

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10394

研究課題名(和文) 拡散・造影MRIとディープラーニングを併用したスーパーハイブリッド乳癌悪性度解析

研究課題名(英文) Super hybrid analysis for the grade of breast cancer that combined diffusion MRI, contrast-enhanced MRI, and deep learning

研究代表者

川島 博子 (Kawashima, Hiroko)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：70293355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は拡散MRIおよび造影MRIより得られる多数の情報を用いて乳癌の悪性度を層別化することを目的とした。トリプルネガティブ乳癌とHER2乳癌では、病理学的高悪性度群でADCが有意に低かったが、trixponential解析の3種類の拡散係数については、全て高悪性度群と低悪性度群で有意差はみられなかった。ルミナル乳癌では、高悪性度群でADCおよびtrixponential解析のDが有意に低かった。また造影MRIの指標であるSER(signal enhancement ratio)が高悪性度群で有意に高かった。ルミナル乳癌の多変量解析ではADCとSERが高悪性度群の抽出に有用な因子だった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌はそのサブタイプによって大筋の治療方針が決定されるが、1つのサブタイプの中でも生物学的悪性度には幅がある。手術後の病理検体の詳細な解析によって初めて癌の悪性度が判定されるという現状がある。術前化学療法が多くの患者に行われるようになってきている今、手術前に癌の悪性度を把握し、迅速な治療に結びつけられる手法の開発が待たれている。MRIは乳癌患者の術前検査として広く定着しており、多数の情報を得ることができる。我々は本邦でもほとんど行われていない拡散MRIのtrixponential解析の情報も含め、拡散MRIおよび造影MRIの多数の因子の中から、乳癌悪性度に強く関連する項目を抽出した。

研究成果の概要(英文)：This study was intended to stratify grade of breast cancer using a large number of information to be obtained from diffusion and contrast-enhanced MRI. For triple negative breast cancer and HER2 breast cancer, ADC was significantly low in pathological high grade group. About three kinds of diffusion coefficients of the triexponential analysis, the significant difference was not found between high and low grade group. For luminal breast cancer, ADC and D of the triexponential analysis were significantly low in a high-grade group. Also, SER(signal enhancement ratio) from contrast-enhanced MRI was significantly high in a high-grade group. ADC and SER were the factors which were useful in the extraction of the high-grade group by the multivariate analysis in luminal breast cancer.

研究分野：放射線科学

キーワード：拡散MRI 造影MRI ディープラーニング 乳癌 悪性度

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 乳癌はそのサブタイプによって大筋の治療方針が確定されるが、1つのサブタイプの中でも生物学的悪性度には幅があり、種々の病理学的指標を参考にしながら個々の癌の悪性度を類推し実際の治療方針を決定している。手術検体の遺伝子パターンを調べて再発や転移のリスクを調べることも可能だが、要する時間や高額な費用のため、現実には希望するごく少数の患者にしか行われていない。乳癌患者がなお増え続けている今、簡便かつ安価ながら正確に、そしてできれば手術前に、癌の悪性度を詳細に評価する手法の開発が望まれている。MRI は乳癌患者の術前検査として定着しており、造影剤を用いたdynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) から乳癌の血流情報や、組織構築の情報を得ることができる。一方、拡散MRI は造影剤を使用することなく腫瘍を高信号に描出できるだけでなく、拡散方程式を用いて拡散の定量的な測定が可能である。我々はADC (Apparent Diffusion Coefficient, 見かけの拡散係数) を造影成分と拡散成分の2つの成分に分類するbiexponential解析をさらに発展させ、拡散成分をさらに自由(高速)拡散成分と制限(低速)拡散成分に分けて計3つの成分を解析する。

triexponential 解析を全身の種々の領域に適用して検討を行ってきた。このtriexponential解析はmonoexponential 解析やbiexponential 解析よりも、より詳細な生体情報が得られる可能性があり、乳癌の悪性度評価への貢献が期待されている。

(2) 人工ニューラルネットワークとは人間の脳の神経回路を模したモデルであり、コンピュータに学習能力を持たせることによって優れた情報処理を実現できる。またディープラーニング(深層学習)とは多層構造のニューラルネットワークを用いた機械学習であり、小分けにして解析したものに優先順位をつけ、情報の関連性を探っていく。MRI より得られる情報に患者背景等の情報を加え、次世代人工ニューラルネットワークであるディープラーニングによる解析を行い、術後病理から得られる悪性度と対比することによって、術前に乳癌の悪性度を正確に推定できるプログラムが開発可能ではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は拡散MRI のtriexponential 関数解析および造影MRI より得られる情報を、次世代人工ニューラルネットワークであるディープラーニングを用いて解析し、乳癌の悪性度を層別化することである。それによって同一サブタイプはひとくりに同じ乳癌として同じ治療を行っている現状を脱し、個々の患者に最適なオーダーメイド治療を可能にする。

### 3. 研究の方法

(1) triexponential 解析の3項目の拡散係数の乳癌のサブタイプ毎の差異を明らかにし、続いて各拡散係数と術後病理標本から得られる各悪性度指標との関係を明らかにする。

