神経膠腫の質的診断の進歩

—画像と遺伝子—

木下 学¹⁾, 金村 米博²⁾, 成田 善孝³⁾, 貴島 晴彦⁴⁾

1) 旭川医科大学脳神経外科学講座, 2) 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター先進医療開発部, 3) 国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科, 4) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学

Advances in the Qualitative Diagnosis of Glioma: Correlation between Radiological Images and Genetic Alterations

Manabu Kinoshita, M.D., Ph.D.¹⁾, Yonehiro Kanemura, M.D., Ph.D.²⁾, Yoshitaka Narita, M.D., Ph.D.³⁾, and Haruhiko Kishima, M.D., Ph.D.⁴⁾

1) Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, 2) Department of Biomedical Research and Innovation, Institute for Clinical Research, National Hospital Organization Osaka National Hospital, 3) Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, National Cancer Center Hospital, 4) Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Radiological imaging plays a pivotal role in glioma patient care. It provides qualitative information about the tumor, such as the presumed pathological diagnosis and molecular status. In addition, it can provide anatomical information necessary for surgery and is helpful for monitoring treatment response. In this review, we discuss the following topics:

1. The progress in radiomics in the field of glioma.
2. Detailed analysis of the T2-FLAIR mismatch sign.
3. The potential of quantitative magnetic resonance (MR) imaging in the realm of qualitative glioma imaging.

Radiomics “focuses on improvements in image analysis, using an automated high-throughput extraction of large amounts (200+) of quantitative features of medical images”. Despite extensive research, its diagnostic accuracy for detecting *IDH* mutations is limited to approximately 85% sensitivity and specificity. The diagnosis of 1p/19q co-deletion is 10% less accurate than that of the *IDH* mutation. The accuracy for diagnosing *MGMT* promoter methylation is still uncertain.

Furthermore, the generalization of diagnostic algorithms derived from machine learning is another critical issue. While many researchers in the community have pushed radiomic research to the limit, a conventional qualitative imaging feature, namely, “the T2-FLAIR mismatch sign,” was discovered. This imaging feature is able to identify *IDH*-mutant, 1p/19q non-codeleted astrocytomas with a sensitivity of 20–50% and a specificity of almost 100%. Through radiomic research of gliomas, the authors noticed potential effects of differences in image acquisition parameters between different institutions on the low sensitivity of the T2-FLAIR mismatch sign for detecting *IDH*-mutant and 1p/19q non-codeleted astrocytomas. Indeed, tuning the image acquisition parameters for FLAIR significantly improved the sensitivity of the T2-FLAIR mismatch sign. Finally, the future of MR-based glioma imaging relies on quantitative MR acquisition. This technique directly measures the tissue’s T1- and T2-relaxation times, which provides valuable information for cancer tissue characterization. For example, we found that *IDH*-mutant, 1p/19q non-codeleted astrocytomas contain tissues with very long T1- and T2-relaxation times (longer than 3,000 ms in T1-relaxation time). The commercialization of rapid quantitative MR acquisition technology could further boost the capability of radiomics.

(Received July 26, 2021; accepted September 1, 2021)

Key words: radiomics, quantitative MRI, *IDH* mutation

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 31: 4–10, 2022

連絡先: 木下 学, 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学脳神経外科学講座

Address reprint requests to: Manabu Kinoshita, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, 1-1-1, Midorigaoka-higashi 2, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-8510, Japan

