

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 23 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591759

研究課題名(和文) 無被曝画像による乳癌術前計画の臨床的有効性の研究とシミュレーションシステムの確立

研究課題名(英文) A study of the clinical efficacy and the establishment of simulation systems of preoperative planning of breast cancer using imaging modalities avoiding radiation exposure

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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、乳癌の術前MRI検査において、背景乳腺造影効果が、拡がり診断や手術計画に影響を与えることが示唆された。また、背景乳腺造影効果は、月経周期や閉経の有無、超音波検査における乳腺の所見から予測できることが示唆された。閉経前の場合、超音波検査で不均一な背景乳腺を示す症例では、強度な背景乳腺造影効果が予測され、優先的にMRI撮像日を月経周期に合わせて決定することが有効と考えられた。また、乳癌の術前MRI検査の問題点の一つとして、手術との体位の違いが挙げられるが、体位変換による病変の移動距離や方向は、病変の部位や乳房の突出の状態によって異なることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study showed the degree of background parenchymal enhancement (BPE) on preoperative breast MRI affects the diagnosis of tumor extension and surgical planning. Whereas, BPE on breast MRI is associated with menopausal status and background parenchymal findings of US and DWI. Because premenopausal women with heterogeneous background parenchymal echotexture may be predicted to show moderate or marked BPE, scheduling of breast MRI should preferentially be adjusted to the menstrual cycle. One of the challenges for clinical use of preoperative breast MRI is how to transfer prone-MRI information to the operating theatre with a supine surgical position. This study showed that prone-to-supine tumor displacement in the breast differs depending on tumor location and status of breast projection.

研究分野：画像診断学

キーワード：画像診断 乳癌 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 1990年代以降、本邦では、乳癌に対し乳房温存療法が一般的術式となっている。そのために、術前に癌病変の拡がりや正確に把握することが必須となり、X線被曝のないUSやMRIが適用されるようになった。2010年にHoussami<sup>1)</sup>らが、乳房温存療法を予定する場合、術前MRIによる広がり診断の追加は不要であることを示唆する報告をした。しかし、日本女性の乳癌術前MRIについての報告は少ない。日本女性は欧米人に比し、乳癌の罹患年齢が欧米人に比し低く、高密度乳房が多いことから乳癌術前MRIの有効性については背景乳腺造影効果が影響を与える可能性が考えられる。

(2) European society of cancer specialists working group<sup>2)</sup>は、乳癌術前MRIの問題の一つとして、腹臥位で行うMRI撮像と背臥位で行う手術の体位の違いを挙げている。体位の変換による乳房内病変の移動が予測できれば、手術時にMRIの所見をより忠実に反映することができる。一方で、Realtime Virtual Sonography (RVS)は、あらかじめ取得したMRIやCTのデータを同期させながら、リアルタイムに超音波検査(US)を行うシステムである。RVSを乳癌の術前シミュレーションとして使用することによって、乳癌術前MRIの所見をより正確に術野に反映できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

(1) 乳癌術前MRIにおいて、背景乳腺造影効果が、術式の選択、温存療法の奏功に影響を与えるかどうか検討を行う。

(2) 乳房MRIにおける背景乳腺造影効果が、事前に行われたUSやマンモグラフィ、閉経の有無、月経周期から予測可能かどうか解析を行う。

(3) 背臥位で撮像した乳房CTと腹臥位で撮像した乳房MRIを用いて、腹臥位から背臥位への体位変換による病変の移動を解析する。

(4) 乳癌の術前MRIを施行した症例に対して、RVSを用いて、病変の拡がりをシミュレーションし、その有用性を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 2009年～2010年に名古屋大学医学部附属病院で術前MRIを施行された乳癌症例91例(平均年齢56歳)を対象とし、MRIにおける乳腺背景造影効果が術式決定、乳房温存療法の奏功に与える影響について、レトロスペクティブに調査を行った。対象とした91例の乳癌は全て、マンモグラム、乳腺USの所見から、乳房温存療法が適応術式と考えられた症例である。拡がり診断のため行われたMRIにおいて、マンモグラム、乳房USの所見

