

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08017

研究課題名（和文）MRIと深層学習を併用した新規乳癌悪性度解析法の確立：オーダーメイド治療への展開

研究課題名（英文）Establishment of the new analytical method for the grade of breast cancer that combined MRI and deep learning: development to custom-made therapy

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MRIより得られる膨大な情報をディープラーニングを用いて解析・選別し、オーダーメイド治療に直結する乳癌悪性度層別化プログラムを確立することを目的とした。乳癌術前化学療法の病理学的完全奏功の予測をターゲットとし、臨床データ、造影MRIデータ、造影MRIデータから抽出した第一段階の特徴量、第二段階の特徴量、をどのように組合せれば最も精度の高い予測ができるかを検討した。その結果、病理学的完全奏功の予測のためには、臨床データ、画像データ、第一段階の画像特徴量、第二段階の画像特徴量、のすべての情報を活用した場合に最も精度が高くなることが明らかとなった。

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。MRIは乳癌患者の術前検査として広く定着しているが、乳癌の悪性度をMRIの数少ないパラメータで正確に予測することは難しい。今回、ディープラーニングでMRI情報を解析し、乳癌の悪性度を予測することを試みた。その結果、術前化学療法の病理学的完全奏功を治療開始前に予測するためには、臨床データ、基本的なMRIデータに加え、造影MRIデータから抽出した第一段階の特徴量および第二段階の特徴量のすべての情報を活用した場合に最も精度が高くなることがわかり、ディープラーニングの可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：This study analyzed enormous information to be obtained from MRI using deep learning and was intended to establish the new analytical method for the grade of breast cancer to be connected directly with custom-made therapy. We targeted a prediction of the pathological complete response of preoperative chemotherapy. We investigated it if we put clinical data, contrast-enhanced MRI data, characteristic quantity in the first-order from MRI, characteristic quantity in the second-order from MRI together how whether it was highest-precision. As a result, for the prediction of the pathological complete response, the thing that became highest-precision was found when we utilized all information of clinical data, MRI data, the characteristic quantity in the first-order from MRI, and the characteristic quantity in the second-order from MRI.

研究分野：放射線科学

キーワード：MRI 深層学習 乳癌 悪性度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

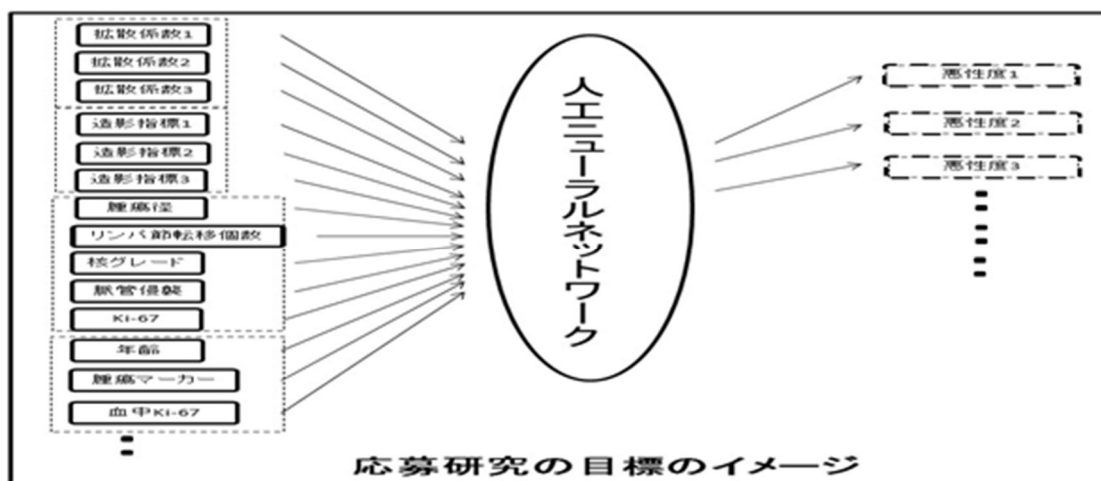
1. 研究開始当初の背景

乳癌はそのサブタイプによってある程度治療方針が決まるが、同じサブタイプであってもその悪性度はさまざまである。特に最も患者数が多いルミナルタイプの乳癌は、その予後に最も幅がある。また治療方針がほぼ標準化されている HER2 タイプやトリプルネガティブタイプと異なり、ルミナル乳癌の治療方針は個々の担当医まかせであるのが実状である。研究代表者はこれまで 20 年以上の乳腺画像診断の経験をバックボーンに膨大な乳腺 MRI データを利用して乳癌の MRI 所見や病理との対比の研究を行ってきた。近年では拡散 MRI 所見と乳癌悪性度の関係を中心に研究を行っている。しかしながら悪性度に大きな幅がある乳癌という疾患を、MRI の数少ないパラメータで単純に解析して、何らかの結論を導き出すには限界があると痛感している。

