

日本放射線腫瘍学会第30回学術大会
女性放射線腫瘍医の会 (JAWRO) 2017.11.19

悪性リンパ腫のFDG PET/CT —診断と治療効果判定—

大阪府済生会中津病院

PETセンター

岡村 光英

はじめに

- 悪性リンパ腫の病期診断、治療効果判定、再発診断にFDG PET/CTは不可欠な検査法となっている。
- 悪性リンパ腫における放射線治療計画時にFDG PET/CT画像が照射野の指標とされている。
 - **INRT**:involved node RT(空間座標系を統一し、放射線治療と同一体位で撮像したPET/CTを用いる)
 - **ISRT**:involved site RTなど
- ここでは、FDG PET/CTによる診断と治療効果判定に関して最近の動向を説明し、注意すべきピットフォールについても解説する。

2013年国際悪性リンパ腫会議(ICML)提言:

J Clin Oncol 2014 Barringtonら①、Chesonら②の2論文。

PET/CTを病期診断、治療効果判定基準に用いることが推奨。

①FDG-avidリンパ腫の変更(追加)

1. PET/CT読影
2. 病期診断での役割
3. interimPETの役割
4. 治療終了後の役割

②病期診断、治療効果判定のための新しい国際基準であるLugano新分類を発表。

- 分類の変更点: Ann Arborを踏襲し、Ⅱ期 bulkyが追加。
(bulkyの目安: HL 10cm、FL 6cm、DLBCL 6～10cm)
- Lugano分類では各病変のFDG集積を5ポイントスケール
(Deauville Criteria)で評価を行うことが推奨。

NCCN ガイドライン Ver.2 2013 ホジキンリンパ腫

NCCN ガイドライン Ver.2 2015 非ホジキンリンパ腫

- PET/CTが診断の項目に加わり、FDG avidな組織型では治療効果判定にもPET/CTを行うべき。
- 治療選択枝の決定にDeauvilleのPET基準が追加。
- ホジキンリンパ腫ではinterim PETも検討。

癌・放射線療法2017(改訂第7版) 2017.6月

学研メディカル秀潤社

造血器腫瘍：総論(小口正彦先生)：

- ・ 病期分類の項「悪性リンパ腫の基本的な病期決定には病歴、理学的所見、血液検査、X-p,CT、消化管内視鏡、骨髄穿刺/生検を行う。最も有力な画像診断法はFDG PET/CTである。
- ・ FDG PET/CTと効果判定法：Lugano新分類による5-point scaleを用いる

Deauville Criteria (5 point scale)

- Score 1 : background より高い集積なし
- Score 2 : 病変の集積 $\leq$ 縦隔
- Score 3 : 縦隔 $<$ 病変の集積 $\leq$ 肝臓
- Score 4 : 肝臓より高い
- Score 5 : 肝臓より著明に高い and/or 新たな集積
(正常肝の2~3倍)
- Score x : リンパ腫の可能性が低い新たな集積

Deauville criteriaは2009年に初めて提唱された。

①Barrington et al. J Clin Oncol 2014 Recommendation

以前のIRRC(international revised response criteria) ではFDG-avid リンパ腫は

- ・ホジキンリンパ腫(HL)、
- ・びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫(DLBCL)に限定されていたが、

2014年、右表のごとく、とくに濾胞性リンパ腫(FL)を含む多くの組織亜型をFDG-avid リンパ腫とし、FDG PET/CTの適用範囲が拡大。
(小リンパ球性リンパ腫、辺縁移行帯リンパ腫などを除く)

Table 2. FDG Avidity According to WHO Classification

Histology	No. of Patients	FDG Avid (%)
HL	489	97-100
DLBCL	446	97-100
FL	622	91-100
Mantle-cell lymphoma	83	100
Burkitt's lymphoma	24	100
Marginal zone lymphoma, nodal	14	100
Lymphoblastic lymphoma	6	100
Anaplastic large T-cell lymphoma	37	94-100*
NK/T-cell lymphoma	80	83-100
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	31	78-100
Peripheral T-cell lymphoma	93	86-98
MALT marginal zone lymphoma	227	54-81
Small lymphocytic lymphoma	49	47-83
Enteropathy-type T-cell lymphoma	20	67-100
Marginal zone lymphoma, splenic	13	53-67
Marginal zone lymphoma, unspecified	12	67
Mycosis fungoides	24	83-100
Sezary syndrome	8	100†
Primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma	14	40-60
Lymphomatoid papulosis	2	50
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	7	71
Cutaneous B-cell lymphoma	2	0

NOTE. Data adapted,⁶⁴ with additional updates.^{18,33,34,65-67}

Abbreviations: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FDG, [¹⁸F]fluorodeoxyglucose; FL, follicular lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; NK, natural killer.

