

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591772

研究課題名(和文)MRIを用いた乳癌術前化学療法 of 早期治療効果予測

研究課題名(英文)Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging

研究代表者

久保田 敬(KUBOTA, KEI)

高知大学・教育研究部医療学系・講師

研究者番号：00304684

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：初発乳癌に対する術前化学療法が無効であった場合、不利益を患者は被ることになる。拡散強調画像による治療効果予測を目標に研究を行った。MRIの拡散強調画像によるADC値(拡散係数)の他、治療前腫瘍最大径や超音波測定した腫瘍最大径の早期変化率で効果予測能を比較検討した。症例数は24人の乳癌女性患者の24腫瘍であった。抗癌剤治療はEC療法4回。EC療法1回目後のADC値変化率が有意に治療効果を推定可能( $p=0.016$ )であった。ADC値変化率のROC曲線のAUC値は0.90(95%信頼区間：0.760-1.040)。今後はMRI拡散強調画像で早期に抗癌剤治療効果予測可能になっていく可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Although Neoadjuvant chemotherapy (NACT) produces good results for breast cancer patients, it has the potential to delay effective treatment in patients with chemotherapy-resistant breast cancer. The purpose of the present study was to evaluate the utility of the pretreatment apparent diffusion coefficient (ADC), which is calculated from diffusion-weighted imaging (DWI), the change in ADC after first administration of NACT, and the change in tumor greatest diameter on ultrasonography in the early prediction of the tumor response to NACT. Only the change in ADC was significantly correlated with the response rate. The area under the curve of the change in ADC was sufficiently high (0.90, 95% confidence interval, 0.760-1.040) to discriminate between responders and non-responders. Calculation of the ADC from DWI-MRI was found to be useful for predicting breast tumor response to NACT.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI 乳癌 拡散強調画像 抗癌剤 治療効果予測

1. 研究開始当初の背景

乳癌術前化学療法は、局所進行乳癌や乳房温存治療適応患者の切除範囲縮小目的にひろく用いられる治療方法になっている。そのほか、術前化学療法の有用性として、生体内での癌の抗癌剤反応性の検証や術後補助化学療法と同等の全生存率や無病生存率の向上があげられる。一方で、術前化学療法が無効であった場合は、適切な治療の遅延による、当該患者の予後悪化、局所制御の悪化が最も考えられる。さらに抗癌剤の強い副作用に当該患者はさらされることになる。

2. 研究の目的

乳癌術前化学療法の治療効果を治療開始前ないしは開始後早期に予測可能となることで、適切な治療の遅延や無用な抗癌剤の副作用への暴露を未然に防ぐことが可能となると考えた。治療効果予測の方法として、非侵襲的な画像検査が有効となると患者の負担も少なく、広く各施設で検査可能となると考えた。近年の進歩、普及の著しいMRI(核磁気共鳴断層画像検査)やエコー(超音波)画像検査を治療効果判定の手段として検討することで、とくに侵襲がすくなく、ひろい範囲の施設で検査施行可能とならしめる事を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象症例：当施設にて治療を受けた乳房温存治療を希望、乳癌術前化学療法の適応と考えられる24女性の24乳癌病巣を評価の対象とした。患者には十分な説明の上で研究への参加の同意を文書で得ている。さらに、今回の研究内容は日常臨床(診療)の範囲内の手段のみである。術前化学療法はEC療法(epirubicin/cyclophosphamide)を4クール投与した。エピルピシンは90mg/m<sup>2</sup>、サイクロフォスミドは600mg/m<sup>2</sup>投与量であった。悪心、嘔吐などの副作用は適切な支持療法で最小限に抑えることで、途中で脱落した患者はいなかった。

(2) MRI 検査(拡散強調画像、拡散係数)：全患者を3.0T-MRI装置(Signa EXCITE HD x; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)にて、乳房用コイルを用いて検査した。術前化学療法の前(1-2日)とEC療法1クルールの5-7日後にDWI(拡散強調画像検査)を施行した。DWIとADC(拡散係数)マップはb値、0および1,500mm<sup>2</sup>/secで行っている。ADC値はワークステーション(AW4.3に搭載されたFunctool; GE Healthcare)上で病変に関心領域を設定することで、自動的に計算された。

(3) 超音波検査：HI VISION Preirus (Hitachi Medical systems、5-13MHz探触子、Tokyo, Japan)を用いて、超音波検査を施行した。第1回EC投与の1-2日前と5-7日後にグレイスケール画像で腫瘍(乳癌)長径を計測し

た。

(4) 造影MRI検査：3.0-T、MRI装置(GE Healthcare)を用いて、術前化学療法前1-2日と最終抗がん剤投与後10-14日後のダイナミック造影MRI検査を施行した。ガドリニウム造影剤投与前と後30秒おきに10回の3D Fast spoiled gradient-echoを撮影し、腫瘍濃染領域が最も大きくなる時点で腫瘍の最大径を計測した。