から追加される新しい病変があったか検討を行った。最終的に選択された術式を調査し、更に、温存療法の奏功について病理学的所見と比較し検討を行った。

(2) 2009年～2010年に名古屋大学医学部附属病院で乳房MRIを施行した160例を対象とし、背景乳腺造影効果が、US、マンモグラフィやMRI拡散強調像の所見、閉経の有無、月経周期と相関がみられないか、レトロスペクティブに検討を行った。背景乳腺造影効果は、健側乳房を用いて、Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)に従って、minimal、mild、moderate、markedの四段階に視覚的に分類した。乳房USでは背景乳腺の所見を均一、不均一、拡散強調像では背景乳腺の信号を均一、不均一に分類した。また、拡散強調像では、背景乳腺のapparent diffusion coefficient (ADC) 値を測定し定量的評価も行った。月経周期は、MRI撮像日が、最終月経開始より二週目であったか、その他の週であったか分類を行った。

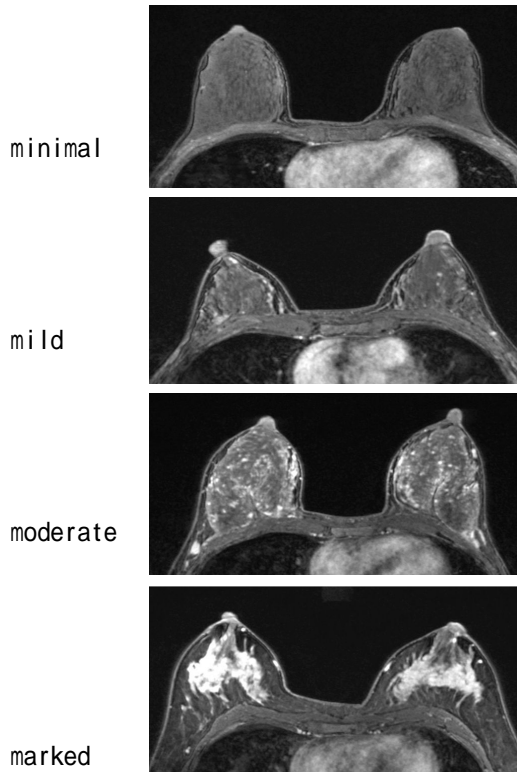
(3) 2007年～2009年に名古屋大学医学部附属病院で、背臥位乳房CTと腹臥位乳房MRIの撮像された67症例を対象に、体位の違いによる病変の位置の変動について、レトロスペクティブに解析を行った。背臥位乳房CTと腹臥位乳房MRIのそれぞれにおいて、乳頭を(x, y, z)=(0, 0, 0)に設定し、病変の位置座標を求めた。背臥位乳房CTと腹臥位乳房MRIにおける病変の座標の移動距離と乳房突出の状態との相関を統計学的に検討した。また、病変の位置を、外側上方、外側下方、内側上方、内側下方領域に分類し、病変の移動方向との関係を検討した。

(4) 2011年～2013年に名古屋大学医学部附属病院で術前MRIを施行した乳癌症例のうち、新規追加病変が検出され、通常セカンドルックUSで病変が同定できなかった症例を対象に、RVSを適用し病変の拡がりをマーキングした。

## 4. 研究成果

(1) 乳癌症例91例中、MRIにおける背景乳腺の造影効果は、49例がminimal、27例がmild、7例がmoderate、8例がmarkedであった(図1)。若年者や閉経前症例で、有意に背景乳腺造影効果は増強していた。乳癌の病期と背景乳腺造影効果の間には、有意な相関はなかった。91例中24例(26.4%)で、MRIを施行したことによって術式の変更が行われた。24例中、12例で切除範囲が拡大され、12例で乳房切除術への術式変更が行われた。背景乳腺造影効果が高度なほど、乳房切除術が選択される傾向がみられたが、有意差はみられなかった。手術標本の病理学的検索では、6例(7.6%)で断端陽性であり、いずれの症例も、MRIによって新規追加病変は検出されず、術

式の変更が行われなかった症例であった。断端陽性率と背景乳腺造影効果の間には、有意な相関は認められなかった。術式変更のされた24例中、MRIで新規に検出された追加病変の病理学的陽性的中率は62.5%であった。背景乳腺造影効果の分類によって検討を行うと、病理学的陽性的中率は、minimalで91.7%、mildで66.7%であった。moderateおよびmarkedでは、全例で偽陽性所見であった。背景乳腺造影効果と病理学的陽性的中率の間では有意な相関がみられ、背景乳腺造影効果が強いほど、有意に偽陽性率が高くなった。偽陽性所見の病理学的診断は、硬化性腺症や異型乳管過形成など乳腺症の所見であった。以上の結果から、MRIにおける乳腺背景造影効果が強いほど、MRI追加検出病変は、偽陽性所見となる傾向があり、切除範囲の拡大や乳房切除術への変更を過剰に選択してしまうリスクがあることが示唆された。一方で、乳腺背景造影効果の弱い症例を選択して、術前MRIを適用すれば、その有効性は十分にあると考えられた。



