

研究報告書  
2019年度：A課題

2021年 4月 30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 防衛医科大学校

住 所 埼玉県所沢市並木 3-2

研究者氏名 宮居 弘輔



(研究課題)

前立腺癌診断における multi-parametric MRI 偽陽性・偽陰性例の病理学的・形態計測的検討による正診率の向上

---

2020年1月24日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

近年、前立腺癌では積極的な治療の適応となる clinically significant prostate cancer (csPCa) と、経過観察主体の監視療法のみでも生命予後に影響を与えない insignificant P Ca の区別がより明確となり、前者の検出に優れた multi-parametric MRI (以下、MRI) の診断アルゴリズムにおける重要性が急速に高まっている。複数の多施設ランダム化比較試験において、血清 PSA 値と超音波画像ガイド下の系統的生検から成る従来の診断体系に MRI 陽性病変への標的生検を追加することによる csPCa の診断率向上、また、MRI 陰性症例への不必要な生検の回避の可能性が示唆され、MRI ガイド下標的生検は実臨床の場に既に広く普及している。しかしその一方で、MRI 陰性の csPCa (偽陰性例) や MRI 陽性の非腫瘍性病変 (偽陽性例) が一定数存在し、特に頻度の高い Gleason pattern 4 の癌の中でも患者予後不良と密接な関連のある篩状パターンを示す癌や、high grade 癌の導管内進展であり、独立患者予後不良因子として近年注目される intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) を有する癌に対しては、MRI 検出率に関して相反する結果を示す複数の報告が存在する。これらの観点から、それぞれが影と実体の関係に相当する MRI 所見と組織学的所見の比較・検討は、前立腺癌診断アルゴリズムの改善にとって急務と考えられ、本研究の着想に至った。

我々はこれまで、前立腺癌のMRI検出率にはGleason分類よりも、組織構造の多彩性・多様性を詳細に評価可能な半自動組織画像解析による癌細胞・間質・腺腔の面積比率がより強く関連し、MRI偽陰性症例は癌細胞面積比率が低く、間質及び腺腔面積比率が高い傾向にあることを示してきた (Miyai et al., Mod Pathol, 32; 1536-43; 2019)。しかしながらこの検討は、組織所見に重点をおくため腫瘍のサイズを限定しており(計59症例)、また症例数の少なさから篩状パターンを含む種々の組織パターン別での解析が不十分であった。

そこで本研究課題では、腫瘍のサイズを限定しないMRI-detectable/undetectable cancerそれぞれ148例、43例において、IDC-Pを含む組織学的因子、及び半自動画像解析による癌細胞・間質・腺腔面積比率の比較を行った。結果として、癌巣のMRI detectabilityとGleason Gradeとの間に有意な関連はなく、大きな腫瘍径( $P = 0.03$ )、癌細胞比率増加( $P < 0.001$ )、間質・腺腔面積比率減少( $P < 0.001$ )との関連がみられた。これらは過去の検討の結果と合致するものであった。Gleason pattern 4では癒合管状パターンが有意にMRI-detectable、腺管形成不全パターンが有意にMRI-undetectableであったが、篩状パターン及びIDC-Pの存在・比率とMRI detectabilityとの有意な関連はなかった。多数例での検討においても、前立腺癌のMRI detectabilityには腫瘍径とともに腫瘍毎の癌細胞・間質・腺腔面積比率が強く関連することが確認された。高リスクとされる篩状パターンやIDC-Pによる影響は指摘できず、これらを含む癌巣の組織像の多彩性を反映したものと考えられた。実臨床へのフィードバックとしては、MRI標的生検に加え、従来の系統的生検を継続して実施する必要があること、またMRI-undetectableな癌の特徴(癌細胞：少、間質/腺腔：多)が生検で観察された場合は前立腺外進展を含む癌の範囲診断をMRIで過小評価しているリスクを考慮する必要があること、が挙げられる。

研究申請書に記載したMRI偽陽性例(MRIで検出されるも癌の診断が得られなかった症例)については現在検討中であり、その組織学的・形態計測的評価に基づく正診率の向上については今後の研究目標である。

本研究関連の代表的学会発表

1. 宮居弘輔、見越綾子、松熊晋、伊藤敬一、新本弘、津田均. 前立腺癌のMRI-detectabilityに影響を与える組織病理学的因子の検討. 第110回日本病理学会総会、2021年4月22-24日