

平成30年6月10日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19761

研究課題名(和文)MRIを用いた頭頸部腫瘍の治療感受性マップおよび高精度予後予測診断法の開発

研究課題名(英文)Development of the prognosis prediction method using treatment response mapping obtained by MRI for head and neck squamous cell carcinoma patients

研究代表者

藤間 憲幸(Fujima, Noriyuki)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：80431360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：拡散強調像の撮像法を改変、画像解析法を開発し腫瘍増殖能を反映させたマップを作成した。これは経過観察によって得られた腫瘍の増大速度と比較し、良好な相関が得られた。さらに非侵襲的な灌流強調像であるArterial spin labelingの撮像法を改良し、頭頸部に腫瘍血流を反映させたマップを取得した。これは造影剤を用いた灌流強調像と比較し、良好な相関を得た。最終的に頭頸部扁平上皮癌患者において腫瘍増殖能および血液灌流のマップの数値情報によって患者予後を高精度に予測できることを統計学的に示すことが可能であった。これら2つのマップを掛け合わせ治療反応性を反映させたマップを作成することが出来た。

研究成果の概要(英文)：We have developed the tumor growth rate reflected mapping using the improved diffusion weighted imaging with original post-processing technique. This mapping was validated by comparing the directly measured tumor growth rate obtained by the short-term follow-up. We also developed the tumor blood flow mapping using arterial spin labeling technique with our original advanced signal processing technique. This mapping was validated by comparing the perfusion related parameters obtained by dynamic contrast enhanced perfusion technique. By using these two parameters of tumor growth rate and tumor blood flow mapping, prediction of the treatment outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma has been successfully performed with a certain threshold value. By integrating these two mapping, we have developed the treatment response mapping with the mixture of the tumor growth rate and tumor blood flow.

研究分野：放射線医学

キーワード：画像診断 頭頸部癌 MRI

1. 研究開始当初の背景

現在、進行期の頭頸部扁平上皮癌に対する重要な治療のひとつに全身化学放射線併用療法があるが、腫瘍の治療反応性の差異をはじめとした様々な影響により治療後に活動性の腫瘍が残存することもある。ただし、残存腫瘍がミクロレベルであったり、治療後変化との区別が難しい場合はそれが残存腫瘍として認識されるのに遅れることがあり、追加治療の遅れ、さらには患者予後の悪化をもたらすことがある。これらの理由から初期段階での腫瘍の治療反応性の程度、治療前や治療中における予後予測の重要性が認識されているが、従来の画像検査で得られる形態学的情報のみではそれらの情報取得は困難とされている。それに対し、近年では新たな指標として組織の機能情報が注目されている(Radiographics. 2013 Nov-Dec;33(7))。これまでにFDG-PETによって得られる糖代謝の情報やMRIの拡散強調像による細胞密度を反映させた情報、灌流強調像による血流情報といった項目が治療前の状態や治療中の変化率の程度に応じて予後予測因子になりうる多数報告されている。ただし、いずれも予後予測が完全に行なえるわけではなく、予後良好な群と不良な群とで有意な差が見られるのみで留まっている。さらにFDG-PETは治療中の評価に施行する検査としては検査時間が長く、検査費用も高額なため不向きであり、全患者に施行できるものとはいえない。また、CTやMRIの灌流強調像は造影剤を使用する機会が多く、患者の侵襲性を考えたら治療中に何回も施行するには難しい場合があると考えられる。治療前や治療開始早期の時点で、治療に対する精度の高い予後予測が非侵襲的に可能であれば、導入化学療法の有無、薬剤投与の調整、放射線治療の照射範囲の適切化、さらには治療後の早期からの追加手術加療の介入に対する有用な情報となり得ると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、MRIにて頭頸部扁平上皮癌の機能情報(血流、細胞増殖能、低酸素領域)の非侵襲的な画像化を開発し、それらを用いて治療に対する感受性マップの作成および高精度な予後予測診断法を確立し、それらの臨床的有用性を示すことを目的とした。

