

MRI 検出率に影響を与える
前立腺癌の病理組織学的特性の検討

みこし あやこ
見越 綾子

(放射線医学専攻)

防衛医科大学校

令和5年度

目 次

第1章 緒言	1
第2章 目的	4
第3章 方法	5
第1節 対象	5
第2節 病理組織学的評価	6
第3節 病理組織学的画像の半自動解析評価	6
第4節 放射線学的評価	7
第5節 統計解析	10
第4章 結果	11
第1節 画像パラメーターとMRI検出率の関係性	11
第2節 臨床学のおよび病理学的パラメーターとMRI検出率の関係性	12
第3節 病理組織学的画像の半自動解析とMRI検出率の関係性	13
第5章 考察	15
第6章 結論	19
謝辞	19
略語一覧 (本文登場順)	20
引用文献	21
図表	26

第1章 緒言

前立腺癌の新規罹患数は2020年に全世界で140万人にのぼり、男性癌において2番目に頻度が高い [1, 2]。本邦においても前立腺癌の罹患率は高齢化とともに増加の一途を辿っており、統計では2019年の本邦の新規罹患数は9万4千人で、2000年次の約5倍に増加している [3]。前立腺癌の病期進行は総じて緩徐だが、一部には悪性度が高く、進行し致命的となる症例もある [4]。

現時点の本邦ガイドラインでは、前立腺癌は、前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen [PSA]) 値測定や直腸診の後、疑い病変に対し経直腸的超音波ガイド下前立腺生検が行われる [4, 5]。その後、病理組織学的に「癌」と診断された病変に対し、病期診断の段階で multiparametric MRI (mpMRI) などによる画像評価がなされている [4]。前立腺癌には、「臨床的に意義のある癌 (clinically significant prostate cancer : csPCa)」と生命予後に寄与しない「臨床的に意義のない癌 (clinically insignificant prostate cancer : cisPCa)」が存在する。cisPCa に対しては、監視療法が適応になることも多く [4]、これに対する治療は時に過剰治療となりうる。臨床現場においては csPCa をいかに効率良く拾い上げるかが課題となっている [6]。

2016年に Rosenkrantz らは、初回の前立腺生検結果が陰性であり、再生検が求められる症例に対し、前立腺 MRI および MRI 標的生検が csPCa の検出に有用なことを報告した [7]。次いで、大規模コホート研究が報告され、「生検前に MRI でトライアージを行うことで、27%の患者が生検を回避でき、cisPCa の検出が5%減少し csPCa の検出が18%増加する」と報告した PROMIS 試験 [8]、「生検前 MRI と MRI 標的生検により、28%の患者が生検を回避でき、cisPCa の検出が13%減少し、csPCa の検出が12%増加する」と報告した PRECISION 試験 [5]、そして「特に PSA density が 0.15 ng/mL/g より低い場合において、mpMRI により 30%

の患者が生検を回避できる」と報告した IMRIE 試験 [9]が知られる。これらの報告は mpMRI の感度 (58–96%) および陰性的中率 (63–98%) の高さを示し、mpMRI が csPCa の検出率向上と生検を回避できるかの判断に役立つことを証明した [5, 6, 8, 10, 11]。こういった背景から、生検前に mpMRI を撮影する診断体系が提唱され [10]、現在欧州泌尿器学会のガイドラインでも推奨されるに至っている [12, 13]。

この診断体系で問題となるのが、「csPCa の見逃し」である。mpMRI で腫瘍が検出されなかったにも関わらず、実際には前立腺癌の悪性度を示す Grade Group (GG) において 2 以上の csPCa を有した患者は 10–20%に上ると報告されている [8, 14, 15]。これらの報告を踏まえると、従来の経直腸超音波ガイド下系統的な前立腺生検を完全に省き、生検前の mpMRI 所見に基づく標的生検のみによる診断体系を確立することにはまだ議論の余地がある。このような背景から、csPCa の MRI 検出率に影響を与える因子を明らかにすることが急務となっている。

MRI で検出困難となり見逃される原因として、腫瘍径／体積 (<1.0 cm/0.5 ml) や腫瘍位置 (移行域 [transitional zone: TZ] は辺縁域 [peripheral zone: PZ] と比較し検出困難) や Gleason score (GS \leq 3+3)、そして形態学的特徴が知られている [16, 17]。形態学的特徴としては、例えば粘液癌のように病変が MRI で背景の正常前立腺と類似した信号強度となる特徴を持つ腫瘍が報告されている [18]。また、近年、その臨床的重要性から注目されているのが、Gleason pattern (GP) 4 のサブタイプである篩状腺管 (cribriform gland) と前立腺導管内癌 (intraductal carcinoma of the prostate [IDC-P]) である。GP は、腫瘍細胞を浸潤パターンや構造異型のみに着目して 5 段階に階層化したもので、グループが上がるほど低分化となり悪性度が上がる。GP 4 は、融合腺管型 (fused gland)、腺管形成不全型 (poorly-formed gland)、糸球体様 (glomeruloid gland)、cribriform gland と 4 つの

サブタイプで構成されている [19,20]。その中でも、cribriform gland は他の組織型と比較し、再発や遠隔転移率が高く、予後不良因子として知られる [21]。GP 4 については、そのサブタイプ間の形態学的特徴が MRI 検出困難な csPCa に影響を与えていると指摘されている [22,23]。具体的には、cribriform gland の MRI 検出率に関する報告が注目されるが、今のところまだ明確な結論は出ていない [23-25]。

IDC-P は、拡張した前立腺管内で癌細胞が増殖し、cribriform gland と重複する特徴を持つ [26]。こちらに関しても、cribriform gland 同様、再発や遠隔転移率の高さなどその予後不良な転機が指摘されている [26-28]。IDC-P の MRI 検出率に関する報告はごく少数に限られる [29,30]。このように GP 4 の cribriform gland、IDC-P の MRI 検出率に関しては、いずれも明確な結論が出ていない状況にある。

この中で、Miyai らは、腫瘍サイズが 10–20 mm の全 59 症例について MRI で検出可能な前立腺癌と MRI で検出困難な前立腺癌の組織学的構成の相違について検討し、前立腺癌内における癌細胞／間質／管腔の相対的な面積比が、組織学的パラメータ（GG、GP 4 の割合、GP 4 のサブタイプ）よりも MRI 検出率と関連していることを報告した [31]。この研究結果により、これまで報告されてきた GP 4 のサブタイプ [23-25]ではなく、GP 4 に関わらず病変を構成する組織比率が、MRI 検出率に寄与しているという新たな見解が示された。懸念点としては、サンプル数が少なくまた腫瘍径の制限を設けていたこと、加えて、IDC-P の MRI 検出率については触れられていないことが挙げられる。

第2章 目的

今回我々の研究では、腫瘍径の制限をなくした上で、MRI 検出可能な前立腺癌と MRI 検出困難な前立腺癌の放射線学的および病理学的評価を行った。また、腫瘍内に占める癌細胞／間質／管腔の相対的な面積比を MRI 検出可能な癌と MRI 検出困難な癌で比較し、GP4 サブタイプや IDC-P を含む前立腺癌の MRI 検出率が高いかどうかを検討した。

第3章 方法

本研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に基づき実施された（受付番号：4333、課題名：前立腺癌のMRI描出能に関する病理組織学的因子の検討）。研究の概要については防衛医科大学校のホームページに文書が公開されている。

第1節 対象

図1に対象患者のフローチャートを示す。このうち59名については、先行研究で報告されている [31]。本研究では対象患者数を増やし、病変サイズの制限をなくすことでコホートを拡大している。さらに、前回研究では評価対象外としたIDC-Pの評価や放射線学のおよび病理組織学的パラメーターの測定を行った。対象は、2007年から2019年の間に、当院で術前にmpMRIを撮像し、その後根治的前立腺切除術（radical prostatectomy [RP]）を受け、且つ術前補助ホルモン療法や放射線療法を受けていない179人とした。合計で179のRP検体から411病変が得られた。

まず、病理組織学的にcisPCaを除外した。この際、臨床情報やMRI所見は盲検化した。csPCaの定義として、MRI画像結果を5段階で判定するスコアリングシステムであるProstate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) v.2.1に記載されている「病理組織学的GG \geq 2、体積 \geq 0.5 cc、または前立腺外への進展があるもの」を採用した [32, 33]。0.5 ccの体積要件を満たすため、病変を球形と仮定し、病変部の直径を10 mm以上とした（球の体積： $4/3\pi r^3$ ）。411病変から220個のcisPCaを除外し、その結果26のRP検体からは、csPCaは検出されなかった。最終的に、191病変（153のRP検体）が本研究に含まれた。表1に患者の臨床および病理学的特徴を示す。

