

Ⅲ 先進的乳がん画像診断技術の臨床応用と可能性

2. PET/MRIの臨床的有用性と将来展望

佐々木道郎^{*1}/戸崎 光宏^{*2}/村上和香奈^{*3}/井村 千明^{*4}
丸山 克也^{*4}/馬ノ段 彩^{*1}/大迫 俊一^{*5}/相良 吉昭^{*2}

^{*1} さがらパース通りクリニック放射線診断科 ^{*2} 相良病院附属プレストセンター放射線科 ^{*3} 防衛医科大学校放射線医学講座
^{*4} シーメンスヘルスケア(株) ダイアグノスティックイメージング事業本部 ^{*5} 相良病院放射線技術部

「Biograph mMR」(シーメンス社製)は、MRIとPETの一体型装置である。同一ガントリにMRI検出器とPET検出器を有し、1回の撮像でMRIとPETデータ収集を同時に行うことができる。また、MRIとPETは収集時間が近いことより正確な位置・時間情報を取得可能で、体動補正技術による高精度な位置合わせによる体動の影響の最小化というメリットがある。現在、世界で100台程度が稼働しており、この数は一体型PET/MRIの約70%のシェアに相当する。

乳がん領域では、乳房MRIでの形態評

価、PETでの乳がんのバイオロジー評価、そして、全身の遠隔転移が同時に行えるという点で、非常に有用な検査方法である。

女性医療を専門とする社会医療法人博愛会相良病院は、2015年5月にシーメンス社と次世代の女性医療実現に向けたパートナーシップ協定を締結後、さまざまなハイエンド医療機器を導入している。PET/MRIは、系列のさがらパース通りクリニックに2016年9月に導入し、同年10月末から本稼働した。

本稿では、PET/MRIの臨床的有用性と将来展望について述べたいと思う。

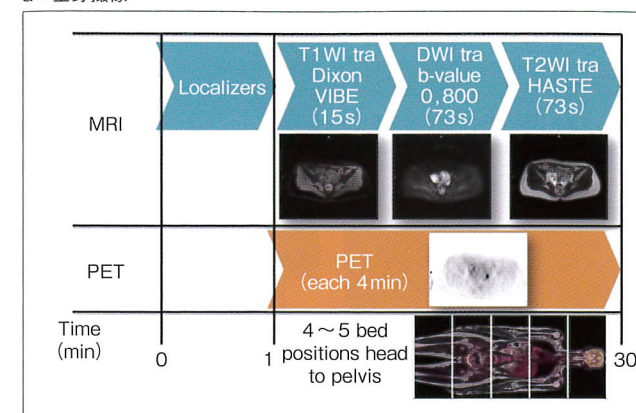
PET/MRIの特徴

PET/MRIがPET/CTと比較して有利な点は、上記のほかに放射線被ばくがない、体軸方向の有効視野が25.8cmとPET/CTの16.4cmと比較して広い、これからの発展性への期待などである。逆に、多くの情報が得られる反面、撮像時間が長い、PET/CTと比較して減弱補正の整合性の問題などの欠点もある(表1)。PET/MRIでは、セグメンテーション法を用いて減弱補正をしているが、皮質骨が軟部組織に分類されるためPET/CTとPET/MRIのSUV値はPET/MRIの方が低い値となるとの報告^{1)~4)}や、体脂肪が少ない場合は軟部組織と脂肪組織を反対に認識してしまう場合もある。現在は、空気・肺・軟部組織・脂肪の4つのセグメントにモデルの骨を加えた5セグメントによる μ -mapの作成が可能となっており、減弱補正の問題は改善しつつある⁵⁾。

