

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10045

研究課題名(和文) シリコンフォトマル薄型PEMを用いた乳房温存ナビゲーション手術の確立

研究課題名(英文) The establishment of breast navigation surgery using Si-PM based intraoperative PET system

研究代表者

渡部 剛 (Watanabe, Gou)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：70451573

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)：温存手術切除標本の¹⁸F-FDG集積を、高分解能Positron Emission Mammography (PEM)で評価した。16例では、浸潤癌病変は100%(12/12)、非浸潤癌病変は94.4%(17/18)で検出可能であり、医療者被曝は平均18 μ SVと低値であった。16例でPEMの集積範囲から2cmマージンをつけ切除をした場合のシミュレーションを行ったが、これによって新たに断端陽性となる症例はなく、切除量を58%減少できた。さらに我々は¹⁸F-FDGを術野で検出可能とするシリコンフォトマルを用いた、高感度薄型小型PEMを作成した。これは1.4mm間隔のピクセルを分離できた。

研究成果の概要(英文)：¹⁸F-FDG accumulation of resected specimens in breast-conserving surgery was evaluated with high resolution Positron Emission Mammography (PEM). In 16 cases, the invasive cancer lesion was detectable at 100% (12/12) and the noninvasive cancer lesion was detectable at 94.4% (17/18), and the medical staff exposure was as low as 18 μ SV on average. The simulation was carried out when 2 cm margin was removed from the range of PEM accumulation, the amount of resection could be reduced by 58% without additional margin positive cases. Furthermore, we have developed a highly sensitive thin and compact PEM using silicon photomultiplier, which makes it possible to detect ¹⁸F-FDG in the operative field. It was able to separate 1.4 mm spaced pixels.

研究分野：乳癌

キーワード：乳癌 乳房温存手術 PEM ナビゲーション手術 医療者被ばく

1. 研究開始当初の背景

乳房温存手術では、切除標本の辺縁から腫瘍までの安全域は5mmが推奨され、それ以下であれば切除断端陽性とされていたが、2014年腫瘍外科学会、米国放射線腫瘍学会のコンセンサスガイドラインで、癌の露出がなければ断端陰性と定義された (Ann Surg Oncol. 2014)。一般的に温存手術では、画像で評価した病変の辺縁から2cmほどの安全域をとって切除するが、今後は切除範囲の縮小化が進むと考えられ、正確な癌進展評価が非常に重要になってくる。切除範囲は、術前MRI、CT、US、マンモグラフィ等により癌の広がり診断をした上で決定するが、画像で捉えきれない病変(乳管内癌や低悪性度の癌)偽陽性(MRIでの乳腺症病変)、画像と手術切除部位の位置のズレ等があり過不足なく病変を切除できない場合も多い。過剰な切除は乳房変形をきたし、不十分な切除は局所再発のリスクが高まり、再手術が必要となる場合もある。術中癌進展の評価は、切除標本辺縁の病理迅速診断で行なわれるが、限られた時間内で標本を作成するため偽陽性、偽陰性等の問題や、病理医の確保、コスト等の問題もある。そのため乳房温存手術の根治性を高めるための、新たな術中診断法が望まれている。2013年にMarginProbe™ (Dune Medical Devices Ltd., Israel)がFDAに認可された。Bioelectric differentiationを検出し正常組織・腫瘍組織を見分けるプローブであり、これにより、温存手術の再手術を56%減少すると報告された(Am.J.Surg. 2006)。しかしプローブの性能は、感度0.7(95%CI: 0.63-0.77)、特異度0.7(95%CI: 0.67-0.74)であり十分満足できるものではない(J.Surg.Res.2010)。我々は切除標本の癌進展を評価するため、新規に開発された高分解能Positron Emission Mammography(PEM)を用いた。本装置は、古河機械金属と東北大学で共同開発した高感度のシンチレーター、Pr:LuAg単結晶を用いた

乳房専用のPET装置で、対向する2台の放射線検出器に乳房を挟んで測定を行う。院内倫理委員会の承認を得て、¹⁸F-FDG PET/CTを術当日に撮影し、その後手術にて切除した温存乳房標本を高分解能PEMで撮影する臨床試験を行った。11例の検討結果では、最終病理で断端陽性であった3症例(すべて乳管内癌)の内、2症例は標本PEMでも断端陽性と判断できた。一方術中迅速診断では1症例のみしか断端陽性と判定できなかった。また11例で、浸潤癌、非浸潤癌はそれぞれ8箇所、15箇所認めたが、標本PEMで浸潤癌はすべて、非浸潤がんも14/15病変検出可能であった。また医療者被曝は、平均して術者/第1助手/第2助手/麻酔科/直接介護看護師/間接介護看護師それぞれ31/34/25/11/21/6 μ Svであり、医療者被曝量は100mSv/5年かつ50mSv/年でありほぼ問題ないものと考えられた。(2014 サンアントニオ乳癌学会発表)。本研究では、上記研究を継続しながら術野で評価可能な対向式の小型PEMを開発し、過不足ない乳腺切除を可能とするナビゲーション手術を確立したい。