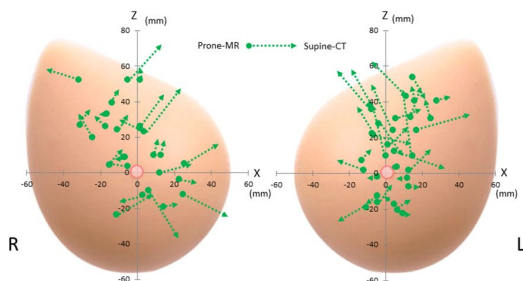
(図1) 背景乳腺造影効果の分類

(2) 乳房MRIを施行した160例中、64例がminimal、63例がmild、14例がmoderate、19例がmarkedであった。マンモグラムの乳房構成とMRIの背景乳腺造影効果には相関はみとめなかったが、閉経の有無や、乳房USと拡散強調像における背景乳腺の所見との間には有意な相関がみられ、閉経前、USや拡散強調像で背景乳腺が不均一なほど、強度な背景乳腺造影効果を認めた。また、拡散強調像における背景乳腺の平均ADC値は、minimalで $1.73 \times 10^{-3} \pm 0.17 \text{ mm}^2/\text{sec}$ 、mildで

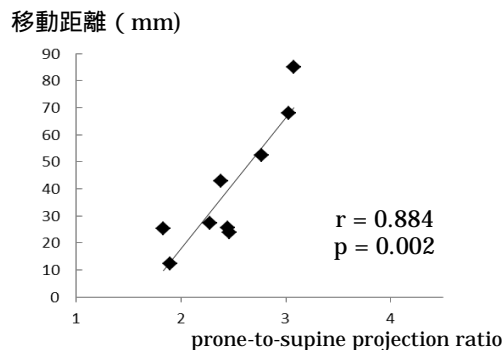
$1.63 \times 10^{-3} \pm 0.24 \text{ mm}^2/\text{sec}$ 、moderateで $1.46 \times 10^{-3} \pm 0.17 \text{ mm}^2/\text{sec}$ 、markedで $1.34 \times 10^{-3} \pm 0.14 \text{ mm}^2/\text{sec}$ であり、これらの間には有意差を認めた。多変量解析において、背景乳腺造影効果を、minimalとそれ以上に分類するには、閉経の有無が最も強い予測因子となった。mild以下とmoderate以上に分類するにはUSにおける背景乳腺の所見が最も強い予測因子となった。marked以上の強い背景乳腺造影効果が予測するには拡散強調像における信号所見が最も強い予測因子となった。閉経前症例80例中、49例が規則的な月経周期であり、そのうち10例が最終月経より2週目でMRIが施行されていた。最終月経より2週目は、背景乳腺の造影効果が最も弱くMRIを撮像する至適な時期とされているが、本研究では、4例(40%)でmarkedの造影効果がみられた。最終月経より2週目で撮像が行われているかどうかは、背景乳腺の造影効果と有意な相関はみとめなかった。閉経前症例の多変量解析では、mild以下とmoderate以上に分類するには、US所見が有意な予測因子となったが、他の因子とは有意な相関がみられなかった。以上の結果から、背景乳腺造影効果は、閉経の有無や、乳房USおよび拡散強調像における背景乳腺の所見から予測可能であることが示唆された。月経周期と背景乳腺造影効果との間は相関がみられなかったが、これは個体内の月経周期による背景乳腺造影効果の変化よりも個体間の差の方が大きいと考えられた。閉経前の症例の場合は、乳房USで背景乳腺の状態を観察することで背景乳腺の造影効果が予測できる可能性が示唆された。実際には、USで背景乳腺が不均一な場合は、背景乳腺造影効果が強度であることが予測されるため、このような症例に対しては、優先的にMRIの検査日を月経周期に合わせ、なるべく影響の乏しいと思われる周期を選択してスケジュールリングを行うのが現実的と考えられた。

