

放射線科学

グリオーマPET

二橋 尚志

寺澤 晃彦

はじめに

脳腫瘍は脳組織から発生する原発性脳腫瘍と転移性脳腫瘍に分けられます。

原発性脳腫瘍の中でもっとも多いのが、神経膠細胞から発生するグリオーマ（神経膠腫）と呼ばれる腫瘍です。グリオーマの種類は多数ありますが、基本的に悪性腫瘍のことが多いです¹。

組織型による悪性度はWHOの基準でGrade 1-4に分類され、外科治療および化学・放射線療法を併用した集学的治療が実施されています²。

Grade1は良性といえますが、Grade2以上は悪性で、特に、Grade3,4は進行がはやい、high grade glioma (HGG)とよばれます。一方、Grade1,2のタイプをlow grade glioma (LGG)とよびます。ただし、Grade1と2は大きく異なります。Grade1の腫瘍は進行することがありませんが、Grade2はゆっくり大きくなり、Grade3や4にかわる可能性があります。

Grade4の多形膠芽腫の生存中央値は約1年であり、治療法が進化している現在でも予後不良な腫瘍であり、新たな治療戦略の開発が急務であると考えます。

グリオーマの画像診断

グリオーマの画像診断を実施する臨床状況は、大きく、治療前と治療後に分けられます。治療前の画像診断の目的は、まず、グリオーマが疑わしいのかどうか。すなわち、脳梗塞などの他の疾患の可能性はないのか。臨床経過や症状の経過が重要で、こうした臨床所見と画像所見とを合わせ、予測します。

グリオーマが疑わしい場合には、悪性度の予測をします。悪性度が高いことが予測される場合は、摘出および術後の補助療法や、放射線治療が必須となります。

また、摘出を目指す場合、もしくは放射線治療を実施する場合には、腫瘍の局在を正確に診断する必要があります（実際は、び慢性に腫瘍が浸潤している事が多いので、腫瘍の本体はどこにあるのか、また、どこまで腫瘍が広がって

いる可能性があるのかなど)。さらに、腫瘍が重要な脳機能局在部位と近接している場合には、言語野などの脳機能マッピング、重要な神経線維の同定を行う場合があります。

一方、治療後の画像診断の目的は、再発診断のために実施します。最近では、化学療法や放射線治療後の変化が、再発と紛らわしいことがあり、こうした状況に画像診断が投入されます。

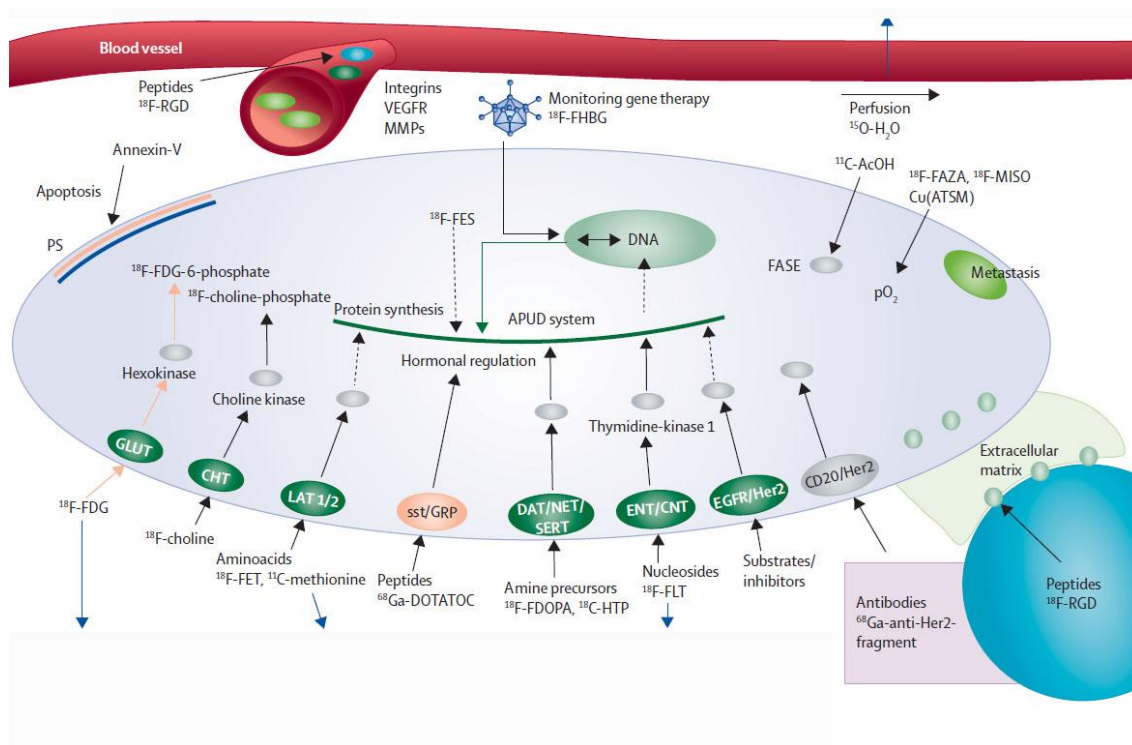
画像診断の中心は、造影剤を使用したMRIが用いられます。しかし、従来の方法だけでは、実際に診断が難しい臨床状況も多々あり、そういった臨床状況においてMRIの最新の技術や、他の画像診断装置としてpositron emission tomography (PET:陽電子放射断層撮影)を使用することがあります。今回は、藤田保健衛生大学救急総合内科の寺澤晃彦准教授と共同で実施した研究をもとに、PET検査に関して現在の状況を概説したいと思います。