表1 PET/CTとPET/MRIの比較

	検出器 サイズ	断面方向 分解能 @ 1 cm	体軸方向 有効視野	ピーク NECR	感 度	開口径	被ばく	減弱補正 整合性	減弱補正 金属アーティ ファクト	同時 撮影	成熟度	発展性
MR-PET mMR	◎ 4mm× 4mm× 20mm	○ 4. 7 mm	◎ 25.8cm	◎ 155kcps @22kBq/cc	◎ 12 cps/kBq	磁場強度 3T	○ 60cm	◎ なし	△ DIXON など	△	可能	△ ◎
PET・CT mCT	◎ 4mm× 4mm× 20mm	○ 4. 4 mm	○ 16.4 cm	◎ 170kcps @42kBq/cc	○ 8.5 cps/kBq	スライス数 40・64・128	◎ 78cm	△ 低被ばく	◎ 吸収値 画像	×	不可	◎ ○

a: 全身撮像



b: 乳房撮像

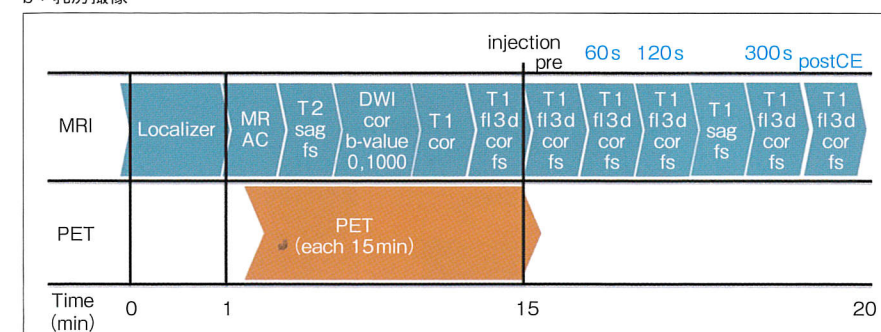


図1 乳がんの術前検査

適 応

PET/MRIの保険適用疾患は、脳、頭頸部、縦隔、胸膜、乳腺、直腸、泌尿器、卵巣、子宮、骨盤部領域、造血器、悪性黒色腫などの悪性腫瘍である。ただし、肺、肝胆膵、胃からS状結腸までの悪性腫瘍には適用はない。

当院では、がん検診や乳がんの術前検査および術後転移再発検索を中心に、甲状腺の術前検査および術後転移再発検索、婦人科疾患の術後転移再発検索、前立腺の術前検査および術後転移再発検索などの診療を行っている。2016年10月31日～2018年3月31日の全検査数は1478件(MRIのみ含む)で、そのうち検診の件数は342件、乳がんの術前検査は771件、乳がん術後転移再発検索目的の検査が238件である。PET/MRIの検査件数や乳がん症例の蓄積としては、世界一のスピードである。

撮像方法 および読影方法

がん検診、乳がんの術前検査や術後フォローアップでは、まず、全身像(whole body imaging)を仰臥位で撮像している。MRIの撮像は、T1強調画像(Dixon VIBE)、T2強調画像(HASTE)、拡散強調画像(b=0, b=800)の横断画像をベースとし、T1強調画像、T2強調画像では、腹部、胸部は呼吸をモニタリングしながら息止めて撮像している。頭頂部から大腿部を4、5ベッドに分けて撮像しており、撮像時間は25～30分を要する。PET収集は、1ベッド3～4分で行っている。乳がんの術前検査では続けて腹臥位に変え、乳房専用コイルにて約30分で乳房撮像(breast imaging)を行う。dynamic contrast-enhanced MRI(以下、DCE-MRI)は冠状断をベースとし、PET収集は15分で行っている(図1)。

PET/MRIの画像は、一度の検査で約4GBと、かなり多くのデータ量とな

る。撮像された画像は、シーメンス社の読影支援システム“syngo.via”を用いて診断している。syngo.viaは、読影ワークフローの改善を目的とするAdvanced Visualization Systemで、自動的に読影準備を行うため患者名を選択するだけで最適な環境で読影開始可能で、全身像は“MR Oncology”(molecular imaging参照用アプリケーション)、乳房像は“MR BreVis”(乳房MRI読影診断用アプリケーション)でそれぞれ読影を行っている。また、さがらウイメンズヘルスケアグループの東京の拠点であるSWHG東京とオンラインネットワークが構築されており、専門医に一部を遠隔読影していただいている。