第2節 病理組織学的評価

全ての RP 検体は、当院の標準プロトコールであるホルマウント法で処理された。2名の外科病理医（K.M.と H.T.、それぞれ13年と30年の経験）が、MRI所見を盲検化した状態で全検体について評価を行い、意見の相違がある場合は供覧顕微鏡による再鏡検によりコンセンサスを得ることとした。前立腺検体を中性緩衝ホルマリン中に24時間以上静置し固定した後、側性を確認するため標本にインクを塗布した。先端および膀胱頸部に関しては、それぞれの垂直方向、円錐状のスライスを作製した。残りの検体は、頂点から基部まで3-5 mm間隔で水平方向にスライスし、全体をホルマウント切片として標本作製した。各パラフィンブロックから作成したスライドにヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色を施し、スライド上に癌病変の境界をマーキングした。癌病変の最大径は浸潤癌の範囲を基に決定した。癌病変のGG評価は最新基準を用いて行った [34]。GG 2 および GG 3 と評価した症例については、GP 4 の割合を5%刻みで評価した。GP 4 を認めた癌病変については、優位なサブタイプ（cribriform/fused/glomeruloid/poorly-formed）を決定した。IDC-P は、McNeal の基準（①明らかな腫瘍細胞により構成された境界明瞭な病変で、その周囲には基底細胞の裏打ちを伴う、②構成する腫瘍細胞は、浸潤病変の腫瘍細胞と類似した所見・異型度を呈する）に従って評価した [35-37]。腫瘍面積全体に対する IDC-P 面積の割合を各癌病変について5%刻みで評価した。

第3節 病理組織画像の半自動解析

サイトケラチン（AE1/AE3）に対する免疫組織化学染色を行うために、各病変から代表的なホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを選択して4 µm厚の組織切片を作製し、脱パラフィン処理を行った。0.01 mol/L クエン酸緩衝液（pH 6.1）

中でオートクレーブ（121 °C、15 分間）処理して抗原賦活化を行なった。緩やかに室温まで低下させた後、5%過酸化水素を用いて内因性ペルオキシダーゼ活性の抑制を行った。サイトケラチンに対する一次抗体（AE1/AE3、マウスモノクローナル、希釈度 1:100; Dako, Glostrup, Denmark）と、4°Cで一晩（12–18 時間）反応させた後、二次抗体（Envision+, Dako）を滴下し室温で1 時間反応させた。pH を過酸化水素水で調整した 0.2%の 3,3'-ジアミノベンジジンテトラヒドロクロライド溶液で 5 分間の発色の後、マイヤーのヘマトキシリンで対比染色を施行した。非腫瘍性組織がほぼ存在しない部位から、BZ-X710 顕微鏡（キーエンス、大阪、日本）を用いて 100 倍の倍率で 5 枚の組織画像を撮影し（ -10 mm^2 の領域）、画像解析ソフトウェア（BZ-X Analyzer : キーエンス）に取り込んだ。半自動で癌細胞/間質/管腔へセグメンテーションを施し、各病変における構成成分の平均面積率を算出した。腫瘍体積の推定についてはスライド上の腫瘍面積に基づく評価法が一般的に実施されており、各病変における構成成分の平均面積率により癌細胞/間質/内腔の体積を推定できると考えた [38]。さらに 5 枚の組織写真が腫瘍全体を代表するものとして十分であるかを検証するため、「20 mm 以上の癌病変 9 個のほぼ全ての領域（約 20 枚撮影）から癌細胞/間質/管腔の面積率」を算出し、今回の評価方法で使用する「5 枚の写真からのサンプリングデータ」と比較した。Pearson の相関係数検定では、両者間に強い相関が認められ（癌細胞 : 相関係数 0.997、 $P < 0.0001$ 、間質 : 相関係数 0.996、 $P < 0.0001$ 、内腔 : 相関係数 0.995、 $P < 0.0001$ ）、今回使用する評価方法の信頼性が確認できた（表 2）。

第 4 節 放射線学的評価

MRI 検査は、6 channel、16 channel、または 32 channel の phased-array coil を搭載した 3.0-T もしくは 1.5-T MRI 撮像装置（Achieva 3 T および Ingenia 1.5 T; Philips

Healthcare, Eindhoven, The Netherlands) を用いて行った。内訳は、3.0-T が 133 名、1.5-T が 20 名である。撮影前には、画質に影響を与える腸管の蠕動運動を抑制するためグルカゴン (1mg; Glucagon G Novo; Eisai, Woodcliff Lake, NJ, USA) を筋肉内投与した。

撮像画像は、T2 強調画像 (T2WI) の水平断および冠状断像、拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging [DWI]) の水平断像および T1 強調画像を含んだダイナミック造影 MRI 画像 (dynamic contrast-enhanced [DCE]) である。撮像条件に用いられる用語に関して簡潔に説明する。繰り返し時間 (repetition time [TR]) は、1 つのラジオ波パルスの組み合わせが繰り返される時間間隔であり、T1 値を調整している [39]。エコー時間 (echo time [TE]) は、ラジオ波パルスをかけてからコイルに信号のピークが生じるまでの時間であり、T2 値を調整している [39]。Echo train length は、1 回のラジオ波パルスによる励起から収集できるエコー数である [39]。Matrix size は画像中のピクセル数であり、zero-filled interpolation (ZIP) はデータ補間法の一つで見た目の空間分解能を向上させる機能である [39]。また Flip angle は、ラジオ波パルスにより巨視的磁化ベクトルが静磁場の方向から回転した角度である [39]。撮像には以下のプロトコルを使用した。T2WI は TR/TE = 4000-4848 ms/70-90 ms、スライス厚/スライス間隔 = 3.0-3.5 mm/0.0-0.1 mm、撮像範囲 (field of view [FOV]) = 160 × 160 mm²、matrix size = 512 × 260、ZIP = 1024 であり、DWI は TR/TE = 4277-6499/40-69 ms、スライス厚/スライス間隔 = 3.0-3.5 mm/0.0-0.1 mm、FOV = 240 × 240 mm²、matrix size = 256 × 256 である。DWI は双極傾斜磁場を印加し 3-10 の b 値 (0-2000 s/mm² まで) を取得した。DCE は、脂肪抑制併用で撮影され、TR/TE = 3.8/1.9ms、flip angle = 15°、スライス厚 = 3.0 mm (ZIP = 1.5 mm)、FOV = 240 × 240mm²、matrix size = 240 × 194 (ZIP = 512) である。DCE では、ガドジアミド水和物

(Omniscan ; 第一三共、東京、日本) またはガドテリドール (Prohance ; ブラコ・エーザイ、東京、日本) を 0.1 mmol/kg 注入後、25、60、180 秒後に画像を順次取得した。プロトコルの詳細なパラメータは、表 3 に記載した。

2 名の泌尿器放射線科医 (A.M. と H.S.、それぞれ 2 年と 15 年の読影経験) が、PI-RADS v2.1 を用いてすべての mpMRI 所見を遡及的に評価した [32, 40]。まず、患者 153 名の MRI 結果を臨床所見および病理組織学的所見を盲検化した上で評価した。PI-RADS v2.1 では、T2WI、DWI、DCE の 3 つの所見を組み合わせて、以下のように csPCa の可能性を 5 段階に評価している。スコア 1: 非常に低い (csPCa はまず存在しない)、スコア 2: 低い (csPCa が存在する可能性は低い)、スコア 3: 中程度 (csPCa が存在するか、判定不能)、スコア 4: 高い (csPCa が存在する可能性が高い)、そしてスコア 5: 非常に高い (csPCa がほぼ確実に存在する)。今回の研究では、PI-RADS ≥ 3 を csPCa と判定した。評価後、各病変と病理組織学的所見を照合した。病理組織学的所見に基づき同定された病変のうち、MRI で検出可能な病変を「MRI で検出可能」、MRI で検出困難な病変を「MRI で検出困難」と分類した。MRI での検出における観察者間一致率は、kappa 係数を評価の指標とした: 0–0.20: poor、0.21–0.40: fair、0.41–0.60: moderate、0.61–0.80: good、0.81–1.00: very good。MRI 評価時に意見の相違がある場合は再読影とし、協議によりコンセンサスを得ることとした。191 病変について、見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient [ADC])、T2WI および DCE-MRI の信号強度を以下の方法で評価した。ADC 値はまず、0 と 1000 s/mm² の印加強度 (b 値) を用いて ADCmap を作成し、同定した病変に対し可能な限り大きな関心領域 (ROI) を手動で設定し、内部の信号強度を測定した。T2WI 値は、病変部の信号強度を近傍の内閉鎖筋の信号強度で除算することにより、信号強度比を算出した。ADC 値、T2WI 値ともに、独立した別々の読影セッション 3 回 (セッション間の時間

間隔 : >4 週間) で測定し、3 回の測定値の平均を今回の測定値とした。DCE-MRI は、まず時間-信号強度曲線を ROI 内の平均信号強度を計測し作成、他研究に従ってタイプ 1 (progressive)、タイプ 2 (plateau)、タイプ 3 (wash-in and washout)、タイプ 0 (nondiagnostic) に分類した [41, 42]。MRI 所見と病理組織学的所見の相関関係は、尿道、射精管、前立腺肥大症結節などの解剖学的ランドマークを参考に、放射線学的評価に関与していない放射線科医 (H.E.、読影経験 6 年) が判定した。MRI で検出困難な病変についても、解剖学的ランドマークを考慮しつつ同様の方法で位置を決定した。

