

平成 22 年 4 月 1日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591397
 研究課題名 (和文) 局所進行乳癌に対する術前化学療法の治療効果と病変進展範囲の MRI による評価
 研究課題名 (英文) The evaluation of the response to neoadjuvant chemotherapy and lesion extension of the local advanced breast cancer using MRI,
 研究代表者
 山田 隆之 (YAMADA TAKAYUKI)
 東北大学・大学院医学系研究科・講師
 研究者番号：30302144

研究成果の概要：

3T-MRI 装置における MRS の意義として MRS のコリンピークの検出率は、まだ向上させる必要のある段階で、病変のサイズ・位置がピークの検出に有意に影響を与える。さらに、MRS は腫瘍の治療効果を反映するが、腫瘍残存の有無の判断すなわち病変進展範囲の評価に使用するのは困難であり、現時点では、ダイナミック MRI と拡散強調像を組み合わせて判断するのが妥当と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：放射線科学

科研費の分科・細目：画像診断

キーワード：乳癌、術前化学療法、MRI、

1. 研究開始当初の背景

MR スペクトロスコピー (MRS) は以前より脳神経領域を対象に、腫瘍の良悪性の鑑別、疾患の診断に応用されてきた。MRI 装置の進歩とともに MRS は体幹部に対しても応用が可能となっており、乳腺領域に対しても MRS を利用し、乳腺腫瘍の良悪性の鑑別や術前化学療法の効果判定の効果に応用した報告が見られるようになってきた。

2. 研究の目的

(1) 術前化学療法が施行される局所進行乳癌患者に対して、3T-MRI による MRS を施行し、コリンピークの検出が安定して行えるか検討する。

(2) 術前化学療法施行患者を MRI の各撮像法 (特に MRS) により評価し、病理組織標本と比較することによって MRI の有用性と限界を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象

2007年5月10日より東北大学病院にて組織生検にて病理学的に乳癌と確認された連続240例に対し3T-MRIで撮像された。マンモトーム生検後で残存病変が不明瞭なものは、本研究より除外されている。

対象の年齢は29～73歳(平均:48歳)。

その中で、MRSが46検査において試みられた。

MRS検査目的としては、MRS検査方法の熟成のために癌病変に対するコリンピークの検出を目的に行われたものが17例、17検査。

乳癌に対する術前化学療法の前・後の状態の評価を目的に施行されたものは、22例29検査。化学療法の前後ともに撮像ができたものは、7例である。

(2) MRI撮像法

使用装置は3T MRI (フィリップス社 Achieva 3T)。使用コイルはSENSE-BREAST 4チャンネルコイル。腹臥位にて撮像。

撮像シーケンスは、

① 脂肪抑制 T2 強調横断像 (Turbo SE 法)

TR / TE = 4500/70 msec, FA=90°

② T1 強調横断像 (SE 法)

TR / TE = 500/7.4 msec, FA=90°

③ 拡散強調 (Single-shot echo-planar 法) 矢状断/横断像

TR / TE = 5000 / 60 msec, FA=90°

(矢状断像)

TR / TE = 6000 / 60 msec, FA=90°

(横断像)

b factor = 1500 sec/mm²。

④ ダイナミック MRI

3D-FFE WAVE (water excitation volume examination: PROSET)法にて施行。

研究開始当初の2007年5月からは患側乳房のみの矢状断像を撮像。TR / TE = 8.3 / 4.3 msec, FA=20°, FOV = 210mm, matrix = 304 x 271, SENSE factor は P reduction 1.6, S reduction 1.2。voxel size=0.69 x 0.69 x 1.70mm (raw data)、0.49 x 0.49 x 0.85mm (再構成 data)、撮像時間:1分15秒/回。

2008年5月からは両側乳房を対象に横断像を撮像した。3D-FFE WAVE (PROSET)法にて施行。TR / TE = 8.6 / 4.4 msec, FA=20°, FOV = 360mm, matrix = 496 x 355, SENSE factor は P reduction 2, S reduction 1.5。voxel size = 0.73 x 1.01 x 1.80mm (raw data)、0.63 x 0.63 x 0.9mm (再構成 data)、撮像時間:1分

20秒/回。

⑤ MRS

Single voxel PRESS 法により施行。TR/TE = 15000 / 270 (msec), FA / NEX = 90° / 160。Voxel of interest (VOI) のサイズは、20 x 20 x 28mm。水抑制および脂肪抑制 (SPAIR) をかけた。Band 幅は2000Hz、撮像時間は4分27秒。

(i)～(iii)の画像を参考に voxel を病変部と思われる箇所に置いた。

(3) 画像評価

① 病変の MRI 所見を BI-RADS MRI lexion に基づき記録した。Mass あるいは non-mass-like enhancement、internal enhancement、サイズ、病変の位置 (胸壁に近いかな) を判定した。病変の形態は、主にダイナミック MRI を用いて判定を行った。