2. 研究の目的

進行中の切除標本に対するPEM撮影での最終病理診断の一致率を更に症例を積み重ねながら検討する。平行して高感度小型PEMを開発し、手術中に乳癌病変の範囲と腋窩リンパ節転移の有無を正確に評価できるかを検討する。現在の臨床試験で、センチネルリンパ節生検で使用しているガンマプローブを用いて乳癌病変の計測を試みたが、経静脈的に全身に薬剤が分布(センチネルリンパ節生検では乳輪皮内に注射し腋窩に流れる最初のリンパ節の部位診断)するため、バックグラウンドが高く、正確な病変の診断は困難であった。そのため対向式で乳腺(病変)を挟んだ状態で集積を確認するのが最適と考えている。しかしPEMの小型化が難しい場合は、

現在の臨床試験(切除標本の高感度 PEM 撮影)に PEM 結果による介入を加える。具体的には画像検査での病変範囲から安全域を 5mm とし(通常 2cm) 切除した標本を高感度 PEM で術中撮影し、集積が切除辺縁に及んでいたら適宜追加切除し、整容性を改善することができるか、根治性を保てるかの臨床試験を行う。また医療者被曝は継続して評価していく。

3. 研究の方法

現在行っている高分解能 PEM での乳房切除標本評価を行いながら、高感度小型 PEM を開発し術中に撮影し術後病理と比較する。我々の乳房温存手術は、正面から創が見えないように乳房外側縁に皮膚切開をおき、広範囲に皮弁を作成し腫瘍を切除した後、外側脂肪弁を用いて乳房形成を行っている。良好な視野・術野が得られるため乳腺を一部切離した時点で、高感度小型 PEM の一方の検出器を大胸筋の前面、もう一方を剥離した乳腺前面に挿入し挟んだ状態で撮影し、集積から病変の拡がり进行评估する。画像で撮像範囲外に進展がありそうなときは、集積が進展している方向を追加で撮影。手術中の切除範囲は、術前に決定したものからは変更せず、最終病理にて、小型 PEM と病理の拡がりの一致を検討する。これで病理との一致が確認されたら、小型 PEM の結果をもとに、切除範囲を決定する臨床試験を行い、整容性・根治性が改善するか検討する。

4. 研究成果

院内倫理委員会の承認を得て、術当日に PET 検査を行い、温存手術切除標本の 18F-FDG 集積を、高分解能 Positron Emission Mammography (PEM) で評価した。医療者被曝も検証するため 16 例の時点で解析したが、浸潤癌病変は 100%(12/12)、非浸潤癌病変は 94.4%(17/18)で検出可能(Table2)であり、医療者被曝は平均 18 μ SV (Table3) と低値であった。(Eur Radiol. 2018

May;28(5):1929-1937.)

Table 2. Detection rate of s-PEM by evaluating two methods

Case No.	PET SUVmax of indicated lesions	s-PEM PUV ratio	Detection rate of binarised s-PEM image			Detection rate of s-PEM image by three investigators				
			Invasive lesions	In situ lesions	False positive of s-PEM	Positive predictive value	Invasive lesions	In situ lesions	False positive of s-PEM	Positive predictive value
case1	none	21.1	2/2	4/4	1	6/7	2/2	4/4	1	6/7
case2	6.1	15.4	1/1		0	1/1	1/1		0	1/1
case3	9.7	18.6	1/1	2/2	0	3/3	1/1	2/2	0	3/3
case4	none	25.7		1/2	3	1/3		1/1	2	1/3
case5	none	19.4	1/1	2/2	0	3/3	1/1	2/2	0	3/3
case6	5.3	22.8	1/1	1/1	0	2/2	1/1	1/1	0	2/2
case7	2.6	17.8		1/1	0	1/1		1/1	0	1/1
case8	none	14.7	1/1	1/1	0	2/2	1/1	1/1	0	2/2
case9	2.9	15.0	1/1		1	1/2	1/1		1	1/2
case10	none	19.6		1/1	5	1/6		1/1	2	1/3
case11	2.4	15.7	1/1		0	1/1	1/1		0	1/1
case12	none	27.5	1/1	1/1	0	2/2	1/1	1/1	0	2/2
case13	none	29.9		1/1	0	1/1		1/1	0	1/1
case14	2.1	15.7	1/1	0/1	0	1/1	1/1	0/1	0	1/1
case15	2.0	22.7	1/1	1/1	0	2/2	1/1	1/1	0	2/2
case16	none	10.2		1/1	0	1/1		1/1	0	1/1
Total			12/12	17/18	9	29/39	12/12	17/18	6	29/35

SUV Standardized Uptake Value / PUV PEM Uptake Value

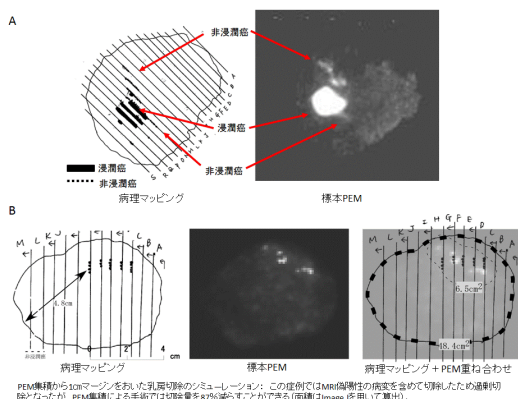
Table 3. Radiation exposure of medical staff