臨床的有用性

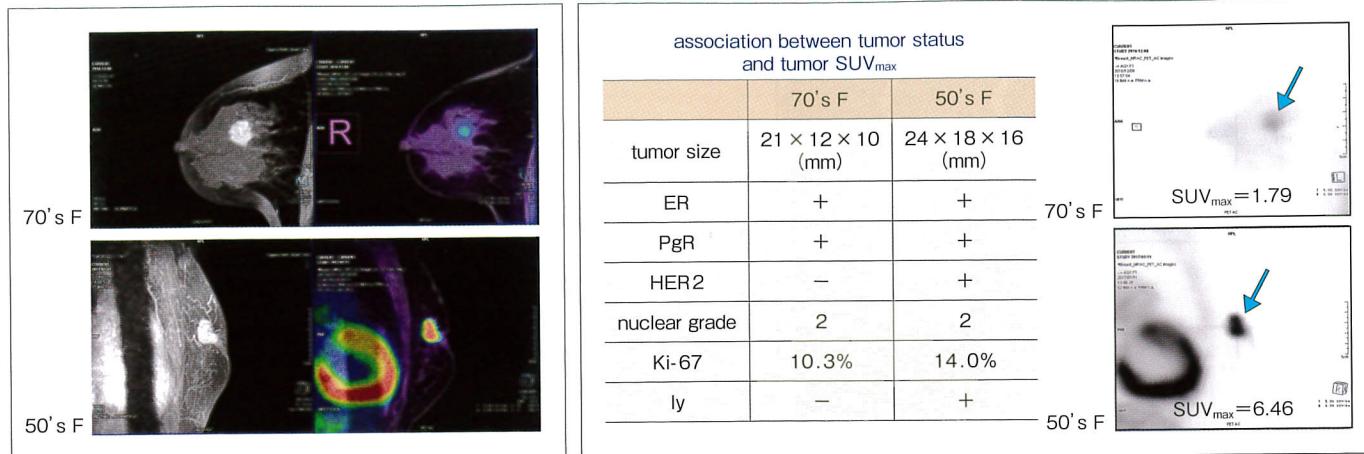
乳房MRIは、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインでは、乳房内病変の治療方針決定、乳がんの広がり診断、マンモグラフィや超音波検査で検出できない多発乳がんの検出において、推奨グレードB(科学的根拠があり、行うように勧められる)とされている⁶⁾。また、PETを使用した画像診断については、病期Ⅲ以上、化学療法効果判定、有所見の患者の乳がん術後の局所再発および転移の検出において、推奨グレードBとなっている⁶⁾。

PET/MRIでは、PETとMRIの組み合わせにより乳がんの術前検査として、局所(乳房)の広がり診断および全身の広がり診断(転移検索)を一度にでき、また、転移を疑う集積部位について、MRIでも詳細を確認できるという利点がある。以下に実際の症例を提示する。