はじめに

神経膠腫診療における放射線画像の役割は大きく腫瘍の病理学的・分子遺伝学的診断、手術計画、そして病変の制御具合や再発検出の3つに分かれる。いわゆる lower grade glioma と総称されるようになった WHO グレード 2, 3 神経膠腫は *IDH* 遺伝子変異を伴うものか、そうでないもので大きく予後が異なり、それゆえ手術加療を含めて治療がめざすところと総合的な治療戦略がまったく異なってくる。*IDH* 変異型腫瘍は長期予後が見込まれるため、疾病を制御することを目的とする手術や放射線化学療法と患者の就労を含めた生活の質 (quality of life: QOL) のバランスを熟慮する必要がある一方で、*IDH* 野生型腫瘍は予後がきわめて悪いことが予想され、早急な積極的治療介入を必要とする。*IDH* 遺伝子変異をはじめとする神経膠腫の分子遺伝学的性質の事前診断は神経膠腫患者の治療戦略を立てるうえで有用な情報となるため、臨床現場ではかつてよりこのような技術の開発が期待されていた。たとえば 2000 年台前半に 1p/19q 共欠失の有無という神経膠腫の分子遺伝学的特徴が患者の予後と相関することが知られたが⁴⁾、その当時から MRI で 1p/19q 共欠失の有無を推定しようとする試みが発表されている¹²⁾。放射線画像で神経膠腫の分子診断を行おうとする研究は年々盛んになり、2020 年には年間 400 報ほどの学術論文が発表されている。本稿では直近 10 年でこの分野においてどのような研究成果があったのかを①神経膠腫の radiomics 研究、②T2-FLAIR mismatch sign の発見、そして③定量的 MRI への期待という 3 項目に分けて説明する。

神経膠腫の radiomics 研究

Radiomics は 2012 年に Lambin ら¹⁰⁾が総説論文の中で提唱した学術用語である。彼らは“*Radiomics focuses on improvements of image analysis, using an automated high-throughput extraction of large amounts (200+) of quantitative features of medical images*”と記載しており、画像解析の「自動化」、画像特徴の「網羅的」そして「定量的」解析が radiomics という解析方法の根幹であると明言している。直感的には定量的なデータの集合と思われる放射線画像であるが、その解析や解釈には観察者の定性的な評価が主たる役割を果たすことが多い。そのような再現性や個々の観察者の評価というバイアスを可能な限り回避することが radiomics の大きな目的の 1 つである。Radiomics 研究では複数の医療機関や医療機器から得ら

れた画像を一律に解析するため、画像の均一化という作業が必須となり、このプロセスを経てようやく定性的な医用画像を定量的に解析できるようになる (Fig. 1)¹⁴⁾。定量的解析には腫瘍を中心とする関心領域内の平均値、標準偏差、エントロピーなどのヒストグラム解析や画像パターンの繰り返し出現が測定できるグレーレベルの同時生起行列解析 (gray-level co-occurrence matrix: GLCM) などが含まれる。このような画像解析手法は生データである画像にかなりの人為的操作を加えることを必要とし、このような作業工程が最終的な診断精度に影響を及ぼしている可能性がある。筆者らの研究経験でもさまざまな画像解析アルゴリズムの改良を試みても、神経膠腫の *IDH* 遺伝子変異予測精度はおおよそ 85% を境に頭打ちになる³⁾。最近発表されたメタアナリシス報告によれば、神経膠腫の *IDH* 遺伝子変異の感度は 85%・特異度は 83% であった。1p/19q 共欠失のそれぞれは 70% と 72% であり、放射線画像による事前予測の難易度は上がり、MGMT プロモーター領域のメチル化の有無は報告論文数そのものが大幅に減少している状況であった⁶⁾。また、あるコホートで高い診断精度を誇る診断アルゴリズムが開発できても、別のコホートで検証した場合には開発されたアルゴリズムの予測診断精度が大幅に低下する現象も指摘されており、開発された技術の汎用化をどのようにして実現するのか知恵を試されている²⁾。

定性的画像評価再考 —T2-FLAIR mismatch sign の発見—

神経膠腫画像に対する radiomics が熱心に追求されている裏で、定性的な画像評価を再考する研究が発表された¹⁴⁾。これは、米国のがん画像公開データベースである The Cancer Imaging Archive (TCIA) の低悪性度神経膠腫データセットをすべて読影し直し、*IDH* 遺伝子変異と相関する画像特徴の同定を試みたものであった。その研究の中で、T2-FLAIR mismatch sign が感度は低いものの *IDH* 変異型星細胞腫のきわめて特異的な画像所見であることが見出された。T2-FLAIR mismatch sign は T2 強調画像では腫瘍全体が高輝度に描出される一方で FLAIR 画像では腫瘍本体が逆に低輝度に描出され、腫瘍周囲にだけ高輝度信号所見が残存する現象を指す (Fig. 2)。最初の報告では T2-FLAIR mismatch sign は *IDH* 遺伝子変異星細胞腫に対して感度は 22~46% であるものの、特異度は 100% に達することが示された。また観察者間での相関性に関する指標である κ 値も 0.728~0.747 を推移し、定性的評価であるものの、実臨床の視点からはきわ

