

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10389

研究課題名（和文）乳癌の個別化治療に向けたMRIのRadiomics解析による治療効果予測

研究課題名（英文）Prediction of treatment effect using radiomics analysis with MRI for individual treatment of breast cancer

研究代表者

加藤 扶美 (Kato, Fumi)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：80399865

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：我々の施設ではMRIを用いた乳癌の治療効果予測モデルを確立するため、術前化学療法が行われた乳癌患者のMRI所見（腫瘍径、血流パターン、みかけの拡散係数ADC値、新指標である拡散尖度K値）を検討し、治療中間時点での腫瘍径・腫瘍縮小率、ADC値・K値と変化量・変化率、血流パターンと変化量が病理学的完全奏効（pCR）群と非pCR群とで異なり、pCR率が最も高いホルモン受容体陰性HER2陽性乳癌でpCR群の治療前のK値が有意に高いことを示した。また、最も予後良好なルミナルA乳癌において重要な予後因子であるリンパ節転移とADC値について、乳癌病変部のADC値はリンパ節転移陽性群で有意に低いことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌の術前化学療法の治療効果を、MRIを用いて治療終了前に予測できれば、治療を継続するかどうかの判断を非侵襲的に行うことができる。さらに治療前に効果を予測することができれば、より適切な治療を選択可能となる。術前化学療法の効果は予後とも関連するため、治療効果の予測は予後の予測にも繋がる。ルミナルA乳癌は最も予後良好なサブタイプであるため、術後や治療後の生活の質を保つことも重要である。MRIで非侵襲的にリンパ節転移がないことを術前に評価することにより、センチネルリンパ節生検も省略可能となり得るため、より侵襲度を低くすることが可能となる。

研究成果の概要（英文）：We analyzed breast MRI findings of breast cancer patients who had received neoadjuvant chemotherapy (NAC) to develop a model predicting treatment effect using MRI. Differences were seen in mass size, kinetic pattern in dynamic contrast enhanced image, ADC value of diffusion weighted image and K value of diffusion kurtosis image at midpoint of NAC between a pathological complete response (pCR) group and a non-pCR group. Differences were also seen in amount and/or rate of these changes between pre and midpoint NAC. K value of pre-NAC MRI of the pCR group was significantly higher than that of the non-pCR group in hormone receptor negative-HER2 positive breast cancers, which is the subtype having the highest pCR rate. We also investigated the relationship between ADC value and axillary lymph node (LN) metastasis, which is an important prognostic factor in luminal A-like breast cancer. ADC values of breast lesions with positive LN were significantly lower than those with negative LN.

研究分野：放射線診断学

キーワード：乳癌 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 乳癌のサブタイプ分類と治療選択

乳癌は、遺伝子発現や細胞増殖能により、ホルモン受容体（エストロゲン受容体：ER、プロゲステロン受容体：PgR）陽性乳癌、HER2 陽性乳癌、ホルモン受容体と HER2 のいずれも陰性のトリプルネガティブ乳癌といったサブタイプに分類され、治療戦略や予後が異なる。

ホルモン受容体陽性乳癌はルミナル乳癌とも呼ばれ、その中でも ER 陽性率が高く、細胞増殖能が低いルミナル A 乳癌は最も予後が良い。腋窩リンパ節転移の有無や個数が重要な予後因子の一つである。

一般的にホルモン受容体陽性乳癌にはホルモン療法が選択されるが、細胞増殖能が高い、ないしリンパ節転移を伴うような場合には化学療法も追加される。HER2 陽性乳癌やトリプルネガティブ乳癌には化学療法が行われ、HER2 陽性乳癌には抗 HER2 薬も追加される。化学療法が選択される症例においては、術前に化学療法を行うことが一般的になってきている。術前化学療法後の病理学的完全奏効は、乳癌の重要な予後因子の一つである。

(2) 乳癌診療における MRI の役割と Radiomics

乳腺領域の診療において、MRI は高い診断能を有し、腫瘍の良悪性の鑑別や乳癌の広がり診断などの目的で広く行われている。また、術前療法の治療効果判定にも用いられている。

MRI では、病変の形態および血流を一度の検査で評価可能である。また、拡散強調像という組織機能を反映した画像も取得でき、悪性度の指標として日常的に撮像されるようになってきている。新たな機能画像である拡散尖度画像は、より微細な生体構造を反映している可能性があり、注目されている。

近年、画像診断の領域において Radiomics といわれる手法が発達してきた。これは、放射線科学を意味する“Radiology”と多量の情報を系統的に扱う科学を意味する“omics”を組み合わせたもので、MRI などの画像から得られる形態・血流・機能といった様々な情報を臨床や病理の情報とつぎあわせて包括的・多変量的に解析する手法である。