症例提示

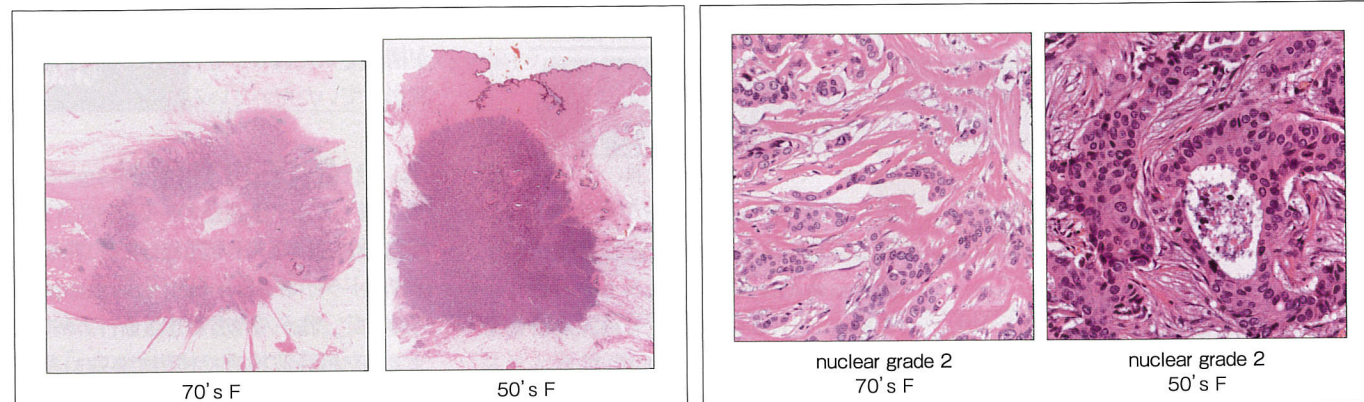
1. 症例1

図2は、70歳代、女性(硬癌、組織学的腫瘍の広がり21mm、浸潤径21mm、ER:陽性、PgR:陽性)および50歳代、女性(硬癌、組織学的腫瘍の広がり24mm、浸潤径24mm、ER:陽性、PgR:陽性)の乳がんの症例である。上記のように組織型、腫瘍径、ホルモン受



a: 造影MRIおよびPETとの融合画像

b: 病理組織学的特徴



c: 病理弱拡像

d: 病理強拡像

図2 症例1: 70歳代, 女性, および50歳代, 女性の乳がん症例のPETと病理との対比

容体発現状態が同様ではあるが, PET/MRIにてSUV_{max}はそれぞれ1.79と6.46と, 明らかに異なる値を示していた。50歳代の症例では, 細胞密度がより高く, HER2受容体が陽性であることがFDGの集積の違いに関連している可能性がある。

このようにPET/MRIは, DCE-MRIによる質的診断や広がり診断に加え, PETの同時撮像により腫瘍の増殖能を反映するFDGの集積度合いも知ることが可能で, 予後との関連からそれらの情報を得ることは非常に重要である。

2. 症例2

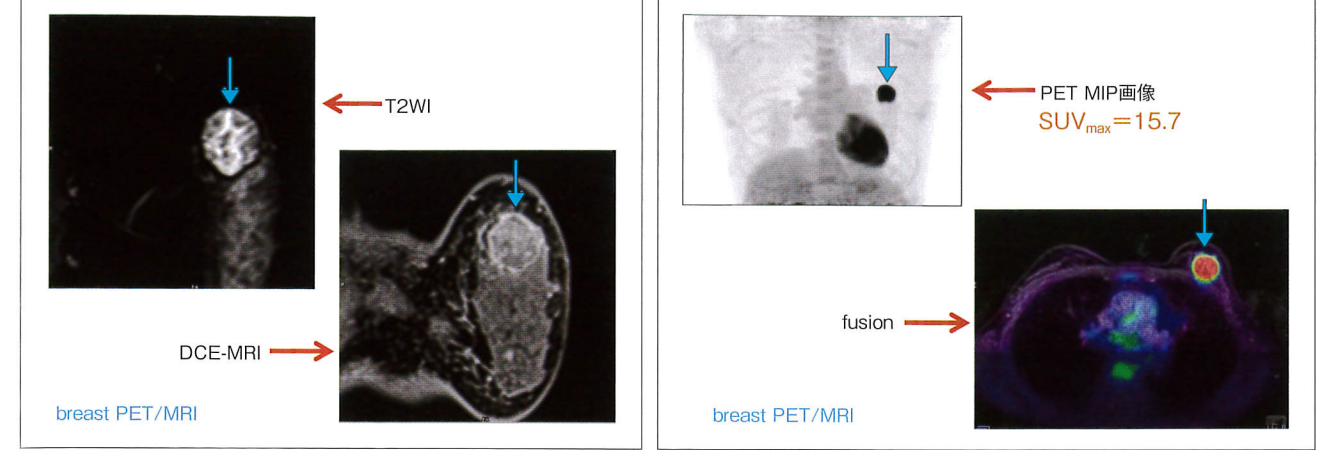
図3は, 40歳代, 女性。乳がんの術前検査としてPET/MRIが施行された。MRIでは, 脂肪抑制T2強調画像で液体成分を疑う高信号を含む比較的境界明瞭な腫瘍で, DCE-MRIにて早期から増強される病変で, 後期相では辺縁にリング状増強効果が見られた。PETでは非