② 拡散強調像に関しては、病変が高信号を示しているか肉眼的に判定した。高信号を示している場合には、viable 病変ありと判定した。

③ 病変がダイナミック MRI にて造影増強効果を示す領域と拡散強調像にて高信号を示す領域を比較した。

④ MRS でのコリンピークは、周囲ノイズの波形の2倍以上の高さのピークを発生しているものをコリンピーク陽性とした。

以上の所見に関して、所見を記録した。化学療法前/後ともに MRI を施行されている症例に関しては、前/後各々の状態について、所見を記録した。

(4) MRI 所見と MRS コリンピーク検出の有無の比較検討

① MRS コリンピークの検出が可能な症例は、どのような MRI 所見を呈するものか、コリンピーク陽性例と陰性例で比較を行い、統計的検討を行った。

② 術前化学療法の前後で MRI を施行した症例に関し、コリンピーク出現の頻度の変化、MRI 所見の変化について比較を行い、統計的検討を行った。

(5) 病理学的評価

① 乳癌の病理組織診断を行った。

② 乳癌の組織型におけるコリンピーク陽性の頻度を検討した。

③ 化学療法後の病変の進展度に関しては、画像検査による伸展度診断に基づき切除された標本の病理マッピングと適宜比較した。

④ 切除標本の断端について陽性、陰性の結果を記録した。

4. 研究成果

(1) 乳癌の病理組織診断とコリンピークの検出 (n=46)

浸潤性乳管癌	1/2
硬癌	14/31
乳頭状腺管癌	3/8
浸潤性微小乳頭状癌	1/2
非浸潤性乳管癌	0/2
浸潤性小葉癌	1/1

(2) MRSにてコリンピークは、46例中20例(43.5%)で認められた。依然として3T-MRI装置でのコリンピーク検出には課題が残った。病変の形態(massかnon-mass-like enhancementか)および病変内部の造影増強効果(heterogeneous, rim, clumpedおよびstippled)に関しては、コリンピークの検出の頻度に統計学的有意差は認められなかった。コリンピークの検出の頻度に統計学的有意差が認められた所見としては病変のサイズ、病変があげられ、乳癌病変のサイズの大きな病変および胸壁に近い病変でより高頻度にコリンピークを得ることができた(表1)。

表1

MRSコリンピークの有無とMRI画像所見の関係

	ピーク(+) n=20	ピーク(-) n=26
mass	16	22
Non-mass-like enhancement	4	4
heterogeneous	14	15
rim	3	7
Clumped, stippled	3	4
サイズ(mm)*	38.6±19.1	21.6±13.2
位置(胸壁)**	4	12

*) Mann-Whitney U test: p = 0.001

***) Fischer exact test: p = 0.031

(3) 術前化学療法前後でMRIの画像所見(形態や病変内部の造影増強効果)にはほとんど変化は認められなかった。しかし、治療効果を反映して、腫瘍のサイズは、有意に縮小していた。そのため、コリンピークの陽性率は57%から29%に減少した。しかし、いずれも腫瘍は残存していた。MRSコリンピークは、腫瘍の治療効果を反映するが、治療後の癌病変残存の有無の判断、すなわち術前化学療法

後の病変進展範囲の評価には困難と考えられた(表2)。

表2

化学療法施行前後におけるMRI画像所見の変化とMRSピークの検出

	施行前	施行後
mass	7	6
Non-mass-like enhancement	0	1
heterogeneous	4	4
rim	3	3
サイズ(mm)*	43.6±16.9	26.3±15.0
コリンピーク	4/7 (57%)	2/7 (29%)

Wilcoxonの符号付き順位検定: p = 0.018

(4) 術前化学療法を施行された22例のうち、20例が化学療法後、手術を受けた。そのうち、5例は乳房全摘術が施行され、残りの15例が乳房温存術が施行された。1例で断端が陽性となったが、残りの14例では断端は陰性であった。

(5) 術前化学療法後にMRIを施行された22症例は、すべて病理学的にviable病変が残存していた。

22症例全体では、16例でダイナミックMRIにて造影される領域と拡散強調像にて高信号を示す領域が一致していた。残りの6例では、不一致が見られたが、いずれも拡散強調像で高信号を示す領域よりも造影される領域の方が広がった。拡散強調像で高信号を示す領域は、いずれも癌であったが、ダイナミックMRIで造影される、より広範な領域にも癌病変は認められ、拡散強調像は病変を過小評価する場合があると言えた。

術前化学療法前後でMRIを施行された7例において、MRSでは表2のごとく2例でのみ、コリンピークが検出されたが、ダイナミックMRIおよび拡散強調像では、viable病変は描出されていた。7例いずれも拡散強調像での高信号領域とダイナミックMRIで造影される領域に一致が見られた。これらの領域は、切除標本の病理マッピングと一致しており、切除断端も陰性であった。

以上の結果より、現時点では、術前化学療法後の評価は、拡散強調像とダイナミックMRIを組み合わせる方法が現実的である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

① Takayuki Yamada, Naoko Mori, Mika Watanabe, Izo Kimijima, Tadayuki Okumoto, Kazumasa Seiji, Shoki Takahashi. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ RadioGraphics 2010
査読あり inpress

[学会発表] (計 1 件)

① 山田隆之、津田雅視、奥本忠之、高瀬圭、森菜緒子、清治和将、常陸 真、高橋昭喜
当院の 3T 乳腺 MRS の現状 日本医学放射線学会北日本地方会 2009 年 11 月 6 日 仙台

[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]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 隆之 (YAMADA TAKAYUKI)
東北大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：30302144

(2) 研究分担者

石田 孝宣 (ISHIDA TAKANORI)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：70323011

渡辺 みか (WATANABE MIKA)

東北大学・病院・准教授
研究者番号：20292344

(3) 連携研究者