(3) 背臥位乳房CTと腹臥位乳房MRIの撮像された67症例の乳房の突出は、腹臥位乳房MRIで $71.9 \pm 21.7 \text{ mm}$ 、背臥位乳房CTで $30.4 \pm 8.8 \text{ mm}$ で、両者の比(prone-to-supine projection ratio)の平均は2.41であった。病変の最大径の平均は、腹臥位乳房MRIで $16.8 \pm 10.4 \text{ mm}$ 、背臥位乳房CTで $17.2 \pm 10.5 \text{ mm}$ であり、有意差はみられなかった。病変の位置は、外側上方領域に26例、外側下方領域に6例、内側上方領域に16例、内側下方領域に9例であった。乳房を正面視する冠状断の方向で、腹臥位乳房MRIから背臥位乳房CTへの病変の移動を検討すると、内側上方または下方に位置する病変は、乳頭を中心に放射状に移動する傾向がみられたが、外側上方または下方に位置する病変の移動方向は様々であった(図2)。また、移動距離は、外側下方または内側下方領域の病変においては、prone-to-supine projection

ratioと強い相関( $r>0.8$ )を認めた(図3)。内側上方領域の病変においては、移動距離と prone-to-supine projection ratio との間に中等度の相関( $r = 0.52$ )を認めたが、外側上方領域の病変では有意な相関は認めなかった。内側下方領域の病変の移動距離は、腹臥位乳房MRIにおける乳房の突出とも強い相関を認めた( $r = 0.80$ )。以上の結果から、腹臥位から背臥位に体位を変換した場合に、最も移動の方向や距離が予測しやすいのは内側下方領域の乳房内病変で、最も予測が困難であるのは外側上方の病変であると考えられた。外側の病変は、背臥位の状態で、重力と胸郭のカーブによって影響を受けやすいこと、上方の病変は、鎖骨や上肢などの微妙な位置の変化によって影響しやすいことから、病変の移動に再現性が得られにくいと考えられた。



(図2) 腹臥位から背臥位への病変の移動



(図3) 内側下方領域の病変の移動距離と prone-to-supine projection ratio との相関

(4) RVS では通常のセカンドルック US では同定できない病変の同定や、位置決定を行うことができ、乳房温存術前の病変のマーキングに有用であることが示唆された。欧米では、MRI の新規追加病変に対しては、MRI ガイド下生検が有効的で広く普及しているが、MRI ガイド下生検の行える施設が少ない本邦においては、RVS は代替し得る可能性がある。その非侵襲性も考えると、今後、有用性が更に検証されていくと考えられる。

< 引用文献 >

1) Houssami N, et al. Review of Preoperative Magnetic Resonance Imaging

(MRI) in Breast Cancer. Should MRI Be Performed on All Women with Newly Diagnosed, Early Stage Breast Cancer? CA CANCER J CLIN, 2009

2) Sardanelli F, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. European Journal of cancer 46, 2010

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5件)

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) in press 2015

佐竹弘子, 石垣聡子, 長縄慎二, 乳癌: 広がり診断、画像診断、査読無, Vol. 33, No. 9, pp.1044-1051 2013

[学会発表](計12件)

Satake H, Ishigaki S, Kitano M, Naganawa S. Translation of Preoperative Breast MRI Findings into the Surgical Field using Real-time Virtual Sonography. 99<sup>th</sup> radiological Society of North America (RSNA) 2013年12月1日~12月6日, Chicago, USA

Satake H, Ishigaki S, Kawai H, Naganawa S. Prone-to supine Tumor Displacement of the Breast. 98<sup>th</sup> radiological Society of North America (RSNA) 2012年11月25日~11月30日, Chicago, USA

Nunami S, Ishigaki S, Satake H, Kawamura A, Kawai H, Naganawa S. Background parenchymal Enhancement in preoperative Breast MRI. 98<sup>th</sup> radiological Society of North America (RSNA) 2012年11月25日~11月30日, Chicago, USA

沼波悟古, 石垣聡子, 佐竹弘子, 木村麗子, 河村綾希子, 川井恒, 長縄慎二 背景乳腺の造影効果が乳癌術前MRIに与える影響について 第71回日本医学放射線学会総会 2012年4月13日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

河村綾希子, 佐竹弘子, 石垣聡子, 木村麗子, 川井恒, 長縄慎二, 池田充, 島本佳寿広 乳腺MRIにおける背景乳腺の造影効果の予測 第71回日本医学放射線学会総会 2012年4月13日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

佐竹弘子, 石垣聡子, 木村麗子, 川井恒, 西尾明子, 長縄慎二 乳腺の腹臥位MRIと背臥位CTにおける病変の移動 第71回日本医学放射線学会総会 2012年4月14日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

6 . 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

長縄 慎二 (Shinji, Naganawa)  
名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・  
教授  
研究者番号：50242863