第 5 節 統計解析

MRI 評価における観察者間の一致率は Kappa 係数を用いた。また、病理評価方法の正確性を検討するため、Pearson's correlation coefficient を使用した。MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌の臨床および病理組織学的特徴、画像パラメーターの差異は、フィッシャーの正確検定、独立 t 検定、またはマン・ホイットニーの U 検定を用いて解析した。また、単変量解析にて有意差が検出された項目について、多変量解析 (ロジスティック回帰分析) を用いて解析を行なった。有意水準は 0.05 とした。全ての統計解析は、R software (version 4.0.0 ; R Core Team and Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) の graphical user interface である EZR (埼玉医療センター、自治医科大学、日本) を用いて行った [43]。

第4章 結果

153人のうち、113人（74%）がMRIで検出可能な癌、25人（16%）がMRIで検出困難な癌、15人（10%）がMRIで検出可能な癌と検出困難な癌を有していた。病変を基準にすると、191病変のうち、148病変（77%）がMRIで検出可能な癌、43病変（23%）がMRIで検出困難な癌であった。MRI評価時の病変検出における観察者間の一致率は良好であった（ $\kappa=0.71$ ；95%CI、0.67–0.76）。放射線学的パラメーターについて、評価者2名（A.M.とH.S.）の間に意見の相違がある症例はなかった。PI-RADSスコア3、4、5に対応する病変数はそれぞれ7、95、46病変であった。MRIで検出可能な癌とMRIで検出困難な癌で、MRI撮影時期（生検前／生検後）に有意差はなかった。また、病変の位置（PZ/TZ）についても、MRIで検出可能な癌とMRIで検出困難な癌との間に有意差はなかった。さらに、使用した撮影装置（3.0-T/1.5-T）にもMRIで検出可能な癌とMRIで検出困難な癌の間に有意差は認められなかった。表4は、MRIで検出可能な癌およびMRIで検出困難な癌の画像、臨床、病理学的パラメーターをまとめたものである。病理学的パラメーターについて、評価者2名（K.M.とH.T.）の間に意見の相違がある症例はなかった。図2および図3は、MRIで検出可能な癌とMRIで検出困難な癌の典型的な症例についてのMRI、病理組織学的特徴、および画像解析結果である。

第1節 画像パラメーターとMRI検出率の関係性

ADC値の平均値（中央値；四分位範囲 [IQR]）は、MRIで検出可能な癌では $0.81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($0.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ； $0.66-0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)、MRIで検出困難な癌では $1.36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($1.36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ； $1.17-1.50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) で、MRIで検出可能な癌で有意に低値であった（ $P < 0.001$ ）。T2WI値（病変/筋比）の平均

値（中央値；IQR）は、MRI で検出可能な癌では 2.76（2.71；2.40–3.04）、MRI で検出困難な癌では 3.58（3.51；2.96–3.97）で、MRI で検出可能な癌で有意に低値であった（ $P < 0.001$ ）。サブグループ解析として、PZ と TZ の病変間で T2WI 値を比較したが両者間に有意差はなかった。時間–信号強度曲線では、タイプ 3 を示した病変数は、MRI で検出可能な癌で有意に多かった（ $P < 0.001$ ）。一方、タイプ 1 およびタイプ 2 を示した病変数は、MRI で検出可能な癌で有意に少なかった（それぞれ $P < 0.001$ と $P = 0.02$ ）。

第 2 節 臨床学および病理学的パラメーターと MRI 検出率の関係性

腫瘍の位置（PZ/TZ、前方／後方）については、MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌で有意差はなかった。MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌の平均直径（中央値；IQR）は、それぞれ 19（17；14–23）mm と 17（15；12–19）mm で、MRI で検出可能な癌は MRI で検出困難な癌より有意に大きかった（ $P = 0.03$ ）。GP 4 および 5 の割合については、MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌で有意差は認められなかった（それぞれ $P = 0.09$ と 0.35 ）。病理学的 T ステージは、MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌で有意差があった（ $P = 0.01$ ）。MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌における GG（2/3/4/5）の分布は、それぞれ 84/45/4/15、33/8/0/2 で、統計的に有意な差はなかった（ $P = 0.14$ ）。病変を GG 2 と ≥ 3 に分け解析したところ、MRI で検出可能な癌では GG ≥ 3 の病変の割合が MRI で検出困難な癌に比べ有意に多かった（ $P = 0.02$ ）。病変内で優位な GP 4 のサブタイプ（cribriform/fused/glomeruloid/poorly-formed）の分布は、MRI で検出可能な癌では 26/54/7/59、MRI で検出困難な癌では 7/8/0/28 だった。GP 4 のサブタイプ別での比較では、fused gland 優位の組織型とその他組織型を比較すると、fused gland 優位の組織型では MRI で検出可能な癌が有意に多かつ

た ($P = 0.03$) (表 5A)。一方、poorly-formed gland 優位の組織型とその他組織型と比較すると、poorly-formed gland 優位の組織型では MRI で検出可能な癌が有意に少なかった ($P = 0.01$) (表 5B)。cribriform gland 優位の組織型に関しては MRI での検出率に有意差はなかった ($P > 0.99$) (表 5C)。glomeruloid gland は、本研究では少数にのみ確認され全例 MRI で検出可能な癌に認められた。IDC-P は、MRI で検出可能な癌の 59 例 (40%) と MRI で検出困難な癌の 14 例 (33%) で検出され、有意差はなかった ($P = 0.48$)。癌病変全体における IDC-P の平均面積率は、MRI で検出可能な癌では 6.6%、MRI で検出困難な癌では 7.0%で、こちらも有意差は認めなかった ($P = 0.89$)。

第 3 節 病理組織学的画像の半自動解析結果と MRI 検出率の関係性

癌細胞の平均面積率 (中央値 ; 範囲) は、MRI で検出可能な癌では $55.9\% \pm 1.1$ ($56.1\% ; 27.8 - 82.6\%$)、MRI で検出困難な癌では $42.3\% \pm 1.8$ ($41.0\% ; 16.2 - 70.2\%$) で、MRI で検出可能な癌で有意に高かった ($P < 0.001$)。間質および管腔の平均面積率 (中央値 ; 範囲) は、MRI で検出可能な癌ではそれぞれ $36.9\% \pm 1.1$ ($37.0\% ; 9.6 - 71.4\%$) と $7.2\% \pm 0.3$ ($6.6\% ; 0.6 - 20.0\%$)、MRI で検出困難な癌ではそれぞれ $47.3\% \pm 2.1$ ($46.4\% ; 21.6 - 82\%$) と $10.4\% \pm 0.6$ ($11\% ; 1.6 - 21.0\%$) で、間質および管腔両者とも MRI で検出可能な癌で有意に低かった (各 $P < 0.001$) (表 4)。

IDC-P を有する癌の集団および各病変内で優位な GP 4 別に評価した病理組織画像解析の結果を表 6 に示した。IDC-P を有する 73 病変において、各組織の平均面積率 (中央値 ; 範囲) は以下の通りであった。癌細胞の平均面積率 (中央値 ; 範囲) は、MRI で検出可能な癌では $59.3\% \pm 1.8$ ($59.2\% ; 29.8 - 82.6\%$)、MRI で検出困難な癌では $43.3\% \pm 2.5$ ($43.0\% ; 29.2 - 62.4\%$) で、MRI で検出可能な

癌で有意に高かった ($P < 0.001$)。間質および管腔の平均面積率 (中央値 ; 範囲) は、MRI で検出可能な癌では $34.2\% \pm 1.9$ (33.4%、9.6–68.2%) と $6.5\% \pm 0.5$ (6.2% ; 0.6%–17.4%)、MRI で検出困難な癌では $44.9\% \pm 3.0$ (46.0% ; 23.4–64.4%) と $12.0\% \pm 1.2$ (12.8% ; 6.2–21.0%) で、間質および管腔両者とも MRI で検出可能な癌で有意に低かった ($P = 0.01$ と $P < 0.001$ 、それぞれで)。図 4 は、IDC-P を有する MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌の病理組織学的な差異を示した病理組織像である。

次に優位な GP 4 別に解析を行った。その際、glomeruloid gland は症例数が少ない ($n=7$ 、すべて MRI で検出可能) ため、統計解析から除外した (表 6)。Fused gland と poorly-formed gland のいずれについても、半自動画像解析の結果は 191 病変の全体での評価結果と一致した。すなわち、癌細胞の面積比は MRI で検出可能な癌において有意に高かった ($P = 0.003$ と < 0.001 、fused gland と poorly-formed gland それぞれで)。間質 ($P = 0.04$ と 0.02 、fused gland と poorly-formed gland それぞれで) および管腔 ($P = 0.02$ と 0.003 、fused gland と poorly-formed gland それぞれで) の面積比は、MRI で検出困難な癌で有意に高かった。Cribriform gland では、癌細胞と管腔の面積比については、他サブタイプ同様、両者に有意差があったが、間質の面積比に有意差はなかった ($P=0.15$)。図 5 に、MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌について GP 4 のサブタイプの模式図を示す。

表 7 は、単変量解析で有意差があった項目を対象とした多変量解析の結果である。癌細胞と間質の面積率は、強い負の相関 (相関係数 = -0.95 、 $P < 0.001$) を示し (Spearman の相関係数検定)、両者の間に強い多重共線性が生じたため、間質の面積率は解析から除外せざるを得なかった。オッズ比は、癌細胞の面積率が 1.10、管腔が 0.84 (いずれも $P < 0.001$) で有意であり、その他の因子に有意差は認めなかった。