グリオーマPET

PET検査では、腫瘍細胞に含まれる受容体やトランスポーターなどに特異的に結合する化合物を用います。こうした化合物を ^{11}C または ^{18}F などのポジトロン核種で標識し静脈注射します。そうすることにより生体内の病変部位における糖代謝やアミノ酸代謝などの情報を非侵襲的に得ることができます。従来のMRIでは得られない異なる側面から情報がえられることがあり、診断に重要な役割を果たすことがあります³。

現在までにさまざまな核種(トレーサー)が試されており(図1)、腫瘍の糖代謝を評価するfluorodeoxyglucose (FDG)、脳腫瘍で従来よりよく使用されるアミノ酸代謝を反映するmethionine (MET)、fluoroethyltyrosine (FET)、fluorodopa (DOPA)、さらに、ヌクレオシド誘導体代謝を反映するfluorothymidine (FLT)などが使用されています。その他にも多数のトレーサーが試されています⁴。

図1



Dhermain et al., Lancet neurology 2010 より改編

グリオーマPET evidence mapping

1980年代より行われているPET検査に関して、システマティックレビューの手法を用い、過去の報告を集約し、現在までに実施された検査状況、またその精度、問題点、さらには、MRIに追加される情報に関して概説します⁵。

データベース(PubMed and Scopus)に掲載されたグリオーマを扱った論文で、かつ、10例以上の症例データを報告し、PET検査を実施している研究をすべて抽出し、それぞれが、こういった目的でPET検査を使用しているのか、どのトレーサーを選択しているのかを調査しました。データベースは、初期から2011年6月30日までを検索しました。また、各論文を表1に示すような階層に分類し^{6,7}、今回の検討では、phase2以降の論文のみを対象とすることにしました。こうして、全部で129本の論文を評価しました。

表1

Phases of diagnostic evidence

Technical feasibility (phase 1)

Diagnostic accuracy and prognostic ability
(phase 2)

Impact on diagnosis (phase 3)

Impact on treatment decisions (phase 4)

Impact on patient outcomes (phase 5)

Impact on societal level (phase 6)