2. 研究の目的

乳腺 MRI から得られる形態・血流・機能情報といった画像バイオマーカーと臨床・病理学的情報について検討し、Radiomics の手法を用いて解析することにより、乳癌の薬物治療への感受性を予測する「乳癌の治療効果予測モデル」の開発を目指す。

さらには治療法の選択や予後予測に役立てる個別化治療への応用を目指す。

(1) 術前化学療法が行われた乳癌患者について、腫瘍径、血流パターン、ADC (みかけの拡散係数) 値といった MRI 所見を解析し、病理学的完全奏功との関連性を検討する。さらに新たな機能画像である拡散尖度画像の拡散尖度 K 値についても解析し、その有用性を検討する。

(2) ルミナル A 乳癌において、機能画像の代表である拡散強調像の指標である ADC 値について、乳癌病変部の ADC 値と重要な予後因子である腋窩リンパ節転移に関して検討する。

3. 研究の方法

(1) 乳腺 MRI 所見と術前化学療法の病理学的完全奏功に関する検討

術前化学療法が施行された症例において、治療前および治療中間の MRI 所見を後方視的に解析し、病理学的完全奏功群と非完全奏功群で比較・検討を行う。

(2) ルミナル A 乳癌における乳腺 MRI の拡散強調像 ADC 値と腋窩リンパ節転移に関する検討

最も予後良好なサブタイプであるルミナル A 乳癌において、術前に腋窩リンパ節転移がないと臨床的に判断されセンチネルリンパ節生検が施行された症例について、術前 MRI の乳癌病変部の ADC 値と、術後の病理結果として得られた腋窩リンパ節転移の有無や個数について、比較・検討する。

4. 研究成果

(1) 乳腺 MRI 所見と術前化学療法の病理学的完全奏功に関する検討

術前化学療法が施行された乳癌症例において、治療前および治療中間の MRI から腫瘍径、造影ダイナミック画像における血流パターン、拡散強調像の ADC 値、拡散尖度画像の K 値を後方視的に計測した。これらの計測値および治療前から治療中間にかけての変化量および変化率について、病理学的完全奏功群と非完全奏功群で比較した。また、乳癌のサブタイプ毎の検討も行った。

治療前および治療中間の MRI 所見と病理学的完全奏効についての検討結果

治療中間の MRI における腫瘍径、血流パターン、ADC 値、および治療前から治療中間にかけての腫瘍縮小率、ADC 値の変化量と変化率、血流パターンの変化量が、病理学的完全奏効群と非完全奏効群とで異なることが示された (図 1)。

【図1：治療中間のMRIにおける病理学的完全奏効群と非奏効群のADC値の比較】

治療中間のMRIにおいて病理学的完全奏効群のADC値は非完全奏効群に比し有意に高い。

中でも治療中間のADC値およびADC値の変化量が病理学的完全奏効のより良い予測因子となる可能性があることが示された。

新たな機能画像である拡散尖度画像のK値に関する解析結果

治療中間のMRIにおけるK値、および治療前から治療中間にかけてのK値の変化量と変化率が病理学的完全奏効群と非完全奏効群とで異なることが示された。

治療前MRIについては、病理学的完全奏効率が最も高いサブタイプであるホルモン受容体陰性HER2陽性乳癌において、病理学的完全奏効群の治療前のK値が有意に高いことが示された(図2)。

【図2：ホルモン受容体陰性HER2陽性乳癌における病理学的完全奏効群と非奏効群の治療前MRIにおけるK値の比較】

病理学的完全奏効群において、治療前MRIのK値は非奏効群に比し有意に高い。

これらの解析結果は2018年に開催された第26回日本乳癌学会学術総会において“3T乳癌MRIを用いた乳癌の術前化学療法の治療効果予測に関する検討”として、2019年に開催された第27回日本乳癌学会学術総会において“乳癌の術前化学療法の治療効果評価における拡散強調像および拡散尖度画像の有用性の検討”として、それぞれポスター発表の形式で報告済みである。

(2) ルミナルA乳癌における乳腺MRIの拡散強調像ADC値と腋窩リンパ節転移に関する検討

最も予後良好なサブタイプであるルミナルA乳癌において、重要な予後因子であるリンパ節転移の有無についての検討を行った。

術前に腋窩リンパ節転移がないと臨床的に判断されセンチネルリンパ節生検が施行されたルミナルA乳癌症例について、術前の乳腺MRIの乳癌病変部のADC値を計測し、手術結果による腋窩リンパ節転移の有無および個数に関して検討した。