第5章 考察

過去の報告では、前立腺癌における MRI 検出率は腫瘍径・体積や腫瘍位置、GS、ステージと関連すると報告されている [11, 14, 15, 16, 22]。今回我々は、csPCa の MRI 検出率はこれら臨床学的、病理組織学的パラメーターよりも、病変に占める癌細胞の相対的な増加、間質および管腔の減少と密接に関連していることを明らかにした。また、IDC-P を有する前立腺癌の評価においても同様の傾向が認められ、病変内の IDC-P の有無や病変に占める割合と MRI 検出率との有意な関連性は認められなかった。

GP 4 のサブタイプである cribriform gland の MRI 検出率に関しては、これまで過去の研究で様々な結果が報告されている。Truong らは、cribriform gland の MRI 検出率は他のサブタイプに比べて有意に低いことを報告した [23, 24]。一方、Tonttila らは、cribriform gland を含む病変は MRI での検出が容易に可能であると結論付け [25]、過去研究において相反する結論が出ている現状がある。我々の研究では、fused gland の比率は MRI で検出可能な癌において有意に高く、逆に poorly-formed gland の比率は MRI で検出可能な癌において有意に低かった。Cribriform gland の比率については、過去のいずれの報告とも異なり、MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌の間に有意差を認めなかった。その一方で、癌細胞／間質／管腔の相対的な面積比率は、GP 4 のサブタイプにかかわらず、MRI 検出率を最も強く予測する因子であった。図 5 に示すように、cribriform gland、fused gland、poorly-formed gland など同一のサブタイプであっても、「癌細胞が多く間質や管腔が少ないもの (a, c, e)」と、「癌細胞が少なく間質や管腔が多いもの (b, d, f)」とがあることが判明した。つまり、1つのカテゴリー (各 GP とそのサブタイプ) 内においても病変毎に癌細胞／間質／管腔の構成比は異なっており、「腫瘍内のそれらの相対面積の割合が MRI 検出率に影響を与える」と考

えた。言い換えると、「GP 4 のサブタイプが MRI 検出率を決定しているとは言えない」ということである。

IDC-P は高悪性度病変であり、再発や遠隔転移率の上昇、生存率の低下と関連する独立した予後不良因子である [26, 27]。IDC-P の形態は、密な cribriform/solid パターンや comedonecrosis などいくつかのパターンを示すことが知られる。また、IDC-P は主に浸潤癌と混在または近接して見られるのが一般的である [26]。Prendeville らは、IDC/cribriform 陽性の癌は mpMRI で検出されやすいことを報告した [30]。しかし、この研究の対象は IDC-P と cribriform gland の両方を病変内に含み、純粹に IDC-P のみを含むものではなかった。Currin らは、IDC-P を有する前立腺癌は組織学的に癌細胞が、(正常な前立腺分泌物に代わって) 管腔や腺房で顕著な核腫脹を伴いながら増殖し、管腔の減少と核の面積増加といった形態学的変化をもたらすと報告した [29]。そして、その形態変化の結果、通常型の前立腺癌(腺房腺癌)と比較して ADC 値が低値となると結論づけている [29]。しかしながら、実臨床においては癌病変の組織構成や介在する浸潤癌の密度には大きなばらつきがあることが常である。今回の研究で我々は、IDC-P の有無や病変に占める割合が MRI 検出率に関係しないことを明らかにした。それよりも、IDC-P を有する 73 病変の病理組織学的画像解析では、随伴する浸潤癌の癌細胞の面積率が高く、間質/管腔の面積率が低いことが、csPCa の MRI 検出率に関連していることが判明した。

どの臓器においても、悪性腫瘍は一般的に周囲の非癌組織と比較して細胞密度が高く MRI で拡散が制限される特徴をもつ [16, 44]。しかし、今回の我々の結果では、一部の前立腺癌の MRI 検出率は病理学的特徴(癌細胞の相対面積率の低下、間質および管腔の相対面積率の増加)により制限されていることが示唆された。そして現時点では、この制限を mpMRI のみで解決することは困難

であると考え。今回の結果は、MRI 所見で仮に癌と判定されなかった場合 (PI-RADS < 3) にも、高リスク因子 (前立腺特異抗原密度、過去の生検組織結果、家族歴、risk calculator、genomic risk score) [10]を有する患者においては、追加の系統的生検を考慮することの裏付けとなる。最近の研究では、ガリウム-68 標識前立腺特異的膜抗原-11 (gallium-68-labeled prostate-specific membrane antigen-11 : ^{68}Ga -PSMA-11) と組み合わせた ^{68}Ga -PSMA-11 ポジトロン放射断層撮影 (PET) スキャンが、再発のみならず初発時の前立腺癌の検出に役立つことが報告されている [45]。MRI で検出困難な csPCa の検出率を高めるために、 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT、MRI 等が mpMRI を補完できるかどうか今後さらなる研究が必要である。

本研究にはいくつかの制約が存在する。1つ目は、この臨床研究は単一施設において比較的少ない症例で行われた研究であり、研究の遡及的な性質が症例選択に偏りを生じている可能性があるという点である。2つ目は、後ろ向き研究のため、MRI 撮影時における画像条件の変遷を避けられなかった点である。特に、撮影時に使用するコイルは研究対象期間中に大きく変遷している。ただし、当院の MRI プロトコール自体は 2007 年以降、現在の PI-RADS の撮影要件を満たしており、DWI における b 値も PI-RADS で推奨される 1400 以上であった。3つ目に、mpMRI で検出された病変と作成した病理スライドは、その水平断面が必ずしも完全に一致するわけではない。4つ目は、今回の研究では、「MRI 評価時の観察面である水平断での MRI 検出率」を優先し、腫瘍体積の評価に直径を用いた点である。当然実際には、すべての腫瘍が球形であるとは限らない。そのため、直径 10 mm 未満で体積が 0.5 cc 以上の腫瘍は本研究の対象外となった可能性がある。さらに、GP 4 サブタイプの分類は 2 人の病理医が最新の基準に従って検討したが [20]、観察者間の変動を完全に排除することは困難であった。最

後に、今回の研究では生検後に mpMRI を撮影した症例があり、mpMRI 撮影時に生検に関連した出血を認めた症例がいくつかあった。しかしながら、撮影時期（生検前／生検後）は、MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌で有意差はなく、結果に大きな影響は与えている可能性は低いと考えられる。

第6章 結論

- ・前立腺癌において cribriform gland 優位かどうかと MRI での臨床的に意義のある癌の検出率との間に有意な相関は認めなかった。
- ・病変内の「癌細胞の相対面積分率の増加」や「間質および管腔の相対面積分率の減少」が MRI による臨床的に意義のある癌の検出率の高さと最も相関していた。
- ・病変内の前立腺導管内癌の有無や病変内に占める割合は、MRI 検出率と相関がなかった。

謝辞

稿を終えるにあたり、多岐にわたりご指導ご鞭撻を賜りました防衛医科大学校放射線医学講座教授新本弘先生、防衛医科大学校病態病理学講座教授津田均先生並びに防衛医科大学校病院検査部宮居弘輔先生、防衛医科大学校臨床検査医学講座教授松熊晋先生、防衛医科大学校泌尿器科学講座教授伊藤敬一先生に深甚なる感謝の意を表します。また、統計学的見地から本研究にご指導頂きました防衛医科大学校数学科目教授中村好宏先生に厚くお礼申し上げます。加えて、本研究を遂行するにあたり多大なるご協力を頂きました防衛医科大学校病院放射線部野地敦樹技官および高田拓磨技官に感謝申し上げます。さらに多岐にわたってご助力を頂きました防衛医科大学校放射線医学講座の皆様にも深く感謝いたします。

略語一覧（本文登場順）

PSA (prostate-specific antigen: 前立腺特異抗原)

mpMRI: multiparametric MRI

csPCa (clinically significant prostate cancer: 臨床的に意義のある前立腺癌)

cisPCa (clinically insignificant prostate cancer: 臨床的に意義のない前立腺癌)

GG: Grade group

TZ (transitional zone: 移行域)

PZ (peripheral zone: 辺縁域)

GS: Gleason score

GP: Gleason pattern

IDC-P (intraductal carcinoma of the prostate: 前立腺導管内癌)

RP (radical prostatectomy: 根治的前立腺切除術)

PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Date System

T2WI: T2 強調画像

DWI (diffusion-weighted imaging: 拡散強調画像)

DCE (dynamic contrast-enhanced MRI: ダイナミック造影 MRI 画像)

TR (repetition time: 繰り返し時間)

TE (echo time: エコー時間)

ADC (apparent diffusion coefficient: 見かけの拡散係数)

^{68}Ga -PSMA-11 (: Gallium-68-labeled prostate-specific membrane antigen-11: ガリウム-68 標識前立腺特異的膜抗原-11)