常に高度なFDGの集積 (SUV_{max} = 15.7) が見られた。手術にてencapsulated papillary carcinoma (以下, EPC) と診断された。

EPCは, 乳がん全体の0.5~2%程度とまれな疾患であり, 嚢胞内あるいは拡張した乳管内に乳頭状に発育する腫瘍である。一般に, 非浸潤癌の一つに扱われる予後良好な疾患であるが, 筋上皮細胞を欠き, まれに転移が見られたとの報告もある。一般的に, 乳がんでは増殖能や悪性度が高いほどFDGの集積は高い傾向にあるが, 予後の良い非浸潤癌の一つでありながら非常に高い集積を来しているため大変興味深い疾患であり, PET/MRIによるMRIとPETの特徴的な所見から本疾患を疑うことが可能である。本疾患については, われわれの論文でPET/MRIの所見を初めて紹介した⁷⁾。

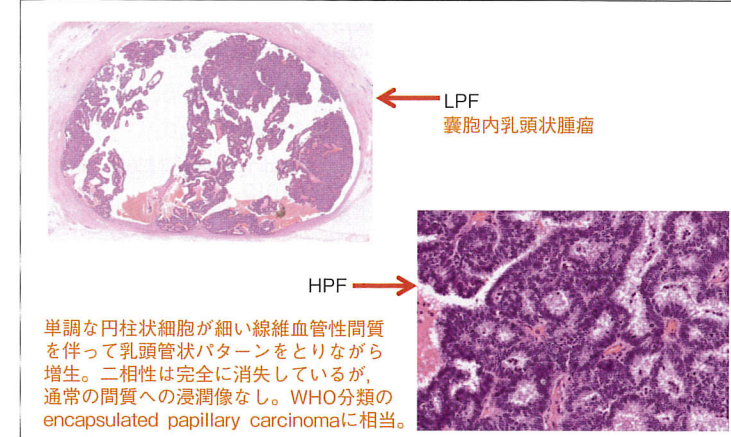
将来展望

われわれは術前検査として, PET/MRIを施行した94症例100病変において, 同時撮像により得られたSUV値やADC値と予後に関連する病理学的因子との関係について検討し発表した。その中で, SUV_{max}は単変量解析にて腫瘍径, HER2受容体, 核グレード, Ki-67との関連性があることを示した。一方, ADC値は核グレードのみの相関であった。ADC-breastとSUV-breastとの逆相関はなく, 両者は別のバイオロジーを反映している可能性がある⁷⁾。だからこそ両方のデータを組み合わせることで, 乳がんのバイオロジー評価の新しい指標となりうる。そのため, 一度に2つのデータを同時に得られるPET/MRIは非常に有用な検査と考える。そう考えて, 現在症例数を増やして検証を重ねており, 近く発表および投稿予定である。また,



a: 左乳がんT2強調画像および造影MRI

b: 左乳がんPET MIP画像および融合画像



c: 病理所見

図3 症例2: 40歳代, 女性, encapsulated papillary carcinoma

われわれの研究で使用したwhole body DWIの精度には限界があることを報告した⁷⁾。whole body DWIにおける撮像方法の精度向上のため, スライスごとのシミングが可能な新しい技術を用いた拡散強調画像をシーメンス社と共同研究で, 乳がん検出感度の改善が期待される。乳がん診療における新しい技術を使用したwhole body DWIについては現在投稿中である。

