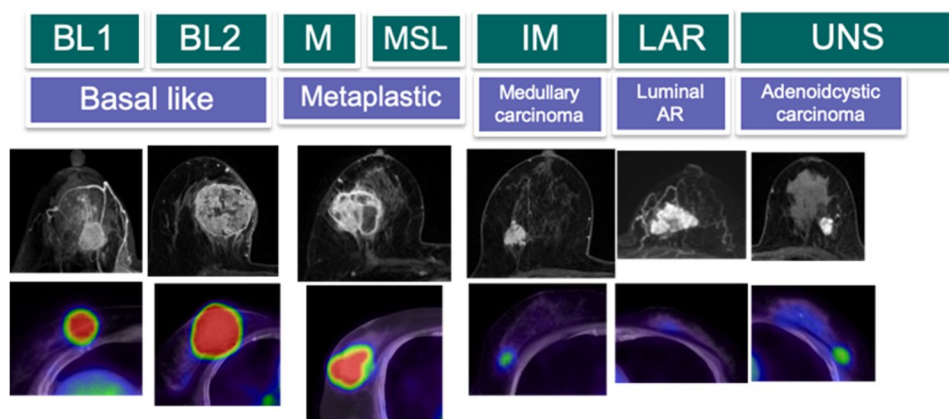
Prognostic Stage	cases	SUVmax (mean)
IA	45	2.35
IB	36	2.96
IIA	17	4.62
IIB	3	7.80
IIIA	2	6.05
IIIB	3	4.50
IIIC	1	20.0

(3) トリプルネガティブ乳癌のサブタイプ

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は遺伝学的にはさらに 7 つの亜型に分類されることが知られており、それぞれのサブタイプ における画像所見の違いについて 63 例での検討を行った。図 1 には亜分類と病理学的分類の関係と、典型的な画像所見について示した。

Aggressive type と考えられる BL1, BL2, M, MSL と、non-aggressive type と考えられる IM, LAR, UNS の 2 つに分類したところ、画像所見についての重回帰分析の結果、SUVmax, washout, rim enhancement の 3 つがそれぞれ独立した因子であることが示された。

(図 1 トリプルネガティブ乳癌の亜分類と典型例)



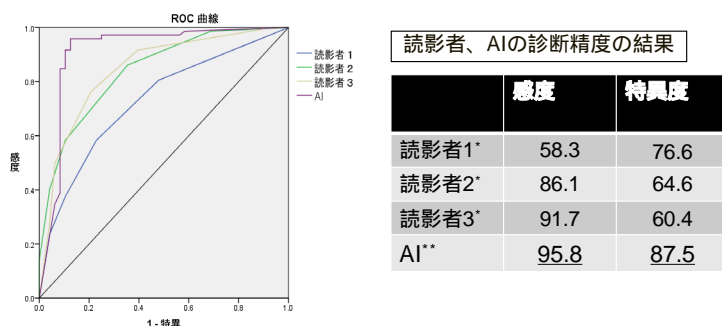
このように、画像診断の所見からサブタイプ やさらに亜分類に至る情報まで得ることができることが判明した。TNBC は化学療法のみが有用と考えられているが、亜分類においては化学療法が有用でないケースもある。アンドロゲンレセプターなど特殊な病理染色を行うことや、腫瘍周囲のリンパ球浸潤 (TILs) で判別を行う試みもあるが、臨床的に一般的に行われていることが多い画像所見も合わせて検討することの有用性が示された。

(4) AI (人工知能) を用いた研究

研究手法の探索の一環として、AI (人工知能) を用いた手法も取り入れた。

悪性 143 例 (457 画像)、良性 97 例 (480 画像) の超音波画像データセットを用いて deep learning (GoogLeNet を使用) による学習させた AI を作成し、3 名の読影者との読影試験を悪性 75 例、良性 49 例を用いた結果が、図 2 である。エキスパートの 1 人とは有意差はつかなかったものの、AI の方が読影者よりも良好な診断能を有していた。

(図 2 乳房超音波の良悪性診断能 読影者および AI の比較)



この他、超音波エラストグラフィにおける診断能の評価や、他の画像を用いた診断能評価も行ったが、画像・データが良好に作成されたデータセットにおいては AI の方が良好な診断能を示す傾向があった。一方で、症例によっては読影者のみが正答していたものも含まれていた。

AI が判断に使用しているものがこれまでの画像診断の経験則だけではないと考えられ、今後の heterogeneity 診断を行なっていく上では欠かせないものであると考えられる。一方で、読影者の経験が必要とされる場合もあるため、総合的に使いこなすことが重要であると考えられた。また、今回の研究の中では AI による画像生成にも挑戦し、擬似的な乳腺画像（良性、悪性を含む）の生成にも成功した。

(5) まとめ

乳癌の画像所見については heterogeneity の存在によって一律には評価が難しいことが、今回の研究全般を通して確認された。これまでの分類方法に基づいて、画像分類を行い、統計解析を行うだけでは、全般的な傾向の一部は見えることがあっても診断能の向上につながらない場合もあった。一方で、AI を用いた解析などを導入することで、既存の画像診断所見のみでは判別が難しかったものも判別ができることもあり、今後の臨床応用にも有用であると考えられた。症例データベースをさらに構築しつつ、これまで得られた知見を広げ、さらなる研究展開につなげていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujioka Tomoyuki, Kubota Kazunori, Mori Mio, Kikuchi Yuka, Katsuta Leona, Kasahara Mai, Oda Goshi, Ishiba Toshiyuki, Nakagawa Tsuyoshi, Tateishi Ukihide	4. 巻 -
2. 論文標題 Distinction between benign and malignant breast masses at breast ultrasound using deep learning method with convolutional neural network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	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/s11604-019-00831-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujioka Tomoyuki, Mori Mio, Kubota Kazunori, Kikuchi Yuka, Katsuta Leona, Kasahara Mai, Oda Goshi, Ishiba Toshiyuki, Nakagawa Tsuyoshi, Tateishi Ukihide	4. 巻 26
2. 論文標題 Simultaneous comparison between strain and shear wave elastography of breast masses for the differentiation of benign and malignant lesions by qualitative and quantitative assessments	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 792 ~ 798
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12282-019-00985-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujioka Tomoyuki, Mori Mio, Kubota Kazunori, Kikuchi Yuka, Katsuta Leona, Adachi Mio, Oda Goshi, Nakagawa Tsuyoshi, Kitazume Yoshio, Tateishi Ukihide	4. 巻 9
2. 論文標題 Breast Ultrasound Image Synthesis using Deep Convolutional Generative Adversarial Networks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 176 ~ 176
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics9040176	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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kazunori Kubota, Tomoyuki Fujioka, Mio Mori, Junichi Tsuchiya, Ukihide Tateishi
2. 発表標題 Clinical value of 18F-FDG PET/CT for staging elderly and young women with preoperative breast cancer
3. 学会等名 ECR 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazunori Kubota, Tomoyuki Fujioka, Akira Toriihara, Yukihiisa Saida, Ukihide Tateishi
2. 発表標題 Utility of 18F-FDG PET/CT and MRI imaging findings for predicting the clinicopathologic subtypes of triple negative breast cancer
3. 学会等名 ECR 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazunori Kubota, Tomoyuki Fujioka, Mio Mori, Ukihide Tateishi, Yasushi Kaji
2. 発表標題 Prognostic Staging: the new method for staging breast cancer
3. 学会等名 RSNA 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
研究 分 担 者	藤岡 友之 (Fujioka Tomoyuki) (60771631)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師 (12602)	