引用文献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Vieira GM, Gellen LPA, da Veiga Borges Leal DF, Pastana LF, Vinagre L, Aquino VT, Fernandes MR, de Assumpção PP, Burbano RMR, Dos Santos SEB, Dos Santos NPC. Correlation between Genomic Variants and Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer. *Genes*. 2022;13(6). doi: 10.3390/genes13061039.
3. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)
4. 前立腺診療ガイドライン 2016 年版
5. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(19):1767-77. doi: 10.1056/NEJMoa1801993.
6. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, Taneja SS, Thoeny H, Villeirs G, Villers A. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *European urology*. 2015;68(6):1045-53. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.013.
7. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggener SE, Gaitonde K, Haider MA, Margolis DJ, Marks LS, Pinto P, Sonn GA, Taneja SS. Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *The Journal of urology*. 2016;196(6):1613-8. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.079.
8. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10071):815-22. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
9. Stonier T, Simson N, Shah T, Lobo N, Amer T, Lee SM, Bass E, Chau E, Grey A, McCartan N, Acher P, Ahmad I, Arumainayagam N, Brown D, Chapman A, Elf D, Hartington T, Ibrahim I, Leung H, Liyanage S, Lovegrove C, Malthouse T, Mateen B, Mistry K, Morrison I, Nalagatla S, Persad R, Pope A, Sokhi H, Syed H, Tadtayev S, Tharmaratnam M, Qteishat A, Miah

- S, Emberton M, Moore C, Walton T, Eddy B, Ahmed HU. The "Is mpMRI Enough" or IMRIE Study: A Multicentre Evaluation of Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Compared with Biopsy. *European urology focus*. 2021;7(5):1027-34. doi: 10.1016/j.euf.2020.09.012.
10. Padhani AR, Barentsz J, Villeirs G, Rosenkrantz AB, Margolis DJ, Turkbey B, Thoeny HC, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Tempny CM, Verma S, Weinreb JC. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. *Radiology*. 2019;292(2):464-74. doi: 10.1148/radiol.2019182946.
 11. Otti VC, Miller C, Powell RJ, Thomas RM, McGrath JS. The diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging before biopsy in the detection of prostate cancer. *BJU international*. 2019;123(1):82-90. doi: 10.1111/bju.14420.
 12. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse PM, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2021;79(2):243-62. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
 13. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Prostate cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2022.; 2021.
 14. Park KJ, Kim MH, Kim JK, Cho KS. Characterization and PI-RADS version 2 assessment of prostate cancers missed by prebiopsy 3-T multiparametric MRI: Correlation with whole-mount thin-section histopathology. *Clinical imaging*. 2019;55:174-80. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.03.004.
 15. Mohammadian Bajgiran A, Afshari Mirak S, Shakeri S, Felker ER, Ponzini D, Ahuja P, Sisk AE, Lu DS, Raman SS. Characteristics of missed prostate cancer lesions on 3T multiparametric-MRI in 518 patients: based on PI-RADSV2 and using whole-mount histopathology reference. *Abdominal radiology (New York)*. 2019;44(3):1052-61. doi: 10.1007/s00261-018-1823-6.
 16. Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Danish medical journal*. 2017;64(2).
 17. Tan N, Margolis DJ, Lu DY, King KG, Huang J, Reiter RE, Raman SS. Characteristics of Detected and Missed Prostate Cancer Foci on 3-T Multiparametric MRI Using an Endorectal Coil Correlated With Whole-Mount Thin-Section Histopathology. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;205(1):W87-92. doi: 10.2214/AJR.14.13285.

18. Yamada K, Kozawa N, Nagano H, Fujita M, Yamada K. MRI features of mucinous adenocarcinoma of the prostate: report of four cases. *Abdominal radiology (New York)*. 2019;44(4):1261-8. doi: 10.1007/s00261-019-01956-x.
19. Hesterberg AB, Gordetsky JB, Hurley PJ. Cribriform Prostate Cancer: Clinical Pathologic and Molecular Considerations. *Urology*. 2021;155:47-54. doi: 10.1016/j.urology.2021.05.028.
20. van der Kwast TH, van Leenders GJ, Berney DM, Delahunt B, Evans AJ, Iczkowski KA, McKenney JK, Ro JY, Samaratunga H, Srigley JR, Tsuzuki T, Varma M, Wheeler TM, Egevad L. ISUP Consensus Definition of Cribriform Pattern Prostate Cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2021;45(8):1118-26. doi: 10.1097/PAS.0000000000001728.
21. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, van der Kwast TH, van Leenders GJ. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2015;28(3):457-64. doi: 10.1038/modpathol.2014.116.
22. Norris JM, Carmona Echeverria LM, Bott SRJ, Brown LC, Burns-Cox N, Dudderidge T, El-Shater Bosaily A, Frangou E, Freeman A, Ghei M, Henderson A, Hindley RG, Kaplan RS, Kirkham A, Oldroyd R, Parker C, Persad R, Punwani S, Rosario DJ, Shergill IS, Stavrinides V, Winkler M, Whitaker HC, Ahmed HU, Emberton M. What Type of Prostate Cancer Is Systematically Overlooked by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? An Analysis from the PROMIS Cohort. *European urology*. 2020. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.029.
23. Truong M, Hollenberg G, Weinberg E, Messing EM, Miyamoto H, Frye TP. Impact of Gleason Subtype on Prostate Cancer Detection Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Final Histopathology. *The Journal of urology*. 2017;198(2):316-21. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.077.
24. Truong M, Feng C, Hollenberg G, Weinberg E, Messing EM, Miyamoto H, Frye TP. A Comprehensive Analysis of Cribriform Morphology on Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Biopsy Correlated with Radical Prostatectomy Specimens. *The Journal of urology*. 2018;199(1):106-13. doi: 10.1016/j.juro.2017.07.037.
25. Tonttila PP, Ahtikoski A, Kuisma M, Pääkkö E, Hirvikoski P, Vaarala MH. Multiparametric MRI prior to radical prostatectomy identifies intraductal and cribriform growth patterns in prostate cancer. *BJU international*. 2019;124(6):992-8. doi: 10.1111/bju.14812.
26. Montironi R, Zhou M, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Features and Prognostic Significance of Intraductal Carcinoma of the Prostate. *European urology oncology*. 2018;1(1):21-8. doi: 10.1016/j.euo.2018.03.013.
27. Varma M, Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Kristiansen G. Intraductal carcinoma

- of the prostate: a critical re-appraisal. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2019;474(5):525-34. doi: 10.1007/s00428-019-02544-6.
28. Zhao J, Liu J, Sun G, Zhang M, Chen J, Shen P, Liu Z, Liao B, Zhang X, Gong J, Chen N, Zeng H. The Prognostic Value of the Proportion and Architectural Patterns of Intraductal Carcinoma of the Prostate in Patients with De Novo Metastatic Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2019;201(4):759-68. doi: 10.1016/j.juro.2018.10.016.
29. Currin S, Flood TA, Krishna S, Ansari A, McInnes MDF, Schieda N. Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) lowers apparent diffusion coefficient (ADC) values among intermediate risk prostate cancers. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2019;50(1):279-87. doi: 10.1002/jmri.26594.
30. Prendeville S, Gertner M, Maganti M, Pintilie M, Perlis N, Toi A, Evans AJ, Finelli A, van der Kwast TH, Ghai S. Role of Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Detection of Prostate Cancer Harboring Adverse Pathological Features of Intraductal Carcinoma and Invasive Cribriform Carcinoma. *The Journal of urology*. 2018;200(1):104-13. doi: 10.1016/j.juro.2018.01.081.
31. Miyai K, Mikoshi A, Hamabe F, Nakanishi K, Ito K, Tsuda H, Shinmoto H. Histological differences in cancer cells, stroma, and luminal spaces strongly correlate with in vivo MRI-detectability of prostate cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2019;32(10):1536-43. doi: 10.1038/s41379-019-0292-y.
32. American College of Radiology, European Society of Urogenital Radiology, AdMe Tech Foundation. Prostate Imaging – Reporting and Data System Version 2.1. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/PI-RADS/PIRADS-V2-1.pdf>. Published 2019. Accessed October 13, 2020.
33. Kryvenko ON, Epstein JI. Definition of Insignificant Tumor Volume of Gleason Score 3 + 3 = 6 (Grade Group 1) Prostate Cancer at Radical Prostatectomy-Is it Time to Increase the Threshold? *The Journal of urology*. 2016;196(6):1664-9. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.013.
34. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, Litjens G, McKenney JK, Melamed J, Mottet N, Paner GP, Samaratunga H, Schoots IG, Simko JP, Tsuzuki T, Varma M, Warren AY, Wheeler TM, Williamson SR, Iczkowski KA; ISUP Grading Workshop Panel Members. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Aug;44(8):e87-e99. doi: 10.1097/PAS.0000000000001497.
35. McNeal JE, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20(7):802-14. doi: 10.1097/00000478-199607000-00003.
36. Miyai K, Divatia MK, Shen SS, Miles BJ, Ayala AG, Ro JY. Clinicopathological analysis

of intraductal proliferative lesions of prostate: intraductal carcinoma of prostate, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and atypical cribriform lesion. *Human pathology*. 2014;45(8):1572-81. doi: 10.1016/j.humpath.2014.03.011.