3. 研究の方法

腫瘍の有する機能情報の中で、最終予後や治療効果反応性に大きく関わる因子として、腫瘍の細胞増殖能、腫瘍血流の程度、放射線治療の効果が弱いと予測される部分(低酸素領域)といった情報が重要な位置を占めることが知られている。非侵襲的な画像化のためにもMRIをベースとして用いた。細胞

増殖能には拡散強調像をベースとした画像、腫瘍血流にはASL (Arterial Spin Labeling)、低酸素領域の同定にはQSM (Quantitative Susceptibility Mapping)に着目した。拡散強調像の撮像法の改良、新たな後処理解析の開発によって腫瘍組織内の微細構造をより精密に反映した画像を取得することが目標として挙げられ、今回、頭頸部腫瘍に準じた撮像パラメータの最適化を行い、腫瘍の細胞成分のみを純粋に抽出する手法を開発し、間接的な細胞増殖能の測定を目指す。ASLは、動脈のスピンをラジオ波でラベルしてMRI信号として取得し血行動態を画像化する手法である。この手法をベースとして腫瘍の血流モデルに応じた解析を行い、腫瘍血流を定量的に計測する方法を開発する。QSMは物質の磁化率を定量的に計測する手法である。静脈内の磁化率の定量から静脈内のデオキシヘモグロビン量の磁化率変動から酸素飽和度を算出し、さらにASLで算出した腫瘍血流から腫瘍の酸素消費量を間接的に計算し、拡散強調像をベースとして算出した腫瘍増殖能とのミスマッチの程度を数値化し、間接的に低酸素領域を描出する手法を開発する。最終的にはこれらを掛け合わせて治療に対する感受性マップおよび高精度の予後予測診断法の確立を目指す。マップの精度検証に関しては、頭頸部腫瘍の臨床症例において、経過観察中に得られた実際の腫瘍の増大速度、造影MRIなど他の撮像法、モダリティで得られたパラメータとの比較、病理組織学的な情報と対比することで行っていく。治療後の予後予測の検証においては、全身化学療法を施行する頭頸部扁平上皮癌患者に対して、治療前、治療中に画像を撮像、取得し、細胞増殖能、腫瘍血流、低酸素領域のパラメータそれぞれが予後良好および不良群とどのように相関するかを長期的な局所制御、遠隔転移の有無および生存情報などと比較して、算出する。最終的には多変量解析によって信頼性の高いパラメータのみを抜粋してこれらか画像上で掛け合わせることによって予後予測マップを作成することを最終目標とする。

4. 研究成果

拡散強調像の撮像法として頭頸部腫瘍に準じたパラメータ設定を検討し、最適化を行った。さらに得られた信号データを2種類の非ガウス分布モデルを組み込むことによってより組織の微細構造の性状を反映させた複数の画像パラメータを取得した。最終的にはその複数の画像パラメータを統合させることによって間接的に腫瘍増殖能を反映させたマップを作成した。これの検証として、実際の頭頸部癌患者の短期的な経過観察によって得られた腫瘍の増大速度と比較し、良好な相関が得られた。さらに、低酸素領域の画像化のため、まず、ASLの撮像パラメータを改良し、頭頸部での撮像に最適化させた設

定条件を開発した。これを用いて頭頸部腫瘍の腫瘍血流を反映させたマップを取得した。これは造影剤を用いた灌流強調像 (Dynamic contrast enhanced perfusion 法) から得られたパラメータと比較し、良好な相関を得た。ただし、QSM の撮像条件を頭頸部用に設定することも試みたが、頭頸部の磁場不均一性の補正が困難であり、QSM の画像取得はさらなる追加検討が必要と考えられた。今回の研究においては過去に報告されている腫瘍血流と低酸素領域の相関性の結果 (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(1):29-37) を流用して、腫瘍の血液灌流の情報のみで簡易的に低酸素領域のマッピングを施行することとした。予後予測の判断において、根治的放射線療法が施行される頭頸部扁平上皮癌患者での腫瘍増殖能および血液灌流量、血液灌流量から簡易的に取得した低酸素情報を用いて、これらの値が患者の局所制御率、遠隔転移出現率、長期的な生存率とどのように関連しているかを統計学的に検討した。今回の検討においては治療前の細胞増殖能、血液灌流のそれぞれが患者の局所制御率と有意に相関していることが示された。さらに治療中での細胞増殖能の変化率、血液灌流の変化率、低酸素領域の面積変化の度合いがいずれも統計学的に有意に局所制御率と関連していることが示された。最も予後予測能が高かった腫瘍増殖能の値、血液灌流の値の二つの数値のマップを掛け合わせることで、個々の頭頸部腫瘍における治療感受性マップを作成することが出来た。

