

令和元年5月23日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10578

研究課題名(和文) MRIと生検による前立腺癌focal therapyの治療域設定法の確立

研究課題名(英文) Identification of treatment field of focal therapy for prostate cancer using MRI and biopsy

研究代表者

松岡 陽 (MATSUOKA, YOH)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90401380

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌focal therapyの対象病変に対するMRI標的生検の検出能、前立腺外浸潤の有無に対するMRIの診断能を明らかにした。現行のMRI読影報告システムを用いた病期診断は本治療の適応評価に有用であることが示唆された。ファントムを使用したMRI/超音波融合画像ガイドと経直腸超音波ガイドの標的生検の比較解析では、融合画像ガイド下生検の穿刺精度が良好であることを明らかにした。また、病巣単位型focal therapyの治療域設定では、MRI陽性域外の癌検出生検コアの分布解析から、MRI陽性域周囲に一定の治療域を加えることの必要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢社会において前立腺癌の過剰治療削減は課題の一つである。近年の診断技術の進歩により、前立腺癌の低侵襲治療の開発が期待されている。病巣を選択的に治療するfocal therapyでは制癌効果と臓器/機能温存の両立を図るが、治療域縮小に伴う過少治療リスクに対して正確な病巣局在評価と治療域設定が必要である。本研究では、MRIおよび融合画像ガイド下生検の診断精度を明らかとし、その診断能に基づくfocal therapy治療域設定について解析を行った。focal therapyの治療計画基準を定めることで本治療の普及に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of our study is to identify appropriate candidates of focal therapy for prostate cancer and to establish how to design treatment field using multiparametric MRI and targeted/systematic biopsy. Firstly, we investigated the diagnostic performance of MRI and biopsy for clinically significant cancer and extraprostatic extension. The current MRI reporting and data system seemed to be useful to assess the eligibility for focal therapy because of its higher sensitivity for extraprostatic extension than previous system. Secondly, in a simulation study using prostatic phantoms, MRI/ultrasound image-fusion guidance enabled more accurate targeted sampling than transrectal ultrasound guidance. Clinical analysis demonstrated that treatment margin is needed in the treatment field planning of legion-targeted focal therapy.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 MRI 生検 focal therapy

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 限局性前立腺癌の標準治療では前立腺全体を治療対象とするが、優れた制癌効果の一方、排尿障害や性機能障害などの生活の質の低下を伴うことが少なくない。限局性前立腺癌に対する前立腺全摘と無治療経過観察の無作為比較対照試験において、高リスク群では前立腺全摘群で死亡率が低下する一方、低リスク群では両群に有意な死亡率の差が示されず、低リスク癌では active surveillance が標準的選択肢となっているが、active surveillance 中の進展リスクも報告されており、制癌効果と臓器/機能温存の両立を図る focal therapy が近年注目されている。病巣(域)を選択的に治療する focal therapy では精度の高い病巣局在評価が必要であるが、前立腺癌の特徴である多発性/多様性は focal therapy の治療域設定を困難なものとし、本治療の普及を阻む要因となっている。

(2) 前立腺癌の多様性に関して、進展リスクの程度により「臨床的意義のある癌」と「臨床的意義の低い癌」に分類されるが、focal therapy では「臨床的意義のある癌」を治療対象とし、それ以外を無治療経過観察する概念が受容されており、「臨床的意義のある癌」の局在/広がりに基づく治療域設定法の確立が必要である。系統的生検単独または MRI 単独では focal therapy の治療域設定の精度として十分ではないが、腹側域を含む系統的生検と MRI を併用することにより、前立腺片葉または 1/4 区域単位の領域単位型 focal therapy の治療域設定が可能になることが我々のこれまでの解析で明らかとなった。しかし、本手法は、病巣の広がりに応じてより選択的に治療する病巣単位型 focal therapy へは適用できないため、生検と MRI で得る空間的局在の差、多段階の診断過程に潜在するズレ幅などの情報に基づく病巣単位型 focal therapy の治療域設定法が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、MRI、MRI/超音波融合画像ガイド下標的生検、系統的生検の診断能、また、これらから取得可能な情報を解析することで、病巣単位型 focal therapy の治療域設定に必要な基準を明らかにすることを目指す。病理学的に前立腺外進展がなく、中悪性度または中リスクの「臨床的意義のある癌」が前立腺内に部分的に存在する症例を focal therapy の理想的な適応と定義し、MRI による前立腺外進展リスク診断能、MRI/超音波融合画像ガイダンスによる標的生検の診断能、MRI 陽性域周囲の癌の広がりについて、臨床データの統合的解析、前立腺ファントムを用いたシミュレーション解析を行う。