(2) 造影MRI における血流情報指標と術後病理標本から得られる各悪性度指標との関係を明らかにする。

(3) 術後病理標本から判断される総合的な悪性度と最も相関する、MRI 指標解析プログラムを決定する。

### 4. 研究成果

(1) ルミナル乳癌の悪性度と拡散係数との関係について

まず、乳癌のサブタイプの中で最も症例数の多いルミナル乳癌をターゲットとし、病理学的悪性度の低いルミナル A 乳癌と悪性度の高いルミナル B 乳癌の間で、拡散係数に差があるかを検討

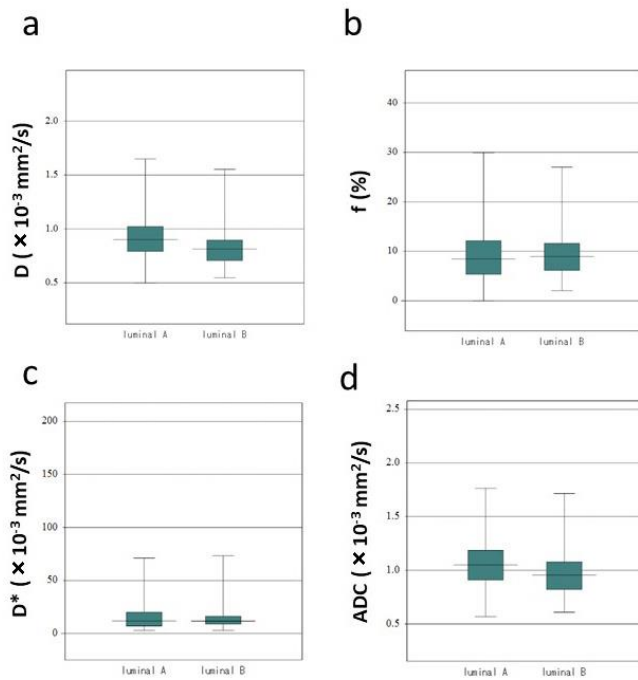


図1 ルミナル乳癌の悪性度と拡散係数

した（図1）。この結果，monoexponential 解析の ADC と，biexponential 解析の  $D$  が，ルミナル B 乳癌で有意に低いことがわかった。一方， $D^*$  と  $f$  には有意差は認めなかった。

(2) ルミナル乳癌の悪性度と造影 MRI における血流情報指標の関係について

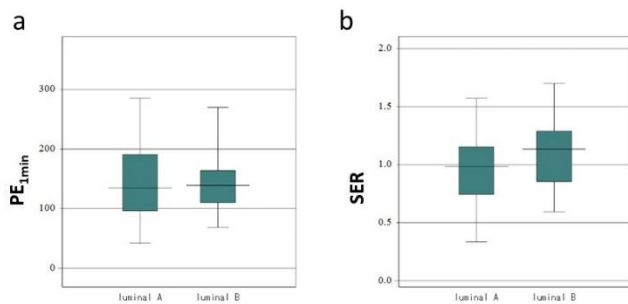


図2 ルミナル乳癌の悪性度と造影 MRI における血流情報指標

続いて，ルミナル B 乳癌とルミナル A 乳癌の間で，造影 MRI における血流情報指標に差があるかを検討した。この結果， $SER$  (signal enhancement ratio) がルミナル B 乳癌で有意に高いことがわかった（図2）。

(3) 総合評価

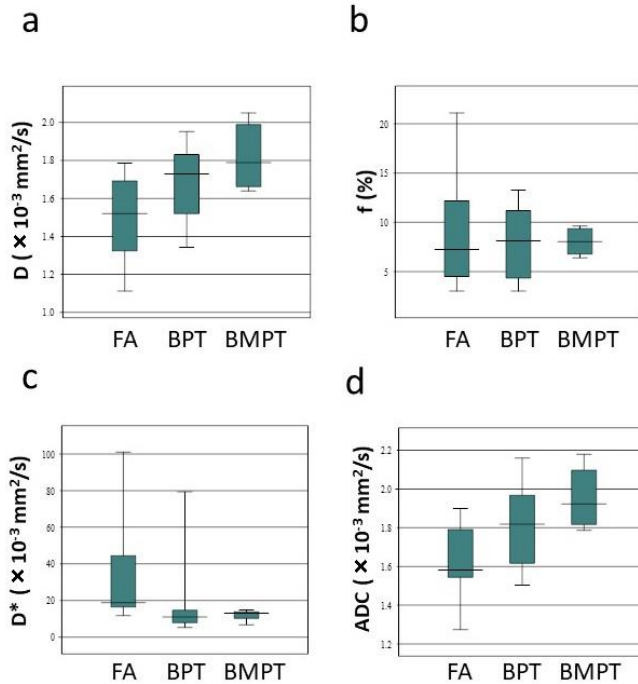
	Univariate analysis Odds ratio (95% CI)	p value	Multivariate analysis Odds ratio (95% CI)	p value
D	3.5648 (1.7406 – 7.3010)	0.0005	2.6878 (1.0445 – 6.9162)	0.0403
ADC	2.5846 (1.2762 – 5.2347)	0.0084	1.4727 (0.5663 – 3.8300)	0.4273
SER	3.0556 (1.5033 – 6.2108)	0.0020	3.0099 (1.4246 – 6.3593)	0.0039