*Only 27% of cutaneous sites.

†Only 62% of cutaneous sites.

①Barrington et al. J Clin Oncol 2014 (Recommendation)

Section 1. Interpretation of PET-CT scans

1. HL, aggressive NHLのFDG avidの病期診断: 視覚評価、固定したSUV値表示のカラー画像を用いる、骨髓生検は省ける、CNSリンパ腫疑いはMRIを行う。
2. 治療後の評価は 5段階で。
Score 1、2: CMR Score 3: probable CMR、
Score 4,5 で集積減はPMR、Score 5で集積増や新規はPMD

Section 2. Role of PET-CT for staging

1. Low FDG avidityにはルーチンではない。生検部位の決定に使用。
2. CE/CTもstagingに考慮する。
3. Bulk残存は予後に重要。

Section 3. Role of interim PET

1. 早期の反応はPET/CTがCTを上回る。Response adapted therapyへの利用検討中。
Interim PETのみによる治療変更は推奨されない。
2. 定量評価の標準化が必要。
定量評価による効果判定が視覚評価より良いとの報告あるが✖、さらに検討要する。

Section 4. Role of PET at end treatment

1. FDG avid リンパ腫ではPET/CTは標準的評価法。集積残存の場合は生検が推奨される。
2. 集積のない残存腫瘍、リツキサン治療後のFL辺縁の高集積、高用量化学療法や自家幹細胞移植ASCTの前にPET/CTなどは臨床研究が集約されるべき。

②Cheson et al. J Clin Oncol 2014

1. 初期評価: 部位毎の浸潤のCriteria (Table1)

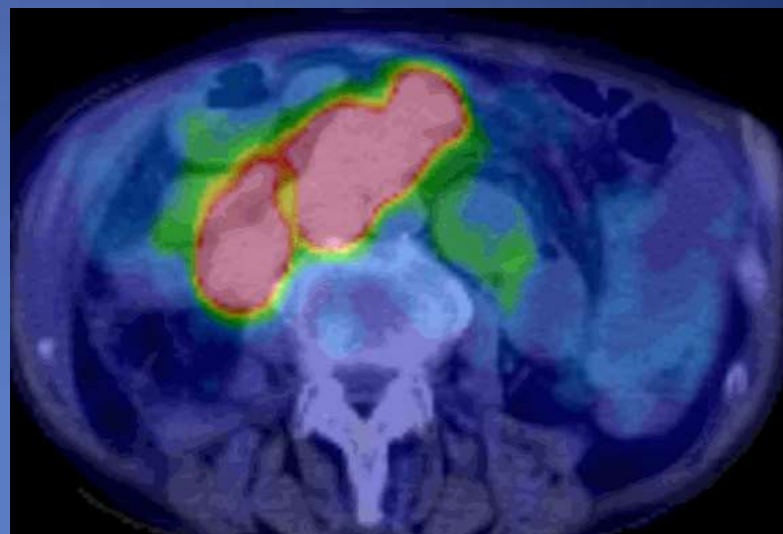
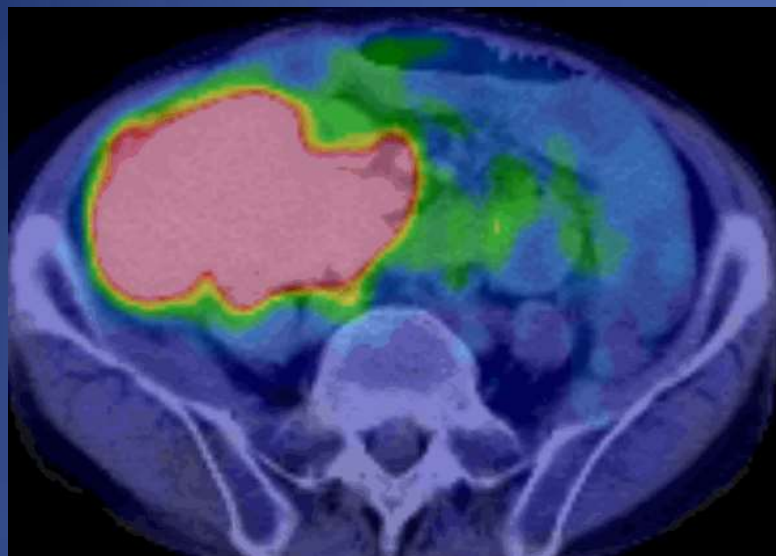
FDG-avid病変の評価にPET/CTをルーチンに用いる様に改訂