Fig. 1 Illustration of the workflow for image analysis

First, the operators create regions of interest for feature extraction. Subsequently, intensity normalization of all images is performed, and first-order and second-order texture analysis, volume of interest shape analysis, and location analysis are performed. Cited from reference 14 under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Fig. 2 A Representative case of T2-FLAIR mismatch in astrocytoma, *IDH*-mutant

Definition of a T2-FLAIR mismatch. A 37-year-old woman harbored an *IDH*-mutant astrocytoma in the right parietal lobe. The hyperintense lesion on the T2-weighted image is reversely hypointense on FLAIR, leaving a hyperintense rim around the lesion.

めて有望な画像所見であろうと結論された。この研究結果は欧州のデータセットでも再現され、*IDH* 遺伝子変異星細胞腫に対して感度が 50%，特異度が 100%であることが報告された¹⁾。その一方で定性的な画像所見である

ため、観察者が T2-FLAIR mismatch sign の定義をときとしてやや拡大解釈気味に応用すると診断精度が大きく変化する問題も指摘されている。Juratli ら⁷⁾は T2-FLAIR mismatch sign が *IDH* 遺伝子変異星細胞腫の 73%に出現

Fig. 3 Impact of inversion time for FLAIR acquisition on the T2-FLAIR mismatch sign

This figure shows two representative *IDH*-mutant and non-CODEL astrocytomas obtained as two FLAIR images scanned with different inversion times. Both cases highlight the importance of inversion time (TI) for FLAIR acquisition for visualization of the T2-FLAIR mismatch sign.

Cited from reference 9 under a Creative Commons Attribution 4.0 International license.

すると報告したが、初回報告の論文著者の1人である Jain 氏と Juratli 氏との個人的な議論の中で、T2-FLAIR mismatch sign の陽性基準解釈が異なっていたことが記録されていることは興味深い⁵⁾。著者らはこれまでの radiomics 研究で得られた解析結果から *IDH* 遺伝子変異星細胞腫における T2-FLAIR mismatch sign の陽性率が低いことの理由の1つに撮影そのものの施設間での差異が関係しているのではないかと仮説を立てた。この仮説は radiomics 研究を進めるうえで必要な画像の均一化作業の中で T2 強調画像と FLAIR 画像の施設間の差異が大きいことが確認されていたことに基づいたものである。特に FLAIR 画像は反転時間 (inversion time) というパラメータによって大きく画像の特性が変化し、施設によってこの値の設定は異なる。FLAIR 画像は脳卒中診療で脳

浮腫領域を明瞭化するために脳内から髄液信号を消去することを目的として開発されたため、多くの施設では髄液信号消去を狙って反転時間を 2,700 ミリ秒前後に設定していることが多い。その一方で神経膠腫を狙って静磁場 3 テスラのもとで反転時間を 2,400 ミリ秒以下 (静磁場 1.5 テスラのもとでは 2,016 ミリ秒以下) に FLAIR 画像の撮影条件を調整すると、通常の FLAIR 画像では視認できなかった T2-FLAIR mismatch sign が容易に確認できることがあり (Fig. 3)、ここに挙げるような画像解析研究において、脳腫瘍の画像撮影条件そのものがきわめて重要な要素であることがうかがい知れる。T2-FLAIR mismatch sign を最初に報告した研究の生データを再解析すると、FLAIR 画像が神経膠腫の画像化に適した撮影条件で撮られている症例とそうでない症例で *IDH* 遺伝

Fig. 4 Representative case of quantitative magnetic resonance imaging of a glioma

Imaging was performed using a 3T MR scanner (Prisma ; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). T1-relaxometry was achieved by first acquiring MP2RAGE images and then converting those images into T1-relaxation time maps. At the same time, T2-relaxometry was achieved by first acquiring multi-echo T2-weighted images which were subsequently converted into T2-relaxation time maps, with both relaxometries performed via Bayesian inference modeling.