37. Paner GP, Gandhi J, Choy B, Amin MB. Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2019;143(5):550-64. doi: 10.5858/arpa.2018-0334-RA.

38. Bostwick DG, Cheng L, Meiers I. Neoplasms of the prostate. In: Bostwick DG, Cheng L eds. *Urologic surgical pathology*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2014. 408-531 p.

39. 日本磁気共鳴医学会用語委員会 MR用語辞典 インナービジョン 2010

40. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European urology*. 2019;76(3):340-51. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.

41. Kim SH, Choi MS, Kim MJ, Kim YH, Cho SH. Role of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging in characterization and grading of prostate cancer. *European journal of radiology*. 2017;94:154-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.06.021.

42. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, Vannier MW, Antic T, Thomas S, McCann S, Oto A. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology*. 2015;275(2):448-57. doi: 10.1148/radiol.14140847.

43. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation*. 2013;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.

44. Chatterjee A, Watson G, Myint E, Sved P, McEntee M, Bourne R. Changes in Epithelium, Stroma, and Lumen Space Correlate More Strongly with Gleason Pattern and Are Stronger Predictors of Prostate ADC Changes than Cellularity Metrics. *Radiology*. 2015;277(3):751-62. doi: 10.1148/radiol.2015142414.

45. Hicks RM, Simko JP, Westphalen AC, Nguyen HG, Greene KL, Zhang L, Carroll PR, Hope TA. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/MRI Compared with Multiparametric MRI in the Detection of Prostate Cancer. *Radiology*. 2018;289(3):730-7. doi: 10.1148/radiol.2018180788.

図表

表 1 対象患者 153 人の臨床学的、病理学的特徴

年齢（歳）、平均値（範囲）		71（52–76）
期間（週）、中央値（IQR）	生検–MRI	5.0（-2.3–9.0）
	MRI–手術	11.0（6.0–16.6）
前立腺体積（cm ³ ）、中央値（IQR）		27.5（22.0–35.2）
PSA（ng/mL）、中央値（IQR）		8.4（5.9–12.2）
PSAD（ng/mL/cm ³ ）、中央値（IQR）		0.3（0.2–0.5）
病理学的 T-stage、T2/T3a/T3b		109/36/8
Gleason Grade、2/3/4/5*		117/53/4/17

注記：IQR = interquartile range（四分位範囲）、MRI = magnetic resonance imaging、PSA = prostate-specific antigen（前立腺特異抗原）、PSAD = prostate-specific antigen density（前立腺特異抗原密度）

*病変単位で記載(合計 191 個の病変)

表 2 半自動病理組織解析の精度検証

症例	半自動画像解析における平均面積分率					
	癌細胞 (%)		間質 (%)		管腔 (%)	
	A	B	A	B	A	B
1	59.5	61.8	37.1	34.4	3.4	3.8
2	30.2	29.8	67.3	68.2	2.4	2.2
3	34.5	34.6	55.1	54.3	10.4	11.1
4	68.8	67.4	14.4	14.6	16.8	17.4
5	75.6	77.2	18.8	17.0	5.6	5.8
6	73.9	74.4	23.4	22.8	2.7	2.8
7	77.4	79.4	20.3	19.2	2.3	1.4
8	51.8	50.2	43.8	46.2	4.4	3.6
9	52.1	53.4	42.5	40.8	5.3	6.0
Pearson's test	0.997 (P < 0.0001)		0.996 (P < 0.0001)		0.995 (P < 0.0001)	

注記：A = 癌病変全体から算出される面積分率、B = 代表的な 5 枚のスライドから算出した平均面積分率

表 3 mpMRI の撮像パラメータ

Imaging sequence	Pulse sequence	FOV (mm)	Matrix	In-Plane resolution (mm)	TR/TE (msec)	Flip angle	Slice thickness/gap (mm)	Echo-train length
T2WI (axial, coronal)	SE	160 × 160	512 × 260	0.31 × 0.62	4000–4848 / 70–90	90	3.0–3.5/0.0–0.1	10
DWI (axial)	SE	240 × 240	256 × 256	0.94 × 0.94	4277–6499 / 40–69	90	3.0–3.5/0.0–0.1	39–43
DCE (axial)	GRE	240 × 240	240 × 194	1.0 × 1.24	3.8/1.9	15	3.0	26

注記 : DWI は single-shot echo-planar imaging (SS-EPI) を用い、双極傾斜磁場を印加し 3–10 の b 値 (0 から 2000 s/mm² まで) を取得。ADC map は、DWI で b 値 0 と 1000s/mm² を用いて算出。DCE 画像はベースライン時 (非造影)、ボラス注入後 25、60、180 秒で撮影。ADC = apparent diffusion coefficient、DCE = dynamic contrasted-enhanced、DWI = diffusion-weighted imaging、FOV = Filed of view、GRE = gradient echo、mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging、SE = spin echo、TE = echo time、TR = repetition time、T2WI = T2-weighted imaging

表 4 臨床学のおよび病理学的特徴と MRI 検出率

MRI 検出率	病変数		P 値	
	検出可能 (148 病変)	検出困難 (43 病変)		
ADC、中央値 (IQR)	0.79 (0.66–0.92)	1.36 (1.17–1.50)	< 0.001	
T2WI (lesion/muscle ratio)、中央値 (IQR)	2.71 (2.40–3.04)	3.51 (2.96–3.97)	< 0.001	
DCE、time-intensity curve type (0/1/2/3)	1/26/18/103	0/25/12/6	< 0.001	
病変位置	辺縁域/移行域	118/30	36/7	0.66
	前方/後方/両方	34/42/72	7/18/18	0.24
MRI 撮影タイミング	生検前/生検後	49/99	16/27	0.72
MRI、3.0-T/1.5-T		129/19	39/4	0.79
腫瘍径 (mm)、中央値 (IQR)	17 (14–23)	15 (12–19)	0.03	
病理学的 T-stage	T2/T3a/T3b	105/36/7	40/2/1	0.01
Grade Group	2/3/4/5	84/45/4/15	33/8/0/2	0.14
Grade Group	2/>3	84/64	33/10	0.02
% Gleason pattern 4、中央値 (IQR) *	35 (20–65)	30 (20–40)	0.09	
% Gleason pattern 5、中央値 (IQR) †	15 (12.5–25)	12.5 (11.3–13.8)	0.35	
Subtype pattern 4	cribriform/fused/glomeruloid/poorly formed	26/54/7/59‡	7/8/0/28	0.02
IDC-P、 <i>n</i> (%)	59 (40)	14 (33)	0.48	
% IDC-P、平均値 ± SE (範囲)	6.6 ± 1.0 (0–65)	7.0 ± 2.4 (0–85)	0.89	
半自動画像解析	癌細胞 (%), 平均値 ± SE (範囲)	55.9 ± 1.1 (27.8–82.6)	42.3 ± 1.8 (16.2–70.2)	< 0.001

間質 (%)、平均値 ± SE (範囲)	36.9 ± 1.1 (9.6–71.4)	47.3 ± 2.1 (21.6–82.0)	< 0.001
管腔 (%)、平均値 ± SE (範囲)	7.2 ± 0.3 (0.6–20.0)	10.4 ± 0.6 (1.6–21.0)	< 0.001

注記 : ADC = apparent diffusion coefficient、DCE = dynamic contrasted-enhanced、IDC-P = intraductal prostatic carcinoma、IQR = interquartile range、MRI = magnetic resonance imaging、SE = standard error、T2WI = T2-weighted imaging

* Gleason grade 2 または 3 の腫瘍に限定 : MRI 検出可能例 129 例、検出困難例 41 例

† Gleason grade 5 の腫瘍に限定 : MRI 検出可能例 15 例、検出困難例が 2 例

‡ 管状腺癌のため 2 例は除外

表 5 Gleason pattern 4 サブタイプ別の MRI 検出率

A fused gland とその他組織型 (c/p/g) の MRI 検出率 (P = 0.03)

	MRI 検出可能	MRI 検出困難
fused gland (n)	54	8
その他組織型 (n)	92	35

B poorly-formed gland とその他組織型 (c/f/g) の MRI 検出率 (P = 0.01)

	MRI 検出可能	MRI 検出困難
poorly-formed gland (n)	59	28
その他組織型 (n)	87	15

C cribriform gland とその他組織型 (p/f/g) の MRI 検出率 (P > 0.99)

	MRI 検出可能	MRI 検出困難
cribriform gland (n)	26	7
その他組織型 (n)	120	36

注記 : c = cribriform gland、p = poorly-formed gland、g = glomeruloid gland、f = fused gland