Nihashi et al., AJR 2013 より改編

PET検査が実施された臨床状況は、表2に示すように8項目に分類されました。

表2

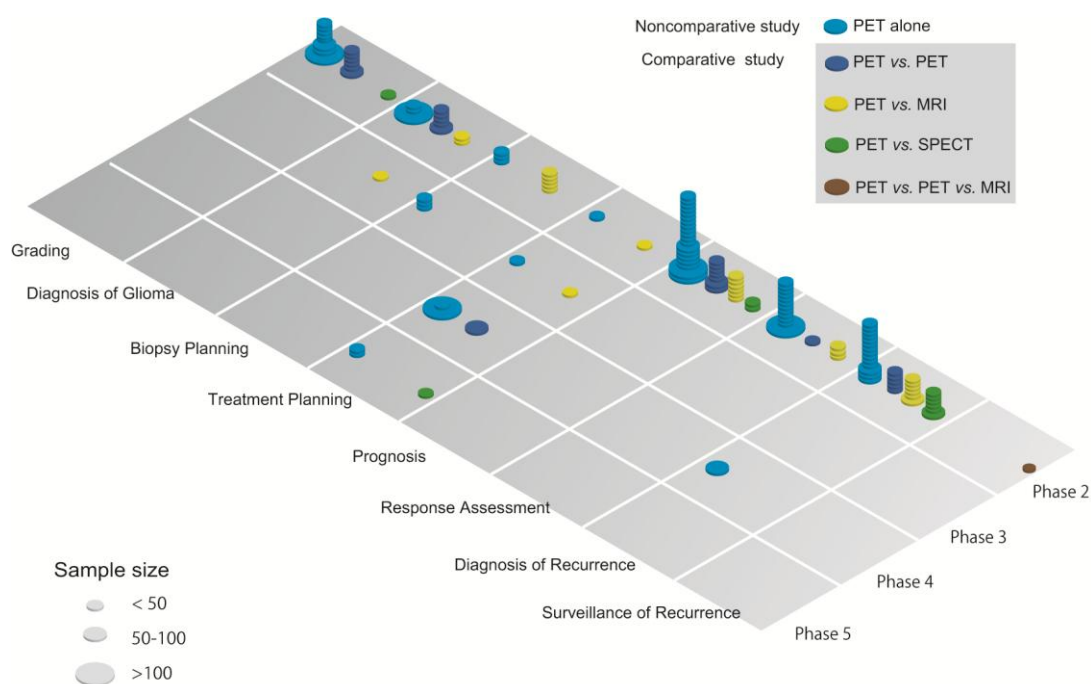
Objectives of PET assessment

1. Histopathologic grading
 2. Primary diagnosis of glioma
 3. PET guidance for biopsy planning
 4. Treatment planning for surgery and radiation therapy planning
 5. Impact of PET-based evaluation on patient prognosis
 6. Response assessment
 7. Diagnosis of recurrence
 8. Surveillance of recurrence
-

Nihashi et al., AJR 2013 より改編

以上より evidence mapping を実施すると図2に示すような状況となります。

図 2



Nihashi et al., AJR 2013

図 2 をみると、ほとんどの研究が、phase2 に集中しており、診断や治療に与えるインパクトを評価している研究 (phase3 以降) は少ないことが分かります。

研究の目的は grading/diagnosis/prognosis/response assessment/recurrence を評価した evidence が蓄積されている事がわかります。

また、PET 単独の研究が多く、実際には、MRI は必ず評価していると思われませんが、PET と MRI を合わせて評価している研究は少数でした。

尚、今回用いた Fryback の hierarchy では腫瘍の境界を評価するような治療のための planning を扱った論文の評価が難しく過小評価している可能性があります。

グリオーマPET Recurrence

evidence mapping で比較的研究がたくさん存在した recurrence に関してメタ分析を実施しました⁸。診断精度を評価可能な研究が26研究存在し、そのうちで、FDGを扱った研究が16、METを扱った研究が7存在し、他のトレーサーは少数でした。

FDGとMETに関して、recurrence の診断精度を統合したところ、表3に示すような結果でした。

表3

	Summary sensitivity	Summary specificity
FDG for any grade glioma	0.77 (95% CI, 0.66-0.85)	0.78 (95% CI, 0.54-0.91)
FDG for high grade glioma	0.79 (95% CI, 0.67-0.88)	0.70 (95% CI, 0.50-0.84)
MET for high grade glioma	0.70 (95% CI, 0.50-0.84)	0.93 (95% CI, 0.44-1.0)