部位	臨床	FDG avidity	診断ツール	陽性所見
リンパ節	触知可	avid	PET/CT	FDG集積亢進
		nonavid	CT	説明不可能な腫大
脾	触知可	avid	PET/CT	びまん性集積、孤立性腫瘤 粟粒性病変、多発結節
		nonavid	CT	頭尾方向>13cm、腫瘤、結節
肝	触知可	avid	PET/CT	びまん性集積、集積する腫瘤
		nonavid	CT	結節性病変
中枢神経	症状		CT	腫瘤
			MRI	髄膜浸潤、腫瘤
			脳脊髄液検査	細胞診、フローサイトメリー
その他	部位による		PET/CT, 生検	リンパ腫の浸潤

PET/CTは骨髄浸潤の評価に適している。生検による確認は必要に応じて考慮。

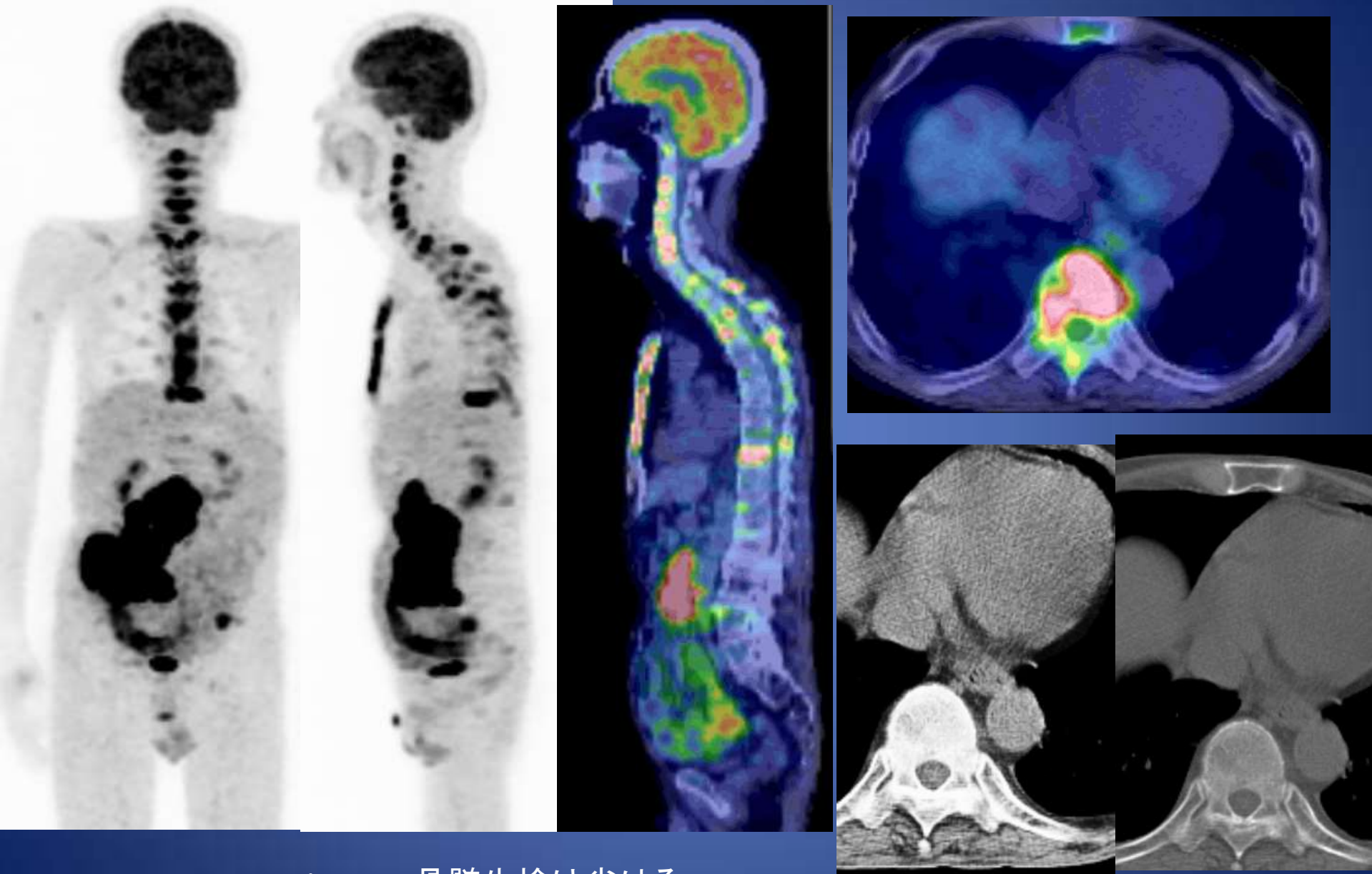
■病期診断

50歳代後半男性 盲腸の巨大腫瘍で悪性リンパ腫DLBCLを発症。



回盲部腫瘍と腹部リンパ節の病変にてここまでで II E期

PETにて骨病変がわかりⅣ期



HL, aggressive NHL 骨髓生検は省ける

2.初発節性リンパ腫の病期診断基準の変更 (Ann Arborをmodify) (表2)

病期	病変部位	節外(E)部位
限局期	I 期 1つのリンパ節,or1つの節外領域のみ	1つの節外病変のみ
	II 期 横隔膜同側の2つ以上のリンパ節領域	リンパ節は I , II 期だが近接した節外病変
Bulky病変 II 期	巨大病変を有する II 期	該当なし