表 6 IDC-P を有する癌および各優位 Gleason pattern 4 のサブタイプにおける病理組織学的画像解析と MRI 検出率

		面積比 (%) : 平均値 ± SE (範囲)		P 値
		MRI 検出率		
With IDC-P		検出可能 (59 病変)	検出困難 (14 病変)	
半自動画像解析	癌細胞	59.3 ± 1.8 (29.8–82.6)	43.3 ± 2.5 (29.2–62.4)	< 0.001
	間質	34.2 ± 1.9 (9.6–68.2)	44.9 ± 3.0 (23.4–64.4)	0.01
	管腔	6.5 ± 0.5 (0.6–17.4)	12.0 ± 1.2 (6.2–21.0)	< 0.001
cribriform gland		検出可能 (26 病変)	検出困難 (7 病変)	
半自動画像解析	癌細胞	62.2 ± 2.4 (35.4–81.0)	47.2 ± 4.2 (35.8–62.4)	0.01
	間質	30.6 ± 4.8 (9.6–59.4)	38.3 ± 1.9 (23.4–49.4)	0.15
	管腔	7.2 ± 1.2 (1.2–14.6)	14.5 ± 0.7 (9.0–21.0)	< 0.001
fused gland		検出可能 (54 病変)	検出困難 (8 病変)	
半自動画像解析	癌細胞	59.4 ± 1.6 (34.8–82.6)	46.6 ± 2.0 (39.0–53.6)	0.003
	間質	33.8 ± 1.6 (11.0–60.8)	43.0 ± 2.2 (35.0–53.0)	0.04
	管腔	6.8 ± 0.5 (0.6–19.8)	10.6 ± 1.5 (4.4–18.0)	0.02
poorly-formed gland		検出可能 (59 病変)	検出困難 (28 病変)	
半自動画像解析	癌細胞	49.4 ± 1.5 (27.8–72.4)	39.9 ± 2.4 (16.2–70.2)	< 0.001
	間質	43.6 ± 1.5 (24.0–71.4)	50.8 ± 2.8 (21.6–82.0)	0.02
	管腔	7.0 ± 0.5 (1.2–20.0)	9.3 ± 0.7 (1.6–15.8)	0.003

注記 : IDC-P = intraductal prostatic carcinoma、MRI = magnetic resonance imaging、SE = standard error

表 7 MRI で検出可能な癌および検出困難な癌について臨床病理学的項目を変数とした多変量ロジスティック回帰分析

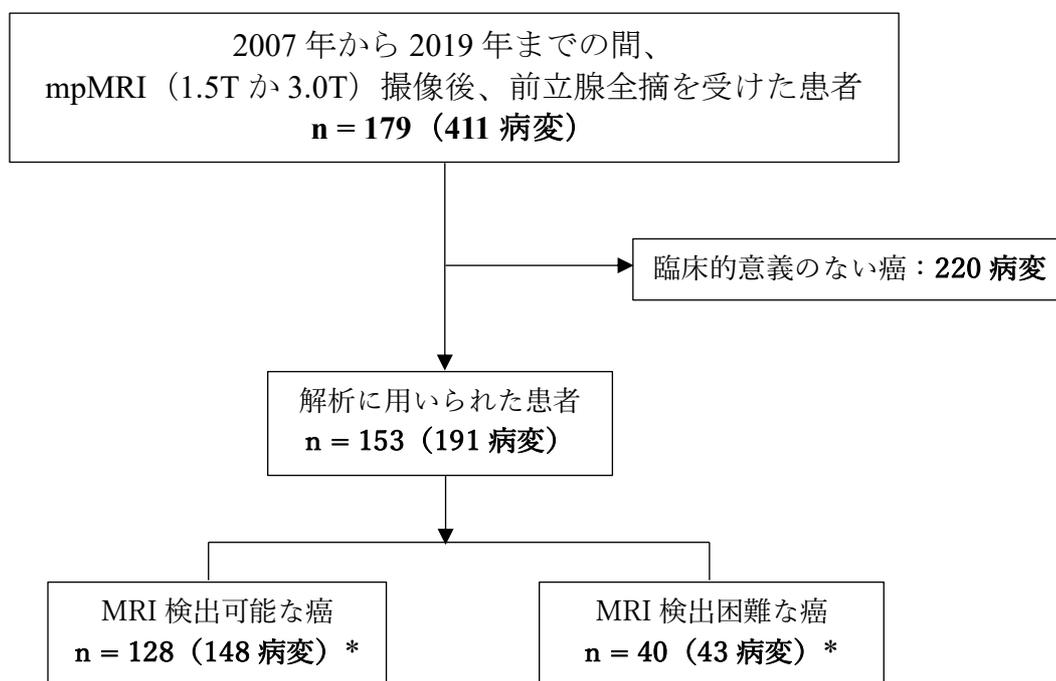
変数	オッズ比	95% CI	P 値
腫瘍径	1.01	0.95–1.08	0.71
病理学的 T-stage *	3.96	0.97–16.20	0.05
Grade Group	1.15	0.44–3.06	0.77
GP 4 サブタイプ†	0.45	0.13–1.60	0.22
癌細胞 (平均値、%)	1.10	1.06–1.14	< 0.001
管腔 (平均値、%)	0.84	0.76–0.93	< 0.001

注記：CI = confidence interval (信頼区間)

*ダミー変数を使用 (T3a と T3b = 1、T2 = 0)

†ダミー変数を使用 (cribriform gland = 1、その他 = 0)

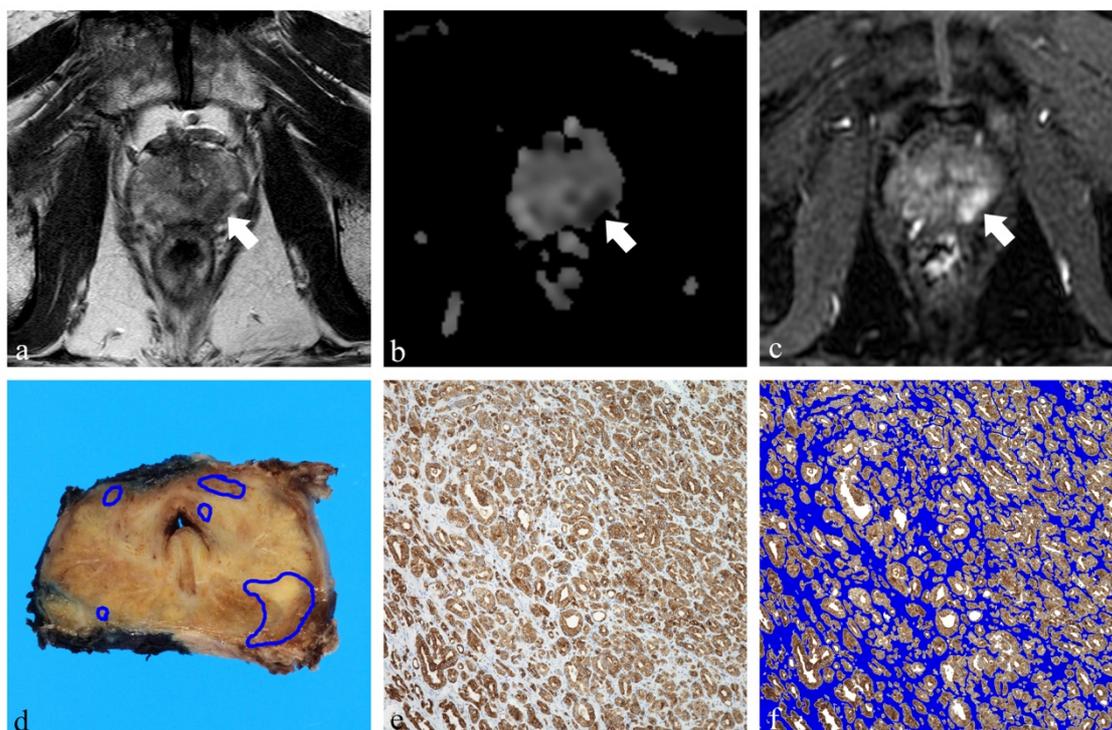
図 1 患者選択のフローチャート



mpMRI = multiparametric MRI

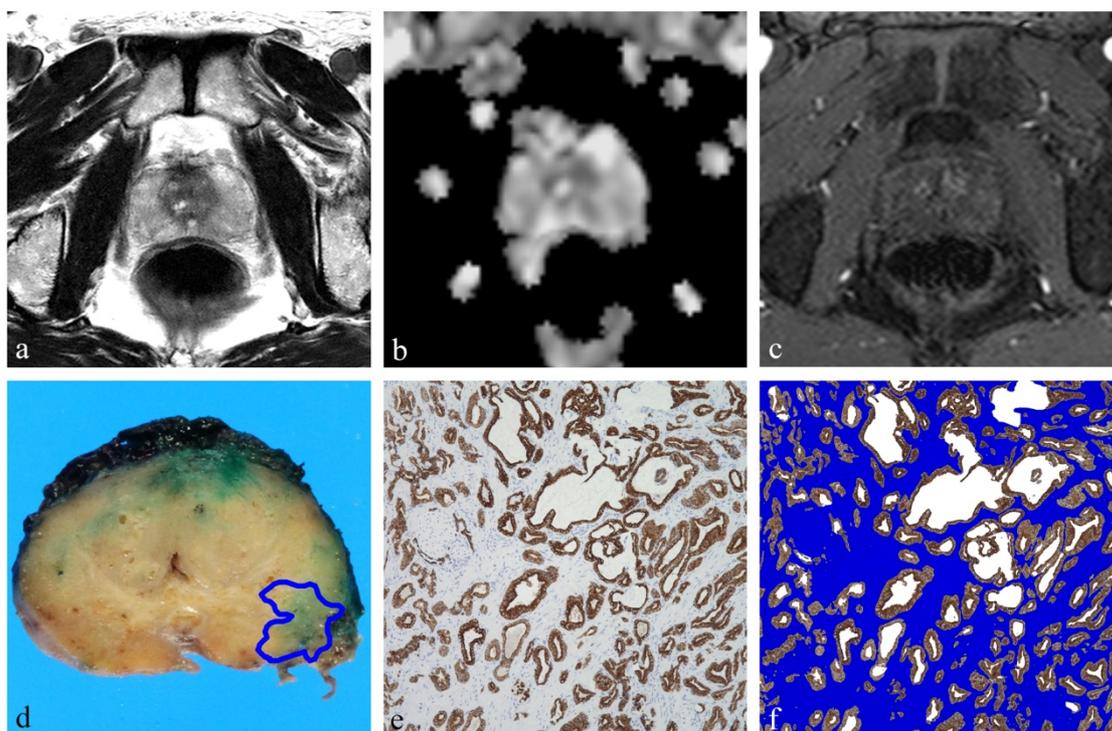
*患者 15 人は MRI で検出可能な癌と MRI で検出困難な癌を有していた。