CI: Confidence interval
Nishashi et al., AJNR 2013

この結果をみると、FDGとMETは再発を診断する状況においてまずまずの診断精度を持っているといえます。他のトレーサーに関しては、研究が少なく解析ができませんでした。

グリオーマPET Grading

evidence mapping で比較的研究がたくさん存在した grading に関してメタ分析を実施しました⁹。良悪性を評価し、メタ分析可能な研究が55研究存在し、そのうちで、FDGを扱った研究が33、METを扱った研究が20、PETを扱った研究が7、FLTを扱った研究が6研究存在しました。

代表的なFDGとMETに関して、良悪性診断精度を統合したところ、表4に示すような結果でした。

表 4

	Summary sensitivity	Summary specificity
FDG (Qualitative assessment)	0.80 (95% CI, 0.65-0.89)	0.89 (95% CI, 0.81-0.94)
FDG (Quantitative assessment*)	0.79 (95% CI, 0.68-0.87)	0.92 (95% CI, 0.82-0.96)
MET (Qualitative assessment)	0.99 (95% CI, 0.90-1.0)	0.31 (95% CI, 0.19-0.48)
MET (Quantitative assessment*)	0.86 (95% CI, 0.75-0.93)	0.75 (95% CI, 0.67-0.81)

*T/N ratio=tumor and normal tissue ratio used.
CI: Confidence interval

Nihashi et al.,
J Neuroimaging 2013

この結果をみると、定量評価に関しては、FDGとMETはほぼ同等ですが、METの定性評価の特異度が低い結果となっています。これは、gradeの低い腫瘍でも高集積になることがかなりの症例がみられることを反映していると考えます。

また、METの場合、HGGで集積が低いことはないようです。

まとめ

グリオーマを評価するPET研究に関して、evidence mappingを実施し、再発診断、良悪性診断に関してメタ分析を実施した結果を報告しました。

evidence mappingは、現状を評価するのに有用な手法と考えられます。ある疾患を評価するために、現状で、”○○は十分evidenceがあるが、△△はまだ不十分である”などと現状を評価することで、今後、どのような研究を行っていったらいいのを示す一つの方法となると考えています。

グリオーマ診断の今後の課題

HGGに対しては、できるだけ腫瘍を摘出した後に、放射線療法、テモダールを用いた化学療法が必須ですが、こうした治療を受けられた患者さんのおよ

そ20-30%程度に pseudoprogression が起こるといわれています。

これは、治療による反応なのですが、放射線治療後比較的早い時期に生じ、あたかも、腫瘍が進行しているように見えます。

pseudoprogression なのか腫瘍の進行なのか、また、その両方なのか、いずれも可能性がある状況で、評価が難しい状況です。

こうした状況を正確に診断する方法が必要で、従来の診断方法を組み合わせれば可能なのか、新しいテクノロジーが必要なのかきちんと評価しなければいけない臨床状況があり、直近の課題と言えます。

参考文献

- 1 Ostrom QT, Gittleman H, Liao P et al (2014) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. Neuro Oncol 16 Suppl 4:iv1-63
- 2 NCCN (2011) Central Nervous System Cancers Version 1. 2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM)
- 3 la Fougere C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC (2011) Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. Neuro Oncol 13:806-819
- 4 Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ (2010) Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. Lancet Neurol 9:906-920
- 5 Nihashi T, Dahabreh IJ, Terasawa T (2013) PET in the clinical management of glioma: evidence map. AJR Am J Roentgenol 200:W654-660
- 6 Fryback DG, Thornbury JR (1991) The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 11:88-94
- 7 Lijmer JG, Leeflang M, Bossuyt PM (2009) Proposals for a phased evaluation of medical tests. Med Decis Making 29:E13-21
- 8 Nihashi T, Dahabreh IJ, Terasawa T (2013) Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: a meta-analysis. AJNR Am J Neuroradiol 34:944-950, s941-911
- 9 Nihashi T, Dahabreh I, Terasawa T (2013) Positron Emission Tomography(PET) to Differentiate High-Grade from Low-Grade Glioma: A Meta-Analysis of Test Performance. J Neuroimaging 23:280

(名古屋大学医学部放射線科講師)
(藤田保健衛生大学救急総合内科准教授)