表1 ルミナル A 乳癌とルミナル B 乳癌の鑑別に有用な因子

以上より，ルミナル乳癌の悪性度予測に有用な拡散係数と，造影 MRI における血流指標を抽出した。単変量解析では， $D$ ， $ADC$ ， $SER$  のすべてに有意差を認めたが，多変量解析では  $D$  と  $SER$  のみ

に有意差を認めた。

(4) 悪性度解析の葉状腫瘍への応用



乳癌とは異なるが、別の乳腺悪性腫瘍である葉状腫瘍について、その悪性度予測に拡散係数が役に立たないかについても検討を行った。その結果、境界悪性以上の葉状腫瘍と線維腺腫の間で、ADC と D\*に有意差を認めた。

図3 葉状腫瘍の悪性度と拡散係数

(5) まとめ及び今後の展望

乳癌のサブタイプの中でルミナル乳癌については、その悪性度と拡散係数および造影 MRI の血流指標がどのような関係にあるのかの結論が得られた。当初は拡散係数を最も細かく分けて評価する triexponential 関数解析が最も有用なのではないかと期待したが、結果は芳しくなかった。症例収集が予想通り進まず、この研究期間中に悪性度類推プログラムの開発まで至ることはできなかったが、現在、化学療法施行例に限定して、教師データの学習およびそれに基づく実験データの解析を始めており、悪性度類推プログラムの開発に向けて今後も継続して研究を進めていく予定である。

当初予定にはなかった葉状腫瘍についてもこの期間に検討を行って見たが、D, ADC と悪性度の関係が乳癌と逆になるという非常に興味深い結果が得られ、有意義だったと考えている。

<引用文献>

- ① Kawashima H, et al. Differentiation Between Luminal-A and Luminal-B Breast Cancer Using Intravoxel Incoherent Motion and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. Acad Radiol. 2017, 24(12):1575-81.
- ② Kawashima H, et al. Differentiation between phyllodes tumours and fibroadenomas using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: comparison with conventional diffusion-weighted imaging. Br J Radiol. 2018, Apr;91(1084):20170687.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kuwabara N, Kawashima H	4. 巻 46
2. 論文標題 Long-term complications of radiotherapy after breast conservation therapy: investigation of factors affecting the protraction of image findings	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Med Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 63-69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 川島博子	4. 巻 64
2. 論文標題 乳癌の診断と治療 腫瘍 -MRI-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 363-372
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Kawashima H, Miyati T, Ohno N, Ohno M, Inokuchi M, Ikeda H, Gabata T	4. 巻 91
2. 論文標題 Differentiation between phyllodes tumours and fibroadenomas using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: comparison with conventional diffusion-weighted imaging.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Br J Radiol.	6. 最初と最後の頁 1084
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1259/bjr.20170687.	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 Kawashima H, Miyati T, Ohno N, Ohno M, Inokuchi M, Ikeda H, Gabata T	4. 巻 24
2. 論文標題 Differentiation Between Luminal-A and Luminal-B Breast Cancer Using Intravoxel Incoherent Motion and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acad Radiol.	6. 最初と最後の頁 1575-1581
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.acra.2017.06.016	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kawashima H, Minehiro K, Hieda A, Ichikawa K
2. 発表標題 Comparison between two-dimensional synthesized mammography and original digital mammography regarding ability for mass depiction
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川島博子
2. 発表標題 合成2Dマンモグラフィの腫瘍描出能の検討 - 通常2Dマンモグラフィとの比較
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川島博子
2. 発表標題 乳腺良性疾患のMRI 診断
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawashima H, Miyati T, Ohno N, Ohno M, Inokuchi M, Ikeda H, Gabata T
2. 発表標題 Differentiation between phyllodes tumors and fibroadenomas using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: comparison with conventional diffusion-weighted imaging
3. 学会等名 第77回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川島博子, 井口雅史, 池田博子
2. 発表標題 IVIMを用いた葉状腫瘍と線維腺腫の鑑別
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawashima H, Miyati T, Ohno N, Ohno M, Inokuchi M, Ikeda H, Gabata T
2. 発表標題 Luminal-type breast cancer imaged by intravoxel incoherent motion and dynamic contrast-enhanced MR imaging: relation to the Ki-67 labeling index
3. 学会等名 第76回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川島博子, 井口雅史, 池田博子
2. 発表標題 IVIM解析とダイナミックMRIを用いたルミナル乳癌の鑑別
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017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	宮地 利明  (Miyati Tosiaki)  (80324086)	金沢大学・保健学系・教授   (13301)	