進行期	III期 横隔膜両側のリンパ節領域, 脾病変と横隔膜上側のリンパ節病変	該当なし
	IV期 リンパ節外臓器に非連続性病変	該当なし

A,Bはホジキンのみで判定される。

Bulky病変 : Lugano分類ではCTを用いる。HLでは10cm以上。

Non HLではFLで6cm、DLBCLでは6～10cmと定まっていない。

PET/CTによる治療効果判定

- Lugano分類では治療効果判定をPET/CTで行うことが推奨。

Revised Clitelia of Response Assessment

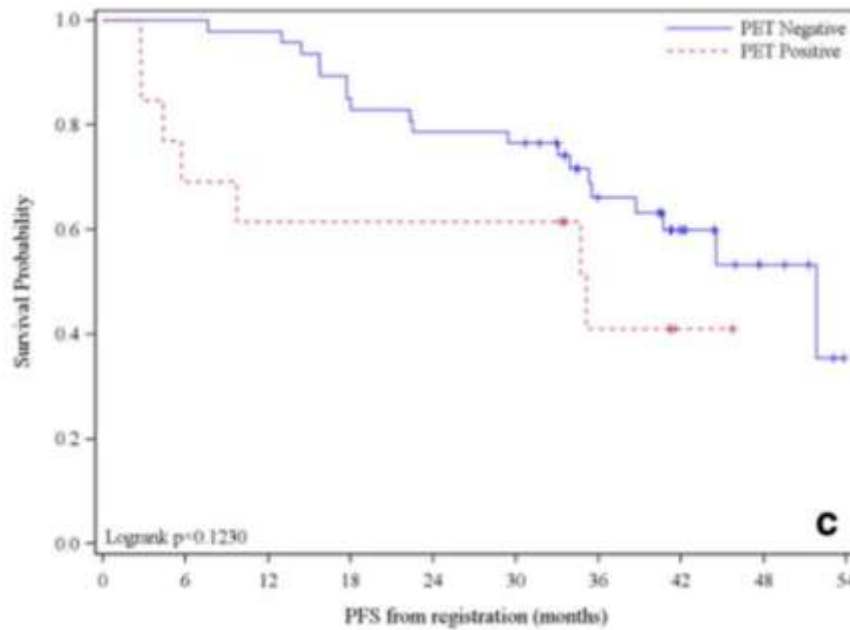
治療効果	PET/CTによる判定	CTによる判定
完全奏効	CMR: Score 1,2,3	CR: 長径1.5cm以下に縮小
部分奏効	PMR: Score 4,5 集積低下	PR: 50%以上の縮小率(6個の合計)
反応なし /安定	NMR: Score 4,5 集積変化なし	SD: 50%未満の縮小率
進行	PMD: Score 4,5 集積増加	PD: 増大、新病変

- end PETではScore 3は過小治療を避けるため、陽性とすることも可としている(大きさなど他の所見も併せた判定が望まれる)。
- interim PETでは Score1～3:陰性、4,5:陽性

予後予測に関するDeauville Score

濾胞リンパ腫 60 post induction FDG PET/CT
Central reviewの結果

(R-CHOP 6サイクル、or R-CVP 8サイクル)



