

令和 6 年 6 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：2020～2023

課題番号：20K09537

研究課題名（和文）DWIBSおよびSyMRIによる去勢抵抗性前立腺癌のradiomics評価

研究課題名（英文）Radiomics analysis of castration-resistant prostate cancer by DWIBS and SyMRI

研究代表者

吉田 宗一郎（Yoshida, Soichiro）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：80383280

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：拡散強調MRI信号は骨病変も含めた病変の活動性を反映する。本研究では、DWIBS法を用いた全身拡散強調MRI信号の定量的評価が、ホルモン感受性前立腺癌患者における全身の病勢を反映することが示された。全身の病変のうち、DWI信号の定量的指標であるADC低値を示す、より拡散制限が強い部位の体積が前立腺癌の不良な予後を反映することが確認された。全身拡散強調MRIは前立腺癌の局在と広がりの評価を可能とするのみならず、拡散強調信号の質的評価により、全身の病勢を反映する予後予測因子として使用できる、imaging biomakerとなることが示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移性前立腺癌の活動性は同一患者内でも病変により異なる。本研究により、従来困難であった前立腺癌の転移病変ごとの活動性を評価し、DWIBS法を用いた全身拡散強調MRIによる、前立腺癌の転移病変の定量的評価が、予後予測に有用であることが示された。DWIBS法は、前立腺癌の全身の病勢を反映する予後予測因子として使用できる imaging biomakerとなることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The signal of diffusion-weighted MRI reflect the aggressiveness of metastatic lesions, including bone metastases. The present study demonstrates that quantitative evaluation of whole-body diffusion-weighted MRI signal using the DWIBS technique reflects the aggressiveness of the disease in patients with hormone-sensitive prostate cancer. It was confirmed that the signal volume of metastatic lesions with lower ADC values reflects the poor prognosis of prostate cancer. Whole-body diffusion-weighted MRI not only enables the evaluation of prostate cancer localization and spread, but also suggests that the qualitative evaluation of diffusion-weighted signal is an imaging biomaker that can be used as a prognostic factor to reflect the overall disease status.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：イメージングバイオマーカー ホルモン感受性前立腺癌 前立腺癌 全身拡散強調MRI DWIBS法

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 超高齢社会となった本邦において、急速に増加を認める前立腺癌に対して、医学的、社会的、経済的に適切な治療法を確立することは緊急の課題である。これまで前立腺癌患者の病勢評価は腫瘍マーカーである前立腺特異抗原(PSA)値及び従来の画像診断の評価により行われてきたが、PSA 値が臨床経過を有効に反映しない症例も少なくなく、より良好に病勢を反映する biomarker が求められている。また、近年、転移巣が限られている (Oligo-metastasis)前立腺癌に対する積極的な局所治療の選択肢が示されている。さらに、肺癌や乳癌の治療戦略として、oligo-metastasis のうち、活性のある病変の数が限定的である (Oligo-progressive)癌に対する積極的な局所治療が行われており、前立腺癌に対しても同様の治療戦略に期待される。

(2) 組織内の水分子の拡散運動を画像化する機能的画像診断である拡散強調 MRI は、前立腺癌局所診断における必須の撮像法となっている。さらにその信号は、(a) 良悪性の鑑別や悪性度の予測を含めた、腫瘍の質的特徴を反映することや、(b) 治療効果を良好に反映することが多数報告されている。

(3) Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS)法は、広範囲の拡散強調画像撮像法である。DWIBS 法により、拡散強調 MRI を用いた躯幹部全体の評価を一度に行い、病変の活動性を評価することが可能となっている。DWIBS 法は、実質臓器及び骨病変を含めた全身の腫瘍性病変の拾い上げや腫瘍活性の評価、また治療効果判定における臨床的価値が高い。

(4) さまざまな癌腫において、DWI 信号を含めた医療画像の網羅的な定量解析を可能とする radiomics の有用性が示されてきているが、前立腺癌の質的評価における知見は限られている。また、さらに、delta-radiomics 解析により、網羅的解析結果の時間的変化を解析可能となっている。

## 2. 研究の目的

(1) 転移性前立腺癌への新規治療戦略として活動性病変に対する局所療法的确立を目指すべく、DWIBS 法の転移性前立腺癌の全身もしくは病巣ごとの質的評価における有用性を明らかにすること。

(2) 前立腺癌の篩状癌 (cribriform cancer: CC) は悪性度の高いサブタイプであり、CC はマルチパラメトリック MRI (mpMRI) の主観的評価では同定が困難とされている。前立腺癌の radiomics 解析による質的評価の有効性を明らかにするべく、DWI 信号を含めた MRI 信号の radiomics により CC の同定できるか明らかにすること。

## 3. 研究の方法

(1) 2016 年から 2021 年に転移性ホルモン感受性前立腺癌と診断された症例の DWIBS 法を全身拡散強調 MRI の画像を評価した。DWIBS 法の全身病変の信号を定量的評価し、全身の病勢を反映する imaging biomarker としての有用性を評価した。DWIBS 法の拡散強調信号の定量的評価は、定量的解析は画像解析ソフトである BD Score (PixSpace 社)を用いて施行した。BD Score により、測定対象と設定した DWIBS 異常信号の容積評価とともに、拡散強調 MRI 信号の定量的指標である見かけの拡散係数(ADC 値)の評価を行った。