### 3. 研究の方法

(1) focal therapy 適応の判断基準となる、前立腺外進展、臨床的意義のある癌の有無に関して、前立腺癌に対して前立腺全摘除を施行した症例、前立腺癌疑いにて MRI/超音波融合画像ガイド下生検を施行した症例の臨床データを用いて、MRI の局所病期診断能と癌検出能を明らかにする。前立腺 MRI 読影報告法(PI-RADS)が本研究の開始時期に version 1 から version 2 へ改訂されたため、PI-RADS 改訂前後での診断能の比較解析を行う。

(2) MRI データをリアルタイム超音波画像へインポーズするときに生じるレジストレーションエラーに関する基礎的解析を行う。前立腺ファントムを使用し、MRI/超音波融合画像ガイダンスの参照時と非参照時の生検穿刺精度について、MRI 上の標的と生検穿刺点の空間的位置の一致性について比較解析する。

(3) MRI 陽性域外への生検コアから臨床的意義のある癌を検出した症例のデータを使用し、同生検コアと MRI 陽性域の空間的位置関係から、focal therapy の治療域設定に必要な MRI 陽性域周囲の追加領域の広がりを解析する。MRI/超音波融合画像ガイド下生検の穿刺軌跡データを MRI データと統合し、統合画像データの 3D 多断面再構成によって、陽性生検コアと MRI 陽性域外縁の最短距離を計測する。

### 4. 研究成果

(1) 前立腺癌の診断で前立腺全摘を施行した 210 例を対象に、前立腺被膜外浸潤の有無について、reader A と reader B が生検前に撮影した MRI を別々に読影した。PI-RADS version 1 における被膜外浸潤スコア  $\geq 3$  は reader A が 44 例、reader B が 72 例、腫瘍被膜接触長  $>10\text{mm}$  は reader A が 96 例、reader B が 94 例であった(図 1)。PI-RADS version 1(被膜外浸潤スコア  $\geq 3$ )に対する PI-RADS version 2 の病理学的被膜外浸潤の診断能は、陽性的中率が読影者 1 名で有意に低下、陰性的中率は 2 名とも有意に向上した(図 2)。読影者間一致率は PI-RADS version 1 が 0.51、PI-RADS version 2 が 0.75 であり、PI-RADS version 2 のほうが有意に良好であった( $p < 0.01$ )。以上より、現行の MRI 読影報告法である PI-RADS version 2 は、病理学的被膜外浸潤の見逃しによる

図 1 MRI 所見別の病理学的被膜外浸潤の比率

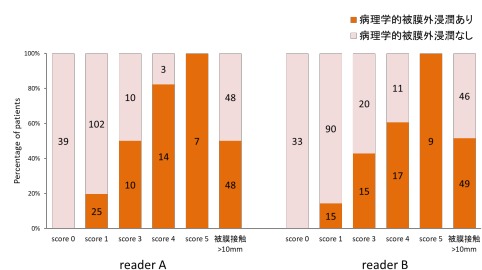
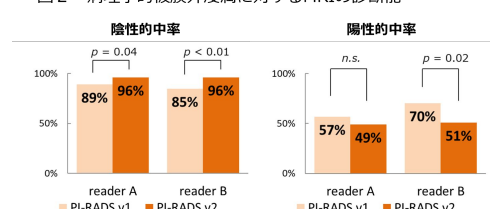