さらに, 全身検索と局所の精査が同時に可能なPET/MRIは, 遺伝性乳がんのみならず, さまざまな遺伝性疾患のサーベイランスなどへの利用などにも応用可能で今後の発展が期待される。また, 放射線画像の情報を解析し, 病理診断や分子・遺伝子情報, 予後予測などと結びつけるradiomicsにゲノム情報を加えたradiogenomicsも急速に発展すると予想される。シーメンス社とのパートナーシップの要約の中の女性医療に最適な画像診断, 治療ならびに検体検査に関

する先進的な医療機器の提供に基づいて, 今後は人工知能および画像診断や診療に必要なワークステーションの共同研究など, 来るべきradiomics/radiogenomics時代に対処すべく研究を行う予定である。

近年, 最先端の技術を用い, 細胞を遺伝子レベルで分析し, 適切な薬のみを投与し治療を行うことを意味する個別化医療が注目されている。それに関連して, 厚生労働省は2019年度初めに「がんゲノム医療」を保険診療で提供する意向を示しており, 全国に展開できる態勢作りを模索中である。相良病院でも, 特定領域がん診療拠点病院として, 早期から「がんゲノム医療」を鹿児島県で提供するために準備を進めていたが, このたび正式に2018年7月より「がんゲノム医療外来」を開設の運びとなった。

一方, 術前化学療法の効果判定において画像診断は視触診に比較して有用な画像診断, 治療ならびに検体検査に関

るが, PET検査は乳がんの治療効果判定には現在のところ保険適用になっていない。PET/CTで検討した効果判定におけるいくつかの論文が発表されており, トリプルネガティブ乳癌の検討でベースラインと化学療法2-サイクル後のFDGの集積の変化率 (Δ SUV_{max}) で病理学的完全奏効と再発を予測できる⁸⁾, Δ SUV_{max}のカットオフ値42%で無再発生存期間に有意差がある⁹⁾などの報告がある。術前化学療法に対する効果判定の評価に使用される従来のイメージングであるマンモグラフィや超音波検査は, サイズまたは形態学的特徴の変化に依存しており, 評価の有用性は限定的である。一方, 機能イメージング技術は, がん細胞の血管, 代謝, 生化学, 分子変化の評価, 特定の生物学的腫瘍マーカーを検出し, 治療標的を評価することで術前化学療法に対する早期の反応を予測可能で, 個別化治療を導く独特の能力を有するとされている¹⁰⁾。

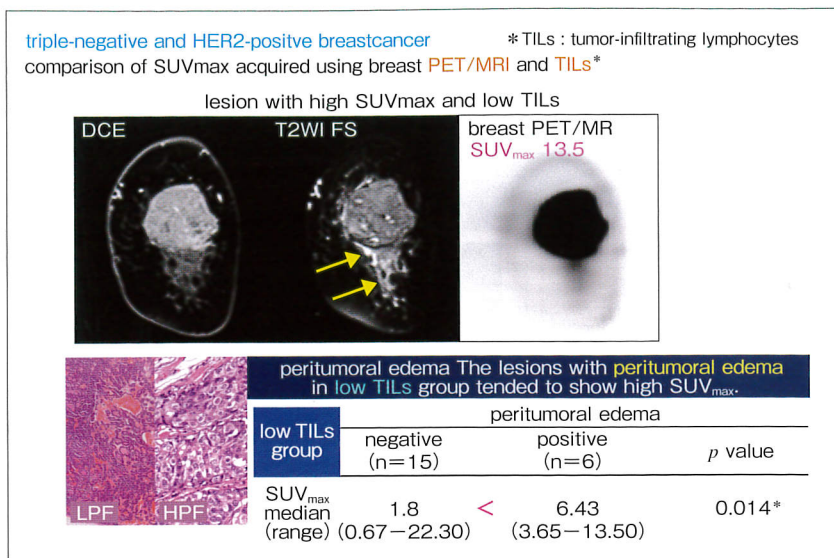


図4 トリプルネガティブ乳癌およびHER2陽性乳癌におけるTILs, SUV値, peritumoral edemaとの関係

われわれは、トリプルネガティブ乳癌とHER2陽性乳癌において、SUV値と治療効果と関連のある腫瘍のリンパ球浸潤 (tumor-infiltrating lymphocytes : TILs) との関係、さらには再発の独立した因子とされる peritumoral edema¹¹⁾ との関係について検討したところ、peritumoral edemaを伴うTILsの低い症例では有意にSUV_{max}が高い傾向にあった (図4)。