図 2 MRI で検出可能な癌の MRI 所見、病理組織学的特徴および画像解析



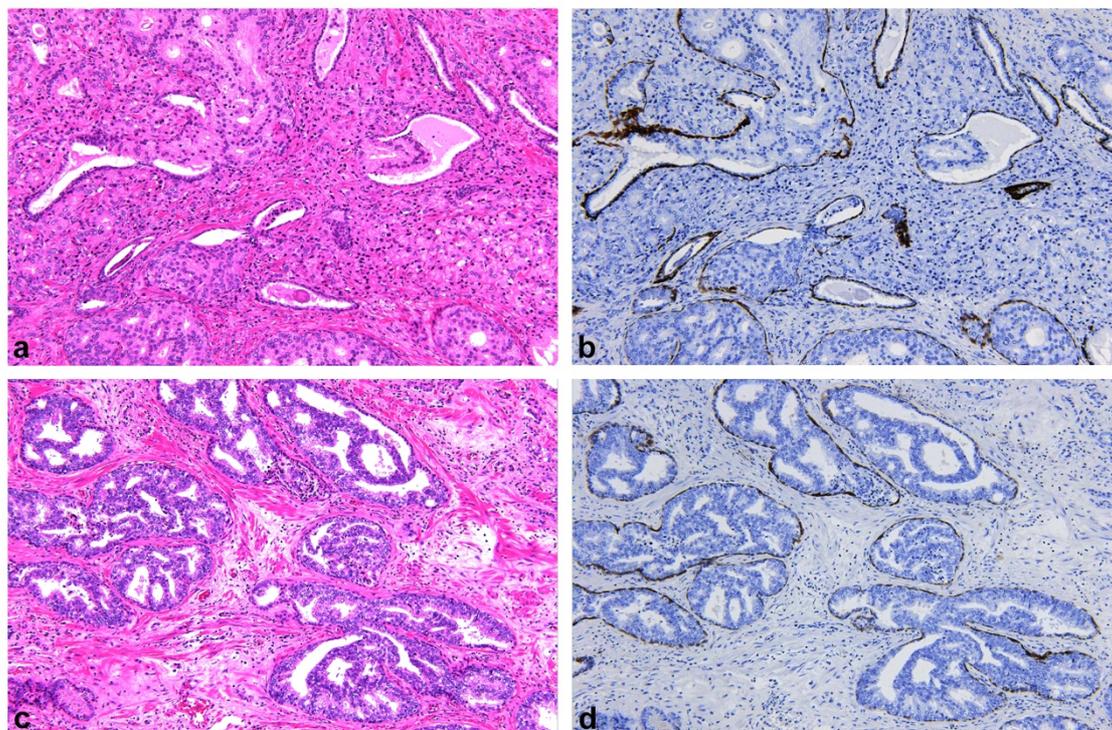
前立腺癌 (PSA, 15.4 ng/mL) の 70 歳台男性。左葉辺縁域 (白矢印) に 24 mm の結節を認め、T2 強調画像で低信号 (a)、拡散低下 (b)、ダイナミック MRI で早期造影増強効果 (c) を認めた。摘出標本では青で囲んだ部分に Gleason score 4 + 5 の癌が認められた (d)。サイトケラチン AE1/AE3 の免疫組織化学染色では、fused gland が優勢であることがわかる (e)。組織成分は、間質 (青)、管腔 (白)、癌細胞 (茶) に区分される (f)。癌細胞、間質、管腔の面積比率はそれぞれ 74%、23%、3%であった。イムノペルオキシダーゼ染色、倍率 100 倍。PSA = prostate-specific antigen (前立腺特異抗原)、AE1/AE3 = サイトケラチン

図 3 MRI で検出困難な癌の MRI 所見、病理組織学的特徴および画像解析



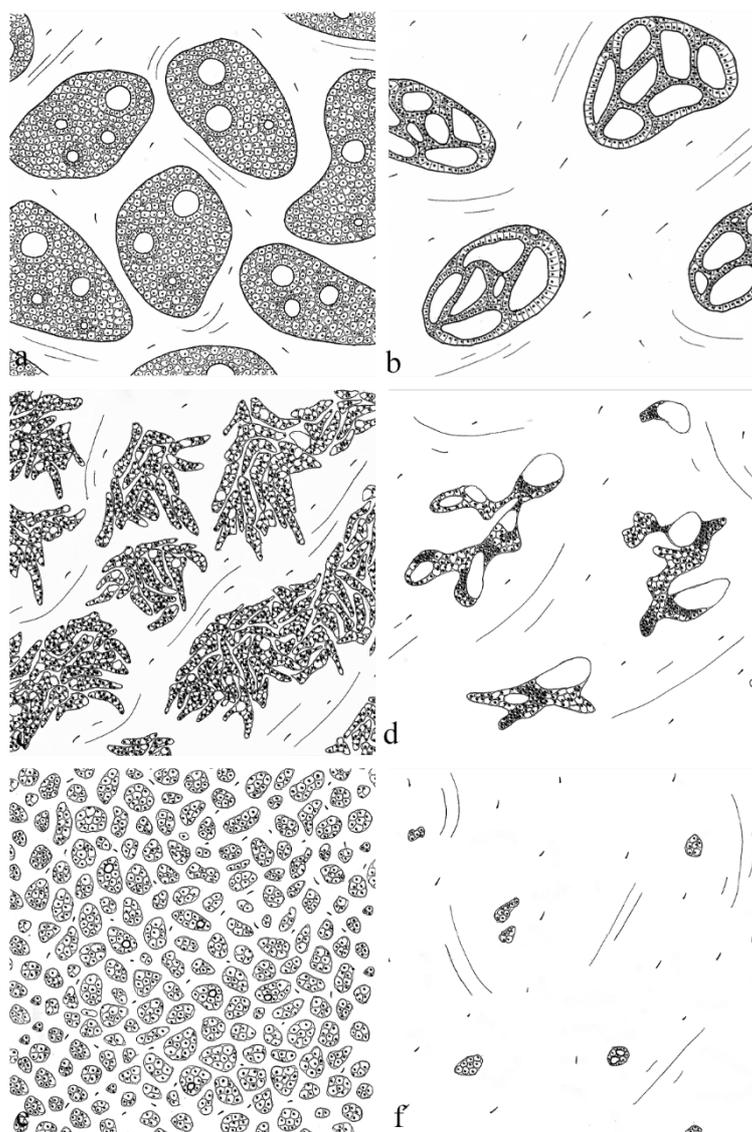
前立腺癌 (PSA, 4.9 ng/mL) の 60 歳台男性。mpMRI では腫瘍は検出されなかった (a-c)。摘出標本では青で囲んだ部分に Gleason score 3 + 4 の癌が認められた (d)。AE1/AE3 の免疫組織化学染色では、cribriform gland が優勢であった (e)。組織成分は、間質 (青)、管腔 (白)、癌細胞 (茶) に区分される (f)。癌細胞、間質、管腔の面積率はそれぞれ 36%、49%、15%であった。免疫ペルオキシダーゼ染色、原倍率 100 倍。PSA = prostate-specific antigen (前立腺特異抗原)、AE1/AE3 = サイトケラチン

図4 癌病変内の IDC-P の占める割合と介在する浸潤がんの密度



間質浸潤のある IDC-P は MRI で検出可能 (a, b)。一方で間質浸潤のない IDC-P は MRI で検出困難 (c, d)。IDC-P = intraductal carcinoma of the prostate (前立腺管内癌)、(a, c) ヘマトキシリン・エオジン染色、(b, d) サイトケラチン 34 β E12 免疫組織化学染色

図5 cribriform, fused および poorly-formed glands の腫瘍シエーマ (A.M.作図)



シエーマはそれぞれ cribriform gland (a, b)、fused gland (c, d)、poorly-formed gland (e, f) を示す。同じサブタイプでも、その形態は多様化している。癌細胞の比率が高く、間質や内腔の比率が低いものは MRI で検出可能であり (a, c, e)、癌細胞の比率が低く、間質や内腔の比率が高いものは MRI で検出困難となる (b, d, f)。