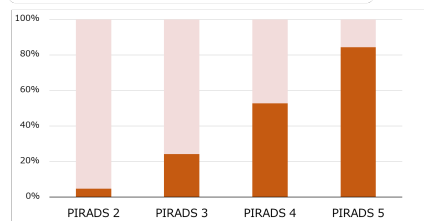
図 2 病理学的被膜外浸潤に対する MRI の診断能



過少治療リスクが少なく、かつ読影者間一致率も向上するため、focal therapy の適応評価に有用であることが明らかとなった。

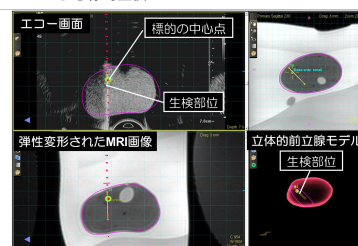
また、前立腺癌疑いにて MRI/超音波融合画像ガイド下標的生検と標準的系統生検を施行した 171 例における臨床的意義のある癌の検出率を解析した。MRI/超音波融合画像ガイド下標的生検による臨床的意義のある癌の検出率は標準的系統生検と同様に PI-RADS version 2 の癌検出スコアと比例した (図 3)。また、MRI/超音波融合画像ガイド下標的生検で得る癌長は標準生検より有意に長く ( $p < 0.01$ )、臨床的意義のある癌の検出率は有意差は得ないものより高率であった。以上より、MRI/超音波融合画像ガイド下標的生検は focal therapy で懸念される過少診断リスクの改善に役立つものと考えられた。

図 3 MRI/超音波融合画像ガイド下標的生検による臨床的意義のある癌の検出率



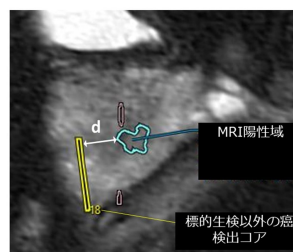
(2) 前立腺ファントムおよび MRI/超音波融合画像システムを使用、超音波画像で陰性となる標的を MRI データ上に設定、MRI/超音波融合画像ガイダンスを参照せずに検者の空間的認識の基づく経直腸超音波画像下標的生検、同ガイダンスを参照する融合画像下標的生検を検者 6 名が施行した (図 4)。各生検の穿刺軌跡データを前立腺ファントムの MRI データへ統合し、MRI での標的中心点と生検穿刺点の距離を測定した。融合画像下生検での穿刺点 - 標的間距離は、同ガイダンス非参照の経直腸超音波画像下生検に比べて有意に短く ( $p = 0.02$ )、MRI/超音波融合画像ガイダンス下の穿刺誤差は小さく、既存の方法より穿刺精度が向上していることが確認された。

図 4 ファントムを用いた MRI/超音波融合画像ガイダンスによる標的生検



(3) 臨床的意義のある癌を MRI/超音波融合画像ガイド下標的生検で検出せず、標準的系統生検のみから検出した 15 例を解析した。当初の想定よりも MRI/超音波融合画像ガイド下標的生検の精度が良好であったことから、本解析の対象症例が少数にとどまった。臨床的意義のある癌を検出した系統的検出コアと MRI 陽性域の空間的位置関係の解析では、MRI 陽性域内の穿刺 6 例、MRI 陽性域外で外縁からの距離 2mm 未満 3 例、外縁からの距離 2mm 以上 6 例であった (図 5)。MRI 陽性域外で外縁から 2mm 未満の症例は標的病変からの連続、外縁から 2mm 以上の症例は標的外の別病変などの可能性があり、focal therapy の治療域設定では MRI 陽性域周囲に一定の治療域を加える必要があることが示唆されるが、より多くの症例で検証を行う必要があると考えられた。

図 5 MRI陽性域と生検陽性コアの空間的位置関係



d: MRI陽性域外縁と生検陽性コア間の距離

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Ishioka J, Matsuoka Y, Uehara S, Yasuda Y, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Saito K, Kihara K, Numao N, Kimura T, Kudo K, Kumazawa I, Fujii Y. Computer-aided diagnosis of prostate cancer on magnetic resonance imaging using a convolutional neural network algorithm. *BJU Int* 122: 411-417, 2018. doi: 10.1111/bju.14397. 査読あり