ディープラーニング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。ディープラーニングの中核技術である畳み込みニューラルネットワークは、画像認識において人間を上回る精度を誇り、医療診断においても注目を集めている。そこでディープラーニングで MRI 情報を解析し、臨床的・病理学的悪性度指標と対比することによって、治療前に乳癌の悪性度を予測できるプログラムが開発できないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は MRI より得られる膨大な情報を、ディープラーニングを用いて解析・選別し、オーダーメイド治療に直結する乳癌悪性度層別化プログラムを確立することである。



3. 研究の方法

- (1) 病理学的悪性度指標と関連の深い拡散および造影 MRI 係数を抽出する
- (2) 抽出された項目を教師データとして学習させたコンピュータの、悪性度類推能力を検証する
- (3) MRI 情報以外の臨床・病理データも加味したうえでの悪性度類推能力を検証する

4. 研究成果

解析対象として結果が明らかになっているものを設定する必要があるため、術前化学療法施行前の乳癌患者の造影 MRI のデータを用い、化学療法後の病理学的完全奏功の予測ができるか否か、を第一目標とした。

- (1) 完全奏功群と非完全奏功群の臨床・病理データの比較

完全奏功群では非完全奏功群と比較して、有意に腫瘍径が小さい、腋窩リンパ節転移が多い、

不整形腫瘍が少ない，腫瘍内壊死が少ないという結果を得た．

(2) 完全奏功群と非完全奏功群の造影 MRI から得られた特徴量 (第一段階) の比較

完全奏功群と非完全奏功群の間で，単変量解析では Range, Kurtosis, Skewness に，多変量解析では Skewness に有意差を認めた．

(3) 教師データを用いた診断能の検討

図 1 に解析方法のフローチャートを示す．

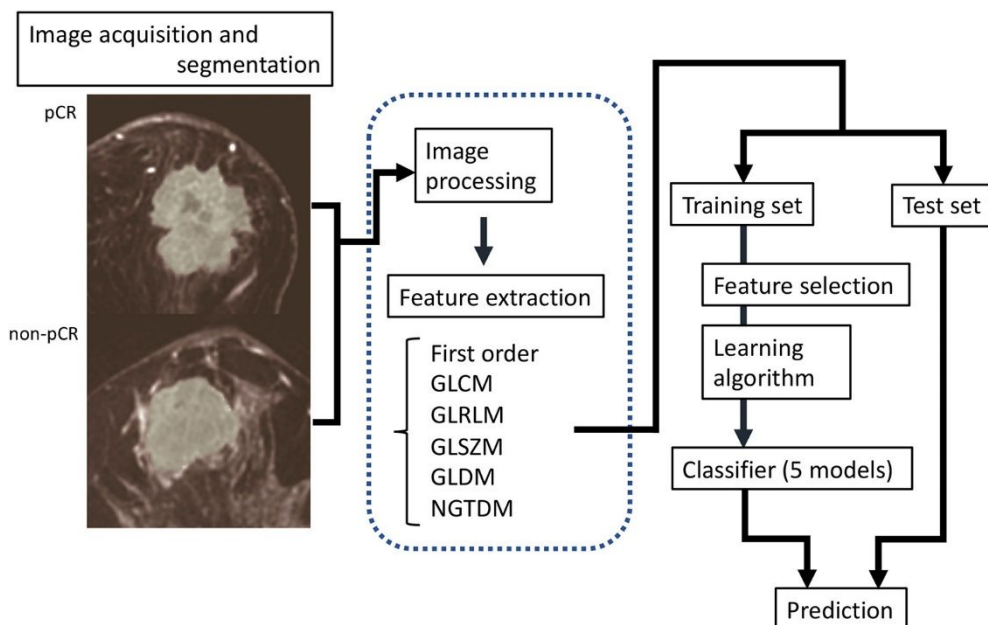


図 1

教師データによって学習させた後の診断能の検証方法としては，以下の 5 種類のデータ活用パターンについて比較検討を行った．

Scenario 1: 臨床データ + MRI データ

Scenario 2: 特徴量 (第一段階)

Scenario 3: 特徴量 (第一段階 + 第二段階)

Scenario 4: 臨床データ + MRI データ + 特徴量 (第一段階)

Scenario 5: 臨床データ + MRI データ + 特徴量 (第一段階 + 第二段階)

結果を表 1 ，図 2 に示す．

Diagnostic performance of five models in the prediction of pathological complete response.

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 5
Sensitivity	29%	43%	57%	43%	57%
Specificity	77%	85%	77%	92%	92%
PPV	40%	60%	57%	75%	80%
NPV	67%	73%	77%	75%	80%
Accuracy	60%	70%	70%	75%	80%