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 10 件)

Fujima N*, Sakashita T, Homma A, Yoshida D, Kudo K, Shirato H. Utility of a Hybrid IVIM-DKI Model to Predict the Development of Distant Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. Magn Reson Med Sci. 2018 Jan 10;17(1):21-27.

Hatakeyama H, Fujima N, Tsuchiya K, Mizoguchi K, Mizumachi T, Sakashita T, Kano S, Homma A, Fukuda S. Osteoradionecrosis of the hyoid bone after intra-arterial chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer: MR imaging findings. Cancer Imaging. 2017 Jul 27;17(1):22.

Fujima N*, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Kudo K, Shirato H. Residual tumour detection in post-treatment granulation tissue by using advanced diffusion models

in head and neck squamous cell carcinoma patients. Eur J Radiol. 2017 May;90:14-19

Fujima N*, Sakashita T, Homma A, Harada T, Shimizu Y, Tha KK, Kudo K, Shirato H. Non-invasive prediction of the tumor growth rate using advanced diffusion models in head and neck squamous cell carcinoma patients. Oncotarget. 2017 May 16;8(20):33631-33643

Fujima N*, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Tsukahara A, Shimizu Y, Tha KK, Kudo K, Shirato H. Prediction of the treatment outcome using intravoxel incoherent motion and diffusional kurtosis imaging in nasal or sinonasal squamous cell carcinoma patients. Eur Radiol. 2017 Mar;27(3):956-965.

Fujima N*, Sakashita T, Homma A, Shimizu Y, Yoshida A, Harada T, Tha KK, Kudo K, Shirato H. Advanced diffusion models in head and neck squamous cell carcinoma patients: Goodness of fit, relationships among diffusion parameters and comparison with dynamic contrast-enhanced perfusion. 2017 Feb;36:16-23

Fujima N*, Sakashita T, Homma A, Hirata K, Shiga T, Kudo K, Shirato H. Glucose Metabolism and Its Complicated Relationship with Tumor Growth and Perfusion in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. PLoS One. 2016 Nov 8;11(11):e0166236

Fujima N*, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Tsukahara A, Tha KK, Kudo K, Shirato H. Usefulness of Pseudo-continuous Arterial Spin Labeling for the Assessment of Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma by Measuring Tumor Blood Flow in the Pre-treatment and Early Treatment Period. AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Feb;37(2):342-8.

Fujima N*, Kameda H, Tsukahara A, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Tha KK, Kudo K, Shirato H. Diagnostic value of tumor blood flow and its histogram analysis obtained with pCASL to differentiate sinonasal malignant lymphoma from squamous cell carcinoma. Eur J Radiol. 2015 Nov;84(11):2187-93.

Fujima N, Nakamaru Y*, Sakashita T, Homma A, Tsukahara A, Kudo K, Shirato H.

Differentiation of squamous cell carcinoma and inverted papilloma using non-invasive MR perfusion imaging. Dentomaxillofac Radiol. 2015 ;44(9):20150074.

〔学会発表〕(計 1 件)

Fujima N, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Kudo K: Residual tumour detection in post-treatment granulation tissue by using advanced diffusion models in head and neck squamous cell carcinoma patients; 2017.4.22-4.27; ISMRM 25th Annual meeting, Honolulu, HI, USA.

〔図書〕(計 1 件)

藤間憲幸：放射線治療における粒子線 - その位置づけと将来展望 - 頭頸部腫瘍の治療に必要な画像診断 ,臨床放射線 ,12月号(61巻13号), 1743-1750, 2016

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等;なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤間 憲幸 (Fujima Noriyuki)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号: 80431360

(2)研究分担者

なし