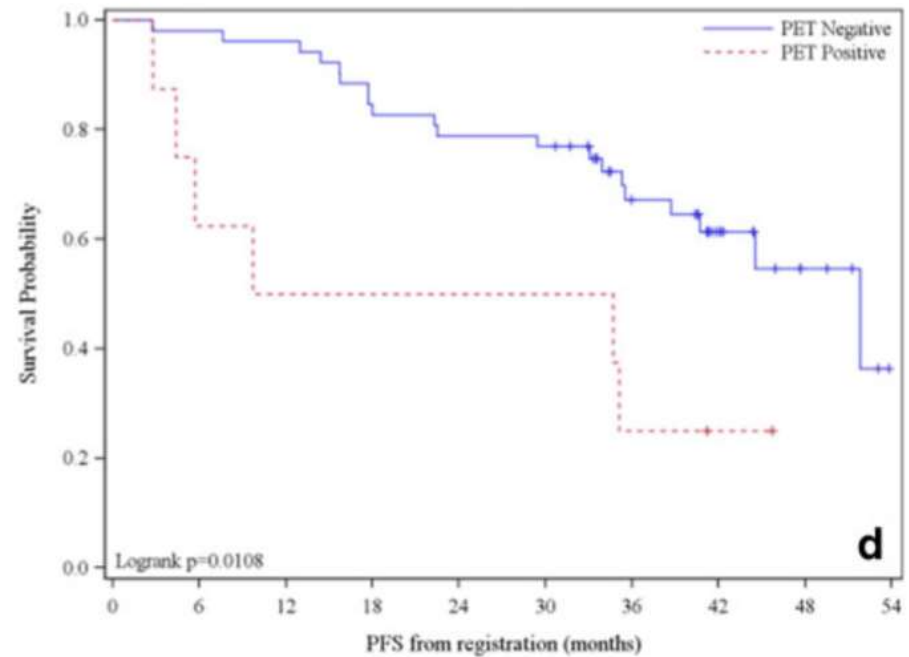
42-Months Progression survival free (PSF)
post-induction

左 Deauville 5PS : ≥ 3 : 59.9% vs 41%

右 Deauville 5PS : ≥ 4 : 61.4% vs 25%

Deauville 5PS : ≥ 3 (左図) では有意差なし。

Deauville 5PS : ≥ 4 (右図) では有意差あり。



Tychyj-Pinel C et al. Eur J Nucl Imaging 2014

Table 5 Influence of IPI and chemotherapy regimen on outcome prediction (3-year PFS) using the Deauville five-point scale and Δ SUVmax $\leq 66\%$ in the population of 114 patients (median scores of the three observers)

	Deauville $\geq 4^a$			Δ SUVmax $\leq 66\%^a$		
	PET2-positive patients (95 % CI)	PET2-negative patients (95 % CI)	<i>p</i> value	PET2-positive patients (95 % CI)	PET2-negative patients (95 % CI)	<i>p</i> value
Entire population	59 (45 to 73)	81 (71 to 91)	0.003	44 (23 to 65)	79 (70 to 88)	0.0002
Age adjusted IPI						
Low-risk (IPI 0–1)	54 (26 to 83)	83 (67 to 98)	0.03	49 (4 to 93)	77 (61 to 92)	NS
High-risk (IPI 2–3)	61 (45 to 77)	81 (68 to 94)	0.04	40 (17 to 64)	80 (70 to 91)	0.0002
Chemotherapy regimen						
R-CHOP (21-day)	56 (36 to 77)	81 (67 to 95)	0.03	40 (10 to 69)	79 (66 to 92)	0.004
R-CHOP (14-day)/R-ACVBP	61 (41 to 81)	81 (67 to 96)	NS	44 (12 to 77)	78 (65 to 91)	0.01
R-CHOP (14-day)/R-CHOP (21-day)	58 (42 to 74)	79 (67 to 91)	0.01	39 (16 to 62)	78 (68 to 88)	0.0001