(2) 2017年から2021年の間根治的前立腺摘除術(RP)を受けた前立腺癌患者の、術前 mpMRI を解析した。病理組織標本を解析し、最大癌病変内の CC の有無を評価。CC 病巣を有する直径 5mm 以上の病変(CCL)の MRI 所見を、CC 病巣を有さない 5mm 以上の有意な癌病変(グリソングレード群(GG) 2)(非 CCL)の MRI 所見と比較した。造影剤投与前と投与後 34 秒前後の T2 強調画像(T2WI)、拡散強調画像(DWI)、脂肪抑制 T1 強調画像(T1WI)のテクスチャー特徴を radiomics 解析により抽出した。T1WI における造影前後のテクスチャー特徴の変化は delta-radiomics を用いて評価した。

#### 4. 研究成果

(1) WB-DWI で診断された 74 名の転移性ホルモン感受性前立腺癌患者 62 名の解析を行った。WB-DWI にて、原発性前立腺癌、骨転移、リンパ節転移、内臓転移が、それぞれ 41 名(66%)、49 名(79%)、33 名(53%)、8 名(13%)で確認された。DWI 信号の定量的指標である見かけの拡散係数(mADC 値)と転移病変の DWI 信号の体積(mDV)を評価した。読影者 1 と読影者 2 が測定した mADC 値と mDV の中央値は、それぞれ  $0.9 \times 10^{-3}$  (IQR:  $0.7 \times 10^{-3}$ - $1.0 \times 10^{-3}$ )  $\text{mm}^2/\text{s}$  と 6.7 (IQR: 1.1-23.4) mL、 $0.8 \times 10^{-3}$  (IQR:  $0.7 \times 10^{-3}$ - $1.0 \times 10^{-3}$ )  $\text{mm}^2/\text{s}$  と 7.1 (IQR: 2.2-27.9) mL であった。2 名の読影者によって報告された mADC と mDV は有意に相関していた。腫瘍の活動性が高いと判断される ADC 値が低値( $0.4$ - $1.0 \text{ mm}^2/\text{s}$ )を示す腫瘍量( $\text{mDV}_{0.4-1.0}$ )と腫瘍の活動性が低いと判断される ADC 値が高値( $1.0$ - $1.8 \text{ mm}^2/\text{s}$ )を示す腫瘍量( $\text{mDV}_{1.0-1.8}$ )とに分けて癌特異的生存率との関連を評価した。多変量解析により、 $\text{mDV}_{0.4-1.0}$  が、独立した不良な癌特異的生存の有意な予測因子であることが判明した。

(2) ADC 値は、組織内の水分子の拡散制限を定量的に評価可能とするため、腫瘍の組織学的悪性度を反映するイメージングバイオマーカーとなる可能性がある。さらに ADC 低値のより拡散制限が強い部位の体積が転移性ホルモン感受性前立腺癌の予後を反映することが見出された。全身拡散強調 MRI は前立腺癌の局在と広がりの評価を可能とするのみならず、拡散強調信号の質的評価により予後を予測する因子として使用できることが確認された。

(3) 術前 mpMRI 画像を解析した 103 例中、43 例が CC を有していた。25 個の CCL (直径中央値: 15mm、Gleason Grade 2/3/4/5:5/13/6/1) のうち、14 個の病変が mpMRI により同定された(PI-RADS 3/4/5:1/3/10)。残りの 60 例は CC を含まない病変であった。45 個の非 CCL (直径中央値: 16mm、Gleason Grade 2/3/4/5:32/9/2/2) のうち、27 個の非 CCL が mpMRI で同定された(PI-RADS 3/4/5:7/8/12); PI-RADS スコアは CCL と非 CCL で有意差はなかった。Radiomics 解析では、T2WI 上の GLCM(gray-level cooccurrence matrix)-相関にのみ有意差が認められたが( $p = 0.0077$ )、DWI 上のテクスチャー特徴には有意差は認められなかった。T1WI における造影前後の変化では、CCL と非 CCL との間にテクスチャー特徴における有意差はなかった。主観的評価および mpMRI のテクスチャー特徴における CCL と非 CCL の唯一の差は、T2WI の GLCM-相関であり、CCL と非 CCL の mpMRI 所見はほぼ同じと考えられた。

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 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujiwara M, Yoshida S, Takahara T, Soma T, Nakamura Y, Ishikawa Y, Fukuda S, Waseda Y, Tanaka H, Yokoyama M, Fujii Y.	4. 巻 40
2. 論文標題 Prostate and metastasis diffusion volume based on apparent diffusion coefficient as a prognostic factor in Hormone-naive prostate cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Exp Metastasis	6. 最初と最後の頁 187-195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10585-023-10200-2	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 Yamamoto Shimpei, Yoshida Soichiro, Ishii Chikako, Takahara Taro, Arita Yuki, Fukushima Hiroshi, Tanaka Hajime, Yokoyama Minato, Matsuoka Yoh, Fujii Yasuhisa	4. 巻 54
2. 論文標題 Metastatic Diffusion Volume Based on Apparent Diffusion Coefficient as a Prognostic Factor in Castration Resistant Prostate Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 401 ~ 408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jmri.27596	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤原基裕、吉田宗一郎、高原太郎、吉富香澄、相馬貴彦、小林正貴、中村祐基、范博、石川雄大、福田翔平、早稲田悠馬、田中一、横山みなと、藤井靖久
2. 発表標題 ホルモン療法未治療転移性前立腺癌におけるmetastatic diffusion volumeの臨床的意義
3. 学会等名 第9回JSURT（泌尿器画像診断・治療技術研究会）
4. 発表年 2022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	高原 太郎  (Takahara Taro)  (50308467)	東海大学・工学部・教授    (32644)	

6. 研究組織（つづき）

	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	熊澤 逸夫  (Kumazawa Itsuo)  (70186469)	東京工業大学・科学技術創成研究院・教授    (12608)	
研究 分 担 者	有田 祐起  (Arita Yuki)  (90815755)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教    (32612)	

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