松岡 陽、齋藤一隆、木島敏樹、田中 宏、戸田一真、吉村亮一、藤井靖久. MRI と生検による focal therapy の症例選択と治療計画. *泌尿器外科* 31: 717-719, 2018. 査読なし

松岡 陽. 前立腺生検. *泌尿器外科* 31: 333-341, 2018. 査読なし

松岡 陽、藤井靖久. multiparametric MRI と標的生検による全摘アウトカム予測. *泌尿器外科* 31: 1155-1158, 2018. 査読なし

Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, Kimura T, Yoshida S, Saito K, Fujii Y, Kihara K. Impact of the Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 on MRI diagnosis for extracapsular extension of prostate cancer. *Am J Roentgenol* 209: W76-W84, 2017. doi: 10.2214/AJR.16.17163. 査読あり

Waseda Y, Yoshida S, Takahara T, Kwee TC, Matsuoka Y, Saito K, Kihara K, Fujii Y. Utility of computed diffusion-weighted MRI for predicting aggressiveness of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 46: 490-496, 2017. doi: 10.1002/jmri.25593. 査読あり

松岡 陽. 泌尿器科医の立場から見た前立腺 MRI の役割. *日独医報* 62: 34-43, 2017. 査読なし

〔学会発表〕(計 21 件)

松岡 陽、上原 翔、吉田宗一郎、田中 宏、木村 知、木島敏樹、横山みなと、石岡淳一郎、齋藤一隆、藤井靖久. 前立腺 MRI-US fusion 標的生検における系統的検出併用の有

用性に関する立体画像解析．第5回日本泌尿器癌局所療法研究会、日吉、2019/2/2

松岡 陽、齋藤一隆、藤井靖久．MRI と標的生検を活用した前立腺がん診断体系．第83回日本泌尿器科学会東部総会、台場、2018/10/14

松岡 陽．前立腺癌診療におけるMRI 標的生検の意義．第6回泌尿器画像診断・治療技術研究会、京都、2018/9/28

Matsuoka Y, Tanaka H, Kimura T, Waseda Y, Uehara S, Yasuda Y, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Kihara K, Fujii Y. The role of MRI-targeted biopsy in prediction of adverse pathological and oncological outcome after radical prostatectomy. The 113th annual meeting of the American Urological Association, San Francisco, 2018/5/20

Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, Kimura T, Waseda Y, Uehara S, Yasuda Y, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Saito K, Kihara K, Fujii Y. MRI-based risk assessment for postoperative biochemical recurrence using the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) scores and capsular contact length. The 113th annual meeting of the American Urological Association, San Francisco, 2018/5/18

Matsuoka Y, Tanaka H, Kimura T, Waseda Y, Uehara S, Yasuda Y, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Kihara K, Fujii Y. Clinical significance of MRI-targeted biopsy for the risk stratification of oncological outcome after radical prostatectomy. 第106回日本泌尿器科学会総会、京都、2018/4/19

Matsuoka Y, Tanaka H, Kimura T, Waseda Y, Uehara S, Yasuda Y, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Kihara K, Fujii Y. Clinical significance of MRI-targeted biopsy in prediction of adverse pathological and oncological outcome after radical prostatectomy. The 33rd Annual Congress of the European Association of Urology, Copenhagen, 2018/3/19

Matsuoka Y, Tanaka H, Kimura T, Waseda Y, Uehara S, Yasuda Y, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Kihara K, Fujii Y. Characteristics of global Gleason grading for MRI-targeted biopsy in comparison with systematic biopsy and prostatectomy grades. The 33rd Annual Congress of the European Association of Urology, Copenhagen, 2018/3/19

松岡 陽、齋藤一隆、木島敏樹、戸田一真、吉村亮一、藤井靖久．限局性前立腺癌に対する focal brachytherapy の治療成績．第4回日本泌尿器癌局所療法研究会、岡山、2018/2/17