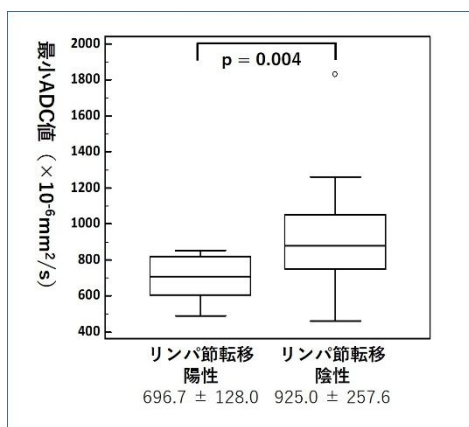
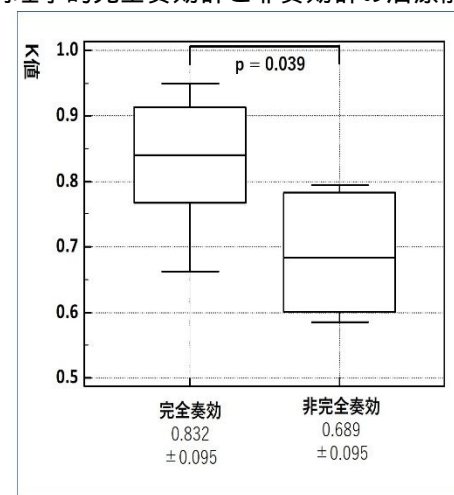
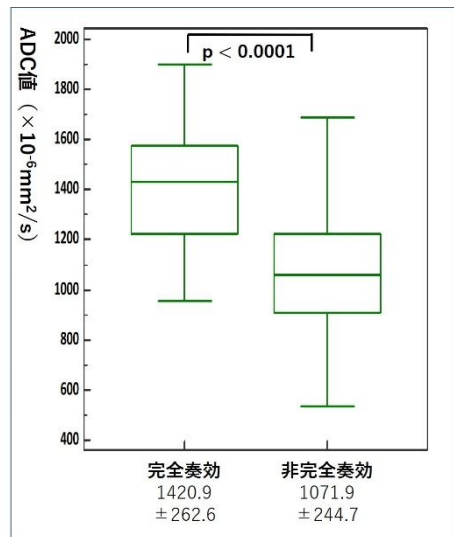
リンパ節転移陽性群の乳癌病変部のADC値は陰性群に比較して有意に低いという結果が得られた(図3)

【図3：腋窩リンパ節転移陽性群と陰性群の最小ADC値の比較】

腋窩リンパ節転移陽性群における最小ADC値は陰性群に比し有意に低い。

最小ADC値は腋窩リンパ節転移の個数と中等度の負の相関があることが示された。

これらの解析結果は、Breast Cancer (2019)に“Predicting metastasis in clinically negative axillary lymph nodes with minimum apparent diffusion coefficient value in luminal A-like breast cancer”として原著論文の形式で報告済みである。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kato F, Kudo K, Yamashita H, Baba M, Shimizu A, Oyama-Manabe N, Kinoshita R, Li R, Shirato H	4. 巻 26
2. 論文標題 Predicting metastasis in clinically negative axillary lymph nodes with minimum apparent diffusion coefficient value in luminal A-like breast cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 628-636
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12282-019-00969-0.	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 加藤扶美、山下啓子、馬場 基、石田直子、真鍋徳子、工藤與亮
2. 発表標題 3T乳腺MRIを用いた乳癌の術前化学療法の治療効果予測に関する検討
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 加藤扶美、工藤與亮、山下啓子、馬場 基、清水亜衣、真鍋徳子、白土博樹
2. 発表標題 臨床的転移陰性luminal A-like乳癌における原発巣の最小ADC値による腋窩リンパ節転移評価
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 加藤扶美、山下啓子、馬場 基、Wang J、真鍋徳子、工藤與亮
2. 発表標題 乳癌の術前化学療法の治療効果評価における拡散強調像および拡散尖度画像の有用性の検討
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 Kato F, Kudo K, Yamashita H, Baba M, Shimizu A, Manabe N, Shirato H
2. 発表標題 Evaluation of Axillary Lymph Node Status using Minimum ADC of Breast Lesions in Luminal A-like Cancer with Clinically Negative Nodes
3. 学会等名 ARRS (American Roentgen Ray Society) annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019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	山下 啓子 (Yamashita Hiroko) (70332947)	北海道大学・大学病院・教授 (10101)	
研究分担者	ワン ジェフリー (Wang Jeff) (80754829)	北海道大学・国際連携研究教育局・博士研究員 (10101)	
研究分担者	馬場 基 (Baba Motoi) (90724980)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	