Abbreviation

PPV = Positive predictive value

NPV = Negative predictive value

表 1

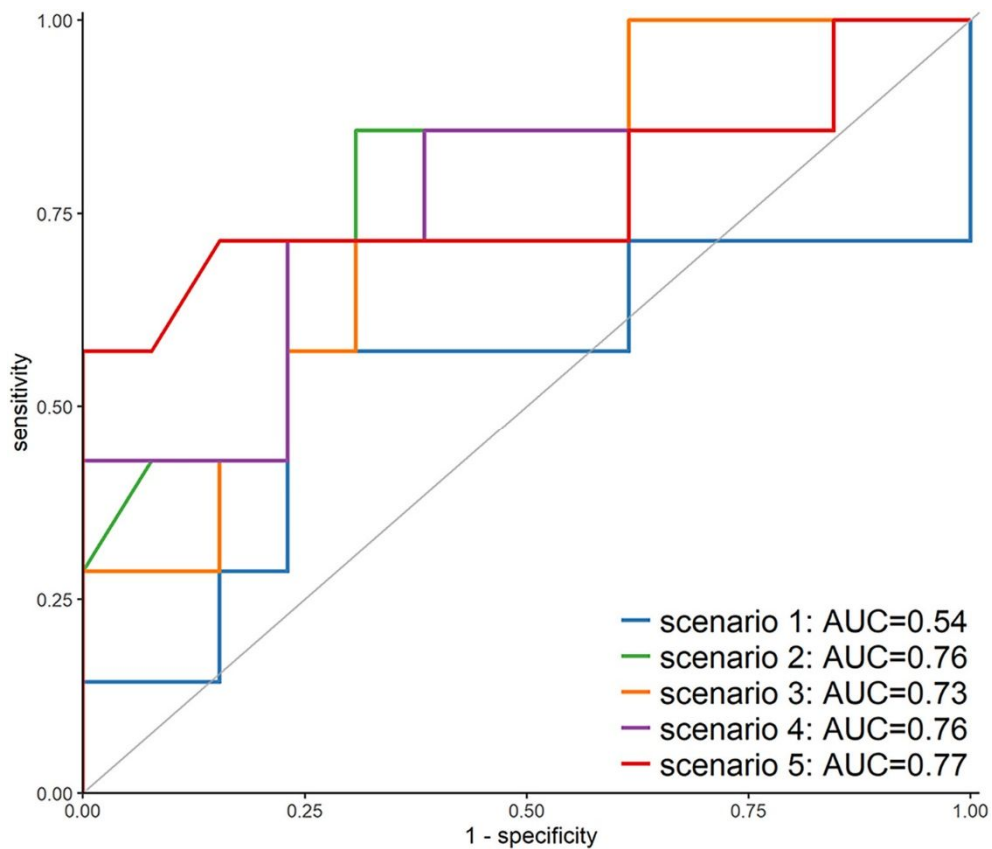


図 2

臨床データ + MRI データ + 特徴量 (第一段階 + 第二段階) のすべてを用いた場合の曲線化面積が 0.77 と最も高いことがわかったが、臨床データ + MRI データ + 特徴量 (第一段階) を用いた場合、特徴量 (第一段階) のみを用いた場合のどちらも曲線化面積は 0.76 と僅差であった。ただ、表 1 に示すように、PPV, NPV, Accuracy は臨床データ + MRI データ + 特徴量 (第一段階 + 第二段階) のすべてを用いた場合が 80 % と最も高く、全データの活用が望ましいことが示された。

(4) まとめ及び今後の展望

乳癌悪性度を決定するゴールドスタンダードがない状況の中、現時点では術前化学療法を行った乳癌患者に対する検討までしかできておらず、対象者の中にルミナル乳癌が少ないという弱みがある。ただ、臨床データと古典的な MRI 画像データのみから予測する場合と比べて、機械で抽出した特徴量を加えたほうが診断成績は優れることが明らかとなった。ただ ROC 曲線化面積は 0.77 と決して満足のいく数字ではない。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、症例数を増やすこと、今回使用していない拡散 MRI のデータも加味することによって、さらに成績を向上させることができないか試したい。

< 引用文献 >

Yoshida K, Kawashima H, Kannon T, Tajima A, Ohno N, Terada K, Takamatsu A, Adachi H, Ohno M, Miyati T, Ishikawa S, Ikeda H, Gabata T. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using radiomics of pretreatment dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. 2022, 92: 19-25.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Ohno M, Ohno N, Miyati T, Kawashima H, Kozaka K, Matsuura Y, Gabata T, Kobayashi S	4. 巻 20(4)
2. 論文標題 Triexponential diffusion analysis of diffusion-weighted imaging for breast ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 396-403
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2020-0103	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 Yoshida K, Kawashima H, Kannon T, Tajima A, Ohno N, Terada K, Takamatsu A, Adachi H, Ohno M, Miyati T, Ishikawa S, Ikeda H, Gabata T	4. 巻 92
2. 論文標題 Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using radiomics of pretreatment dynamic contrast-enhanced MRI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 19-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2022.05.018	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2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Terada K, Kawashima H, Yoneda N, Toshima F, Gabata T
2. 発表標題 Dual-Energy CT Evaluation of Axial Lymph Node Metastasis in Patients with Breast Cancer using Quantitative Parameters
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Terada K, Kawashima H, Yoshida K, Ohno N, Ohno M, Adachi H
2. 発表標題 The Radiomics Features of Dynamic Contrast Enhanced MRI, Relationship of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2020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)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------