子変異星細胞腫における T2-FLAIR mismatch sign の診断精度は異なることが明らかとなっている⁸⁾。

次世代 MRI 撮影技術—定量的 MRI 撮影—

MRI の基本原理は静磁場内で対象組織に対してラジオ波を照射し組織の水素原子の原子核スピンの回転軸を人為的に変化させた後の回転軸の回復過程を測定することに依存している。回転軸の回復には縦方向の回復と横方向の回復があり、それぞれを T1 緩和と T2 緩和と呼ぶ。さまざまな組織の特徴に依存して T1 緩和と T2 緩和の回復速度 (T1 緩和時間と T2 緩和時間) は異なり、T1 強調画像や T2 強調画像は組織間の T1 緩和時間や T2 緩和時間の差異を強調し、これを画像のコントラストとして用いている。換言すると T1 強調画像や T2 強調画像は組織の T1 緩和時間や T2 緩和時間そのものを測定していない。この画像の定性性がつまるところ radiomics 研究にしても、T2-FLAIR mismatch sign の解釈にしても究極的な問題となる。この定性的問題を解決するために MRI の定量的な撮影技術の開発が精力的に進められてきた。筆者らもこれまでに神経膠腫の T1 緩和時間画像と T2 緩和

和時間画像を作像してきたが (Fig. 4), 得られた画像は最初から定量的データとなっているため組織性状の直接的な比較検討が可能である。定量的 MRI の解析から T1 緩和時間を例にとると 3,000 ミリ秒以上の組織は *IDH* 遺伝子変異星細胞腫である可能性がきわめて高いことが明らかとなった⁹⁾。定量的 MRI は QRAPMASTER (quantification of relaxation times and proton density by multi-echo acquisition of a saturation-recovery using turbo spin-echo readout) という撮影シーケンスを用いて、複数の T1 強調系画像と T2 強調系画像を取得し T1 緩和時間画像と T2 緩和時間画像を再構成する方法と、T1 緩和時間と T2 緩和時間が既知であるさまざまな組織にラジオ波を照射した際の信号に関する膨大な辞書を作成しておき、それに対して実際の撮影時の信号を参照して高速撮影する MRF (MR fingerprinting) に大別される¹³⁾。いずれの手法をとっても高速に定量 MRI が撮影できる基礎的な技術開発が進んでおり、この分野の大きな飛躍が期待される¹¹⁾。

おわりに

MRI は神経腫瘍診療の中心的な役割を果たす医療技術であるが、そこに関わる技術開発も多岐にわたり、新規技術の利点と問題点を十分に理解しながら臨床応用や技術開発に取り組んでいく必要がある。