^aEvents *n*–31

B-cell lymphoma 114 Pts. の FDG PET/CT を 3 人の observer で 評価。

R-CHOP, R-ACVBP 2 サイクル 後の early PET の Positive の Cut off を 検討

Score ≥ 4 で observer 間の差が少なく、予後予測の良い指標であるが、
66% Δ SUVmax の方がよりよく予後予測ができた。

治療効果判定におけるPETとCTの乖離

治療終了時のCTで腫瘍が残存したとき、CTのみでは腫瘍残存と判断される場合にFDG PET/CTを行うことにより

- viableな腫瘍細胞の残存か
- 線維化組織などのみかの判定が行える

■治療効果判定

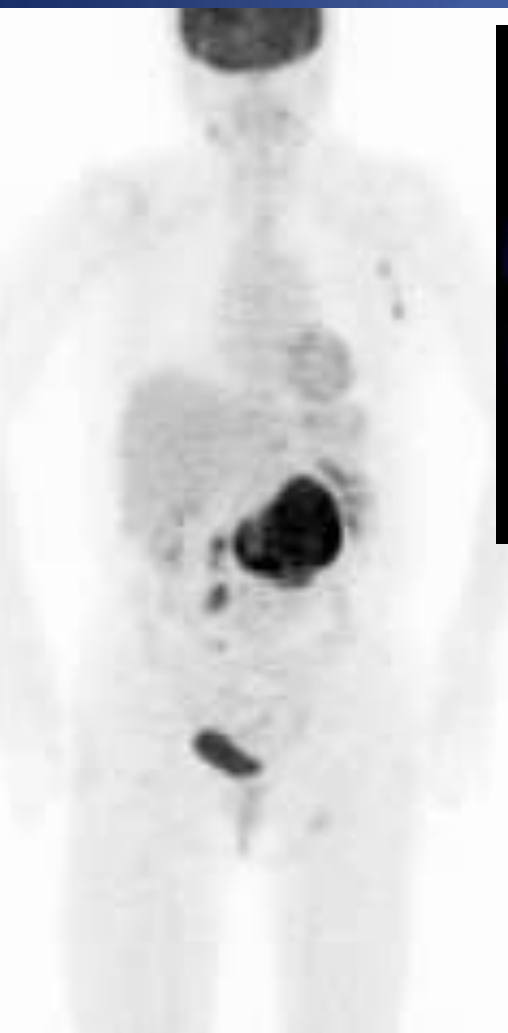
50歳代後半女性

腋窩リンパ節腫大を自覚

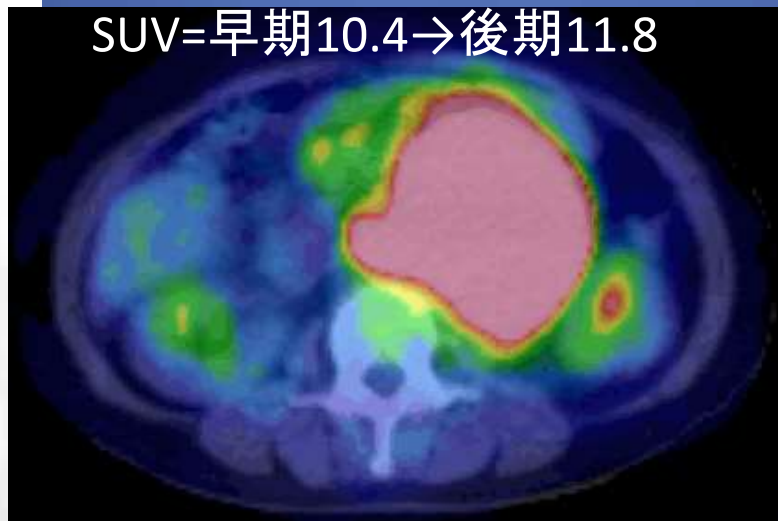
腋窩リンパ節生検: Malignant lymphoma(follicular type)