このように、治療戦略や治療効果予測に関連する多くの情報を1回の検査で得られるPET/MRIの有用性が期待される。Wangらは、PET/MRIを用いて治療前と化学療法1, 2サイクル後の2回の画像的評価で治療効果予測ができるかを検討しており、PET/MRIのハイブリッドパラメータは早期の治療効果を予測可能としている¹²⁾。当院でも治療効果判定のデータを収集しており、今後検証していく予定である。

◎

これからの乳がん画像診断として重要になってくるのは、リスクを考慮したモデル選別、サブタイプを意識した診

断、治療方針決定につながる読影である。そのために、人工知能 (AI) 技術の進歩によるCADの利用、ゲノム医療時代におけるPET/MRIの有効活用、将来的にはradiomics/radiogenomicsによる鑑別診断、遺伝子発現、予後予測の確率の算出などが可能になることで、個別化医療への貢献が期待される。

●参考文献

- 1) Drzezga, A., et al. : First clinical experience with integrated whole-body PET/MR and PET/CT imaging ; Comparison to PET/CT to patients with oncologic diagnosis. *J. Nucl. Med.*, **53**, 845 ~ 855, 2012.
- 2) Bezrukov, I., et al. : MR-Based PET attenuation correction for PET/MR imaging. *Semin. Nucl. Med.*, **43**, 45 ~ 49, 2013.
- 3) Marshall, H.R., et al. : Description and assessment of a registration-based approach to include bones for attenuation correction of whole-body PET/MRI. *Med. Phys.*, **40**, 082509, 2013.
- 4) 渡辺直史 : PET/MRを臨床で有効に使うには？文献レビューによる有用性の検討と将来展望. *映像情報 Medical*, **45**, 81 ~ 90, 2013.
- 5) Dadiel, H. Paulus, et al. : Whole-Body PET/MR Imaging ; Quantitative Evaluation of a Novel Model-Based MR Attenuation Correc-

tion Method Including Bone. *J. Nucl. Med.*, **56**, 1061 ~ 1066, 2015.

- 6) 日本乳癌学会 : 2015年版 乳癌診療ガイドライン.
<https://jbcg.gr.jp/guideline/>
- 7) Sasaki, M., Tozaki, M., Kubota, K., et al. : Simultaneous whole-body and breast ¹⁸F-FDG PET/MRI examinations in patients with breast cancer ; A comparison of apparent diffusion coefficients and maximum standardized uptake values. *Jpn. J. Radiol.*, **36**・2, 122 ~ 133, 2018.
- 8) Groheux, D., et al. : Triple-Negative Breast Cancer ; Early Assessment with ¹⁸F-FDG PET/CT During Neoadjuvant Chemotherapy Identifies Patients Who Are Unlikely to Achieve a Pathologic Complete Response and Are at a High Risk of Early Relapse. *J. Nucl. Med.*, **53**, 249 ~ 254, 2012.
- 9) Groheux, D., et al. : Early assessment with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer. *Eur. J. Cancer*, **50**, 1864 ~ 1871, 2014.
- 10) Rauch, G.M., et al. : Multimodality Imaging for Evaluating Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Am. J. Roentgenol.*, **208**, 290 ~ 299, 2017.
- 11) Cheon, H., et al. : Invasive Breast Cancer ; Prognostic Value of Peritumoral Edema Identified at Preoperative MR Imaging. *Radiology*, **287**・1, 68 ~ 75, 2018.
- 12) Wang, J., Shih, T.T., Yen, R.F. : Multiparametric Evaluation of Treatment Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Using Integrated PET/MR. *Clin. Nucl. Med.*, **42**・7, 506 ~ 513, 2017.