Matsuoka Y, Tanaka H, Kimura T, Waseda Y, Uehara S, Yasuda Y, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Kihara K, Fujii Y. Predictive significance of MRI-targeted biopsy for pathological and oncological outcomes after radical prostatectomy. 10th International Symposium on Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer, Amsterdam, 2019/2/11

松岡 陽、藤井靖久．multiparametric MRI と標的生検による全摘アウトカム予測．第33回前立腺シンポジウム、品川、2017/12/10

松岡 陽、齋藤一隆、木島敏樹、田中 宏、戸田一真、吉村亮一、藤井靖久．MRI と生検による focal therapy の症例選択と治療計画．第82回日本泌尿器科学会東部総会、品川、2017/9/16

Matsuoka Y, Tanaka H, Kimura T, Ito M, Inoue M, Kijima T, Yoshida S, Kawamura N, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Kihara K, Fujii Y. MRI-targeted biopsy vs. systematic biopsy in prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy. 第105回日本泌尿器科学会総会、鹿児島、2017/4/21

Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, Kimura T, Inoue M, Ito M, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Saito K, Kihara K, Fujii Y. Characteristics of MRI staging using PI-RADS version 2 and its predictive performance for biochemical recurrence after radical prostatectomy compared to PI-RADS version 1. The 32nd Annual Congress of the European Association of Urology, London, 2017/3/27

Matsuoka Y, Saito K, Numao N, Tanaka H, Inoue M, Ito M, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Fujii Y, Kihara K. Risk assessment for undertreatment in focal therapy and its applicability to intermediate- and high-risk prostate cancer. 9th International Symposium on Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer, Darham, 2016/6/23

Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, Inoue M, Ito M, Yoshida S, Yokoyama M, Numao N, Saito K, Fujii Y, Kihara K. Impact of the Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v2) on the assessment of extracapsular extension in prostate cancer: A multireader study. The 111th annual meeting of the American Urological Association, San Diego, 2016/5/9

Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, Nakayama T, Inoue M, Ito M, Yoshida S, Yokoyama M, Numao N, Saito K, Fujii Y, Kihara K. Impact of prebiopsy magnetic resonance imaging (MRI) on preoperative risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy. The 111th annual meeting of the American Urological Association, San

Diego, 2016/5/8

Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Tanaka H, Inoue M, Ito M, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Fujii Y, Kihara K. Applicability analysis of focal therapy to intermediate- and high-risk prostate cancer. The 111th annual meeting of the American Urological Association, San Diego, 2016/5/6

Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, Inoue M, Ito M, Yoshida S, Yokoyama M, Numao N, Saito K, Fujii Y, Kihara K. Impact of PI-RADS version 2 on MRI diagnosis for extracapsular extension of prostate cancer: A multireader study. The 31th Annual Congress of the European Association of Urology, Munich, 2016/3/14

松岡 陽、石岡 淳一郎、田中 宏、中山 貴之、川村 尚子、井上 雅晴、伊藤 将也、吉田 宗一郎、横山 みなと、沼尾 昇、齋藤 一隆、藤井 靖久、木原 和徳 . PIRADS version 2 は前立腺癌被膜外浸潤の MRI 診断精度を向上させるか . 第 104 回日本泌尿器科学会総会、仙台、2016/4/24

- ⑳ Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Tanaka H, Ito M, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Fujii Y, Kihara K. Eligibility analysis for focal therapy based on prostatectomy findings: Does intermediate-risk cancer have a higher likelihood of undertreatment than low-risk cancer? 8th International Symposium on Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer, Amsterdam, 2015/6/21

〔図書〕(計 1 件)

松岡 陽、藤井 靖久 . メジカルビュー社 . 前立腺生検の経路 ( 経直腸 / 経会陰 ) とその臨床的な違いは ? : Q&A でスッキリわかる前立腺癌 . 2017, 47-49

〔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 :  
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 :  
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名 : 藤井 靖久

ローマ字氏名 : (FUJII, yasuhisa)

所属研究機関名 : 東京医科歯科大学

部局名 : 大学院医歯学総合研究科

職名 : 教授

研究者番号 ( 8 桁 ) : 70282754

### (2)研究協力者

研究協力者氏名 :



ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。