COI

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Broen MPG, Smits M, Wijnenga MMJ, Dubbink HJ, Anten MHME, Schijns OEMG, Beckervordersandforth J, Postma AA, van den Bent MJ : The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma : a validation study. *Neuro Oncol* **20** : 1393-1399, 2018.
- 2) Choi YS, Bae S, Chang JH, Kang SG, Kim SH, Kim J, Rim TH, Choi SH, Jain R, Lee SK : Fully automated hybrid approach to predict the IDH mutation status of gliomas via deep learning and radiomics. *Neuro Oncol* **23** : 304-313, 2021.
- 3) Fukuma R, Yanagisawa T, Kinoshita M, Shinozaki T, Arita H, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y, Kishima H : Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network. *Sci Rep* **9** : 20311, 2019.
- 4) Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN : Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma : implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* **7** : 839-845, 2001.
- 5) Jain R, Johnson DR, Patel SH, Castillo M, Smits M, van den Bent MJ, Chi AS, Cahill DP : “Real world” use of a highly reliable imaging sign : “T2-FLAIR mismatch” for identification of IDH mutant astrocytomas. *Neuro Oncol* **22** : 936-943, 2020.
- 6) Jian A, Jang K, Manuguerra M, Liu S, Magnussen J, Di Ieva A : Machine learning for the prediction of molecular markers in glioma on magnetic resonance imaging : a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery* **89** : 31-44, 2021.
- 7) Juratli TA, Tummala SS, Riedl A, Daubner D, Hennig S, Pen-son T, Zolal A, Thiede C, Schackert G, Krex D, Miller JJ, Cahill DP : Radiographic assessment of contrast enhancement and T2/FLAIR mismatch sign in lower grade gliomas : correlation with molecular groups. *J Neurooncol* **141** : 327-335, 2019.
- 8) Kinoshita M, Arita H, Takahashi M, Uda T, Fukai J, Ishibashi K, Kijima N, Hirayama R, Sakai M, Arisawa A, Takahashi H, Nakanishi K, Kagawa N, Ichimura K, Kanemura Y, Narita Y, Kishima H : Impact of inversion time for FLAIR acquisition on the T2-FLAIR mismatch detectability for IDH-mutant, non-CODEL astrocytomas. *Front Oncol* **10** : 596448, 2021.
- 9) Kinoshita M, Uchikoshi M, Sakai M, Kanemura Y, Kishima H, Nakanishi K : T2-FLAIR mismatch sign is caused by long T1 and T2 of IDH-mutant, 1p19q non-codeleted astrocytoma. *Magn Reson Med Sci* **20** : 119-123, 2021.
- 10) Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Stiphout RGPM van, Granton P, Zegers CML, Gillies R, Boellard R, Dekker A, Aerts HJWL : Radiomics : extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* **48** : 441-446, 2012.
- 11) Ma D, Gulani V, Seiberlich N, Liu K, Sunshine JL, Duerk JL, Griswold MA : Magnetic resonance fingerprinting. *Nature* **495** : 187-192, 2013.
- 12) Megyesi JF, Kachur E, Lee DH, Zlatescu MC, Betensky RA, Forsyth PA, Okada Y, Sasaki H, Mizoguchi M, Louis DN, Cairncross JG : Imaging correlates of molecular signatures in oligodendrogliomas. *Clin Cancer Res* **10** : 4303-4306, 2004.
- 13) 中澤美咲, 髙沢宏之, 青木茂樹 : Synthetic MRI と MR fingerprinting. *INNERVISION* **30** : 16-18, 2015.
- 14) Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, Zhou Y, Cooper L, Snuderl M, Thomas C, Franceschi AM, Griffith B, Flanders AE, Golfinos JG, Chi AS, Jain R : T2-FLAIR mismatch, an imaging biomarker for IDH and 1p/19q status in lower-grade gliomas : a TCGA/TCIA project. *Clin Cancer Res* **23** : 6078-6085, 2017.
- 15) Sasaki T, Kinoshita M, Fujita K, Fukai J, Hayashi N, Uematsu Y, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Uda T, Tsuyuguchi N, Arita H, Mori K, Ishibashi K, Takano K, Nishida N, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Kodama Y, Mano M, Nakao N, Kanemura Y : Radiomics and MGMT promoter methylation for prognostication of newly diagnosed glioblastoma. *Sci Rep* **9** : 14435, 2019.

要 旨

神経膠腫の質的診断の進歩

—画像と遺伝子—

木下 学 金村 米博 成田 善孝 貴島 晴彦

神経膠腫診療における放射線画像の役割は大きく、放射線画像で神経膠腫の分子診断を行おうとする研究は年々盛んになっている。本稿では直近 10 年でこの分野においてどのような研究成果があったのかを①神経膠腫の radiomics 研究、②T2-FLAIR mismatch sign の発見、そして③定量的 MRI への期待という 3 項目に分けて説明し、神経膠腫の放射線画像による質的診断がどのように発展してきたか、あるいは現状ではどのような問題点が指摘できるのかについて理解することをめざす。

脳外誌 31 : 4-10, 2022