Case No.	Radiation exposure (μ SV)						Overall staying time in the operation room (hr)	Time to entering the operation room after ¹⁸ F-FDG injection	Time to take a-PEM after ¹⁸ F-FDG injection (hr)	
	operator	first assistant	second assistant	anesthetist	scrub nurse	circulating nurse				
case1	41	31	28	28	NA	9	27	3.4	1.6	5.0
case2	32	41	24	NA	24	6	25	2.3	1.4	4.0
case3	42	50	NA	10	22	8	26	2.6	1.7	3.7
case4	36	41	21	8	26	6	23	2.7	2.0	4.3
case5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.1	2.1	5.0
case6	30	42	30	8	19	3	22	2.6	1.7	4.2
case7	38	50	22	7	44	11	29	2.7	1.8	4.4
case8	33	44	40	19	18	12	27	2.8	4.2	7.5
case9	9	16	9	2	7	1	7	2.9	1.6	5.5
case10	36	18	38	12	40	2	24	3.6	1.8	3.9
case11	NA	24	NA	NA	6	NA	15	2.4	1.9	3.9
case12	8	15	NA	1	4	14	8.5	2.9	4.4	6.0
case13	17	20	NA	4	12	2	9.5	3.0	3.4	6.5
case14	21	25	24	8	NA	1	14.5	2.6	2.1	4.9
case15	13	18	NA	3	5	1	6.75	3.1	4.3	6.5
case16	20	NA	13	4	7	2	6.5	2.7	2.8	7.5
mean	27	31	25	9	18	6	18	2.8	2.4	5.1

NA not applicable

16 例で PEM の集積範囲から 2 cm マージンをつけ切除をした場合のシミュレーションを行ったが、これによって新たに断端陽性となる症例はなく、切除量を平均で 58% 減少できた。(未発表データ、一例 図 1)

図 1 .



これは適切なナビゲーション手術を行えば、整容性を保ちながら乳房温存手術の適応も広げることができると考える。さらに我々は¹⁸F-FDGを術野で検出可能とするシリコンフォトマルを用いた、高感度薄型小型PEMを作成した(図2)。



図 2

薄型小型 PEM システム

1.5mmx1.5mmx15mm の GAGG ピクセルを 32x32 のマトリクスに配置したシンチレータブロックを、4x4 に配置したシリコンフォトマル (Si-PM) アレーに光学結合することにより構成した。これは 1.4mm 間隔のピクセルを分離)でき、エネルギー分解能は 12%、点線源実験では 1.3 mmの分解能が得られた。これは、切除範囲の縮小による機能温存が必要な他癌種での応用も期待でき、癌手術のブレークスルーとなる可能性がある。医療者被ばくが許容範囲内であったため、新たに倫理委員会に申請し、作成した小型 PEM での乳癌進展評価を継続し、また小型 PEM の改良も合わせて行っている。

併せて被ばく量を減らすため、手術中の尿バ

ックからの放射線を遮蔽するための遮蔽箱を作成した(図3)。まだ10例未満ではあるが、一番被ばく量が多かった第一助手でも10 μSV以下であった。

図 3 尿バック遮蔽箱



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)

Watanabe Gou, Itoh Masatoshi, Duan Xudong, Watabe Hiroshi, Mori Naoko, Tada Hada, Suzuki Akihiko, Miyashita Minoru, Ohuchi Noriaki, Ishida Takanori. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose specimen-positron emission mammography delineates tumour extension in breast-conserving surgery: Preliminary results., European

Radiology, 査読有、Vol 28, 2018,
1927-1937, DOI:
10.1007/s00330-017-5170-8.

〔学会発表〕(計 2 件)

Watabe Hiroshi, Watanabe Gou
Yamamoto Siichi. Development of Si-PM
based intraoperative PET system for
breast tumor resection. IEEE Nuclear
Science Symposium. 2017

渡部剛、伊藤正敏、渡部浩司、宮下穰、
原田成美、濱中洋平、佐藤章子、多田寛、
朴英進、鈴木昭彦、石田孝宣、標本 PEM
を用いた乳房温存手術の最適化のシミュ
レーション、第 26 回乳癌学会学術総会、
2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

渡部 剛 (Watanabe Gou)
東北大学・大学病院・講師
研究者番号：70451573

(2)研究分担者

伊藤 正敏 (Itoh Masatoshi)
東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソ
トープセンター・名誉教授
研究者番号：00125501

石田 孝宣 (Ishida Takanori)

東北大学・大学病院・教授
研究者番号：00292318

渡部 浩司 (Watabe Hiroshi)
東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソ
トープセンター・教授
研究者番号：40280820

大内 憲明 (Ohuchi Noriaki)
東北大学・医学系研究科・客員教授
研究者番号：90203710

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()