WHO Grade 1

Ⅲ期



SUV=早期10.4→後期11.8



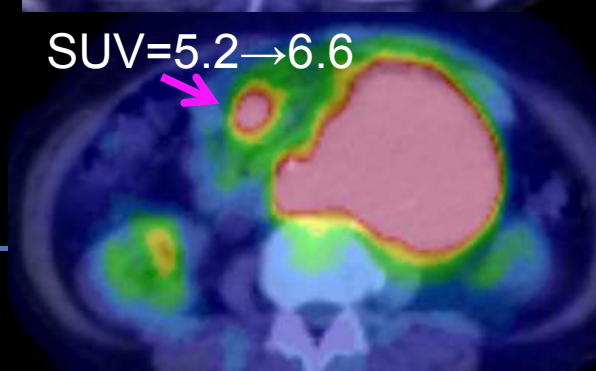
最大径9.8cm



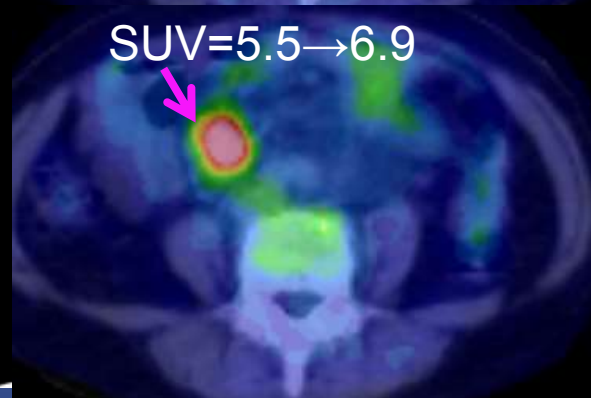
SUV=2.8→3.1



SUV=5.2→6.6

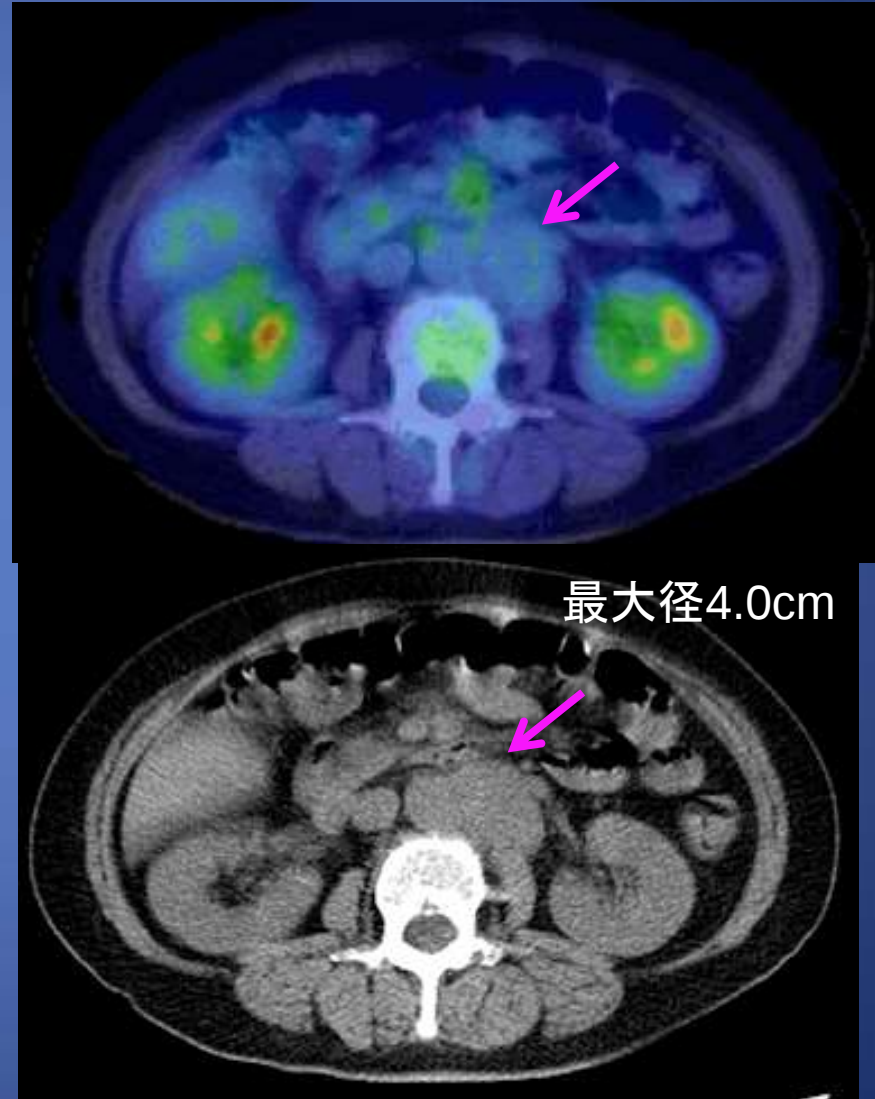


SUV=5.5→6.9

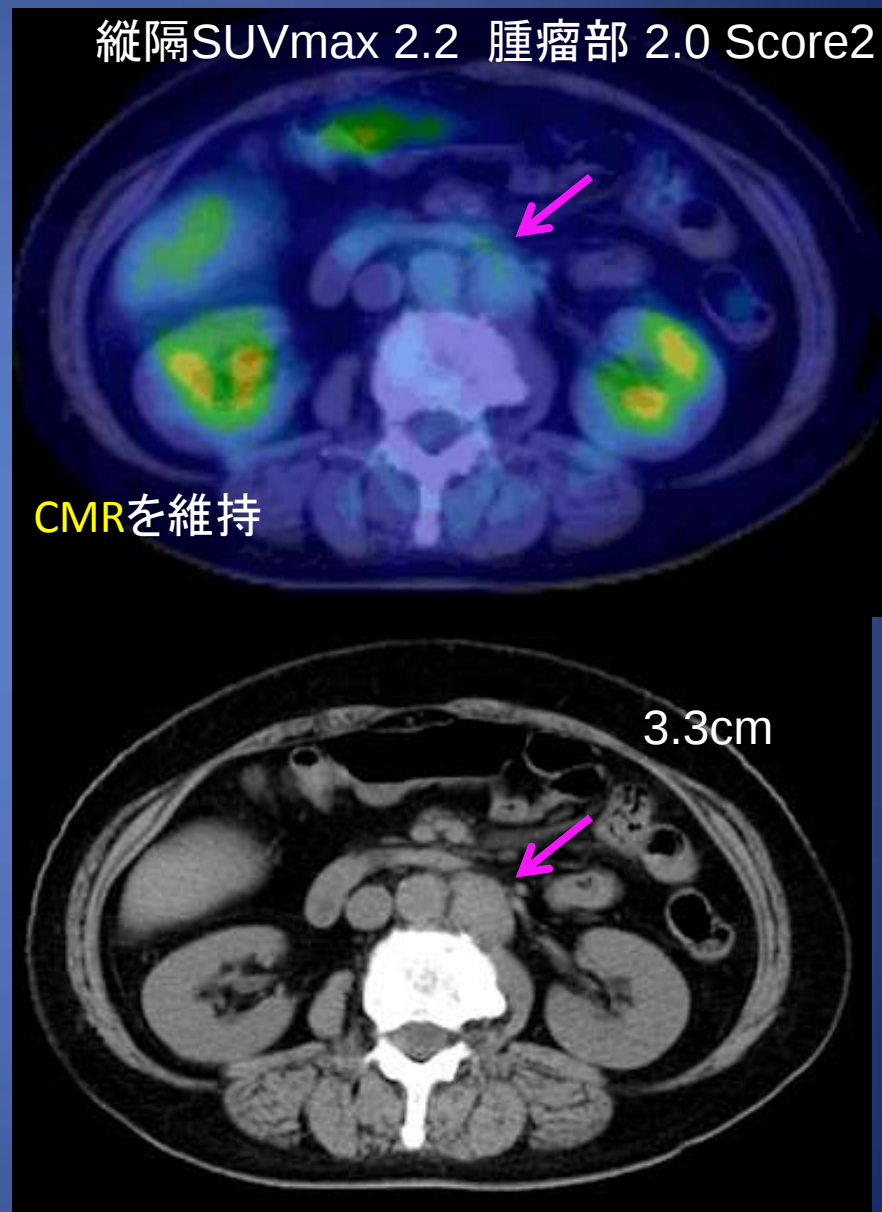
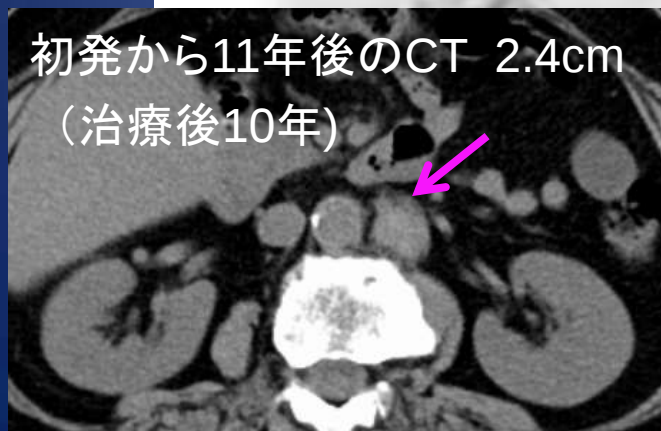


濾胞性リンパ腫：R-CHOP6コース施行、1ヶ月後

最大径4.0cm > 1.5cm、縮小率60.8% > 50% ⇒ CTではPR
SUVmax1.7(縦隔2.3より低く) Score 2 でCMR



濾胞性リンパ腫: R-CHOP6コース、R 3コース終了後 治療2年4ヶ月後



初回化学療法後のend PETによる地固め放射線治療適用の判断

進行期ホジキンリンパ腫にBEACOPP療法を行った後、CTで2.5cm以上のmassの残存した739人の検討

- ・PET positive 191人の内、175人(92%)は放射線治療を受けた
- ・PET negative 548人 の内、540人(99%)は放射線治療を受けなかった
- ・CTで完全寛解となった881人

4-year progression free survival

PET negative : 92.6%

PET positive : 86.2%

(95%CI for difference 0.9–12.0, log-rank p=0.022)

CTで寛解 : 92.1% でPET negative と差はなかった

初回化学療法後のend PETによる地固め放射線治療適用の判断