(5) 術前化学療法の効果と、効果予測因子：術前化学療法の効果としては、(4) 造影MRI検査にて計測した腫瘍最大径よりRECISTに基づいて腫瘍縮小率を計算した。治療効果予測因子としては、術前化学療法前の腫瘍径(造影ダイナミックMRI)および拡散係数、初回EC療法投与後5-7日後の拡散係数変化率および超音波検査によるRECIST縮小率を検討した。

4. 研究成果

(1) 対象症例の臨床情報、画像結果を表にする。

年齢(歳)	
平均	54.3
幅	32 - 69

TNM	
I	2
II A	13
II B	6
III A	1
III B	1
III C	0
IV	1

ADC (0) (×10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	
平均	1.006
幅	0.664 - 1.359

%ADC (%)	
平均	7.79
幅	-57.93

φ (MRI-0) (mm)	
平均	29.8
幅	13 - 58

%φ (US-1) (%)	
平均	8.1
幅	-51.8

全治療後縮小率 (%)		
平均	34.1	(14responders, 10non-responders)
幅	0 - 100	

ADC (0) : 治療前の拡散係数 ; %ADC : 初回 EC 前後の拡散係数の変化率 ; φ (MRI-0), 治療前の造影 MRI 計測腫瘍最大径 ; %φ (US-1) : 初回 EC 前後の超音波検査計測による腫瘍縮小率

(2) 各予測因子と最終腫瘍縮小率との Pearson's correlation test による相関を表にする。

	r	p
ADC (0)	-0.272	0.2
%ADC	0.597	0.0016
φ (MRI-0)	0.222	0.301
%φ (US-1)	0.362	0.083

ADC (0) : 治療前の拡散係数 ; %ADC : 初回 EC 前後の拡散係数の変化率 ; φ (MRI-0), 治療前の造影 MRI 計測腫瘍最大径 ; %φ (US-1) : 初回 EC 前後の超音波検査計測による腫瘍縮小率 ; r:相関係数

表のごとく、拡散係数の変化率のみが縮小効果と相関した。そのほかの因子は相関がみられないので、拡散係数の変化率のみ治療反応者、非反応者の判別における ROC 解析した。結果、ROC 解析の曲線下面積は 0.90 [95% 信頼区間 0.760 - 1.040]であった。

EC 療法の乳癌治療効果を拡散強調画像、拡散係数の変化率で推測可能であることが示唆された。今後はより対象症例が大きい研究や他の抗がん剤による効果の判別での有用性の検証をすすめる展望が開けた。

## 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)

Iwasa H, Kubota K, Hamada N, Noga mi M, Nishioka A. Early prediction of response to neoadjuvant chemothe

rapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging and gray-scale ultrasonography. *Oncol Rep.* 2014, Apr;31(4):1555-1560  
査読有

[学会発表](計1件)

久保田敬, MRI による乳癌術前化学療法治療効果予測, 第 71 回日本医学放射線学会, 2012 年 4 月 12 日-15 日, パシフィコ横浜, 神奈川

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

久保田 敬 (KUBOTA, Kei)

高知大学・教育研究部医療学系・講師

研究者番号 : 00304684

(2) 研究分担者

小川 恭弘 (OGAWA, Yasuhiro)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号 : 90152397

西岡 明人 (NISHIOKA, Akihito)

高知大学・教育研究部医療学系・准教授

研究者番号 : 70237668

濱田 典彦 (HAMADA, Norihiko)

高知大学・教育研究部医療学系・講師

研究者番号 : 50423471

刈谷 晋爾 (KARIYA, Shinji)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号 : 20314990

田村 泰治 (TAMURA, Taiji)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号 : 80618124

片岡 優子 (KATAOKA, Yuko)

高知大学・医学部附属病院・医員

研究者番号 : 90457391

(H23-H25)

岩佐 瞳 (IWASA, Hitomi)

高知大学・医学部附属病院・医員

研究者番号 : 90566499

(H23-H23)

鈴木 裕介 (SUZUKI, Yusuke)

高知大学・医学部附属病院・医員

研究者番号 : 40587531

(H23-H24)

青山 信隆 (AOYAMA, Nobutaka)

高知大学・医学部附属病院・医員

研究者番号 : 30614383

仰木 健太 (OHGI, Kenta)

高知大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50614385

森尾 一夫 (MORIO, Kazuo)  
高知大学・医学部附属病院・診療放射線技師  
研究者番号：10618185

八百川 心 (YAOGAWA, Shin)  
高知大学・医学部附属病院・診療放射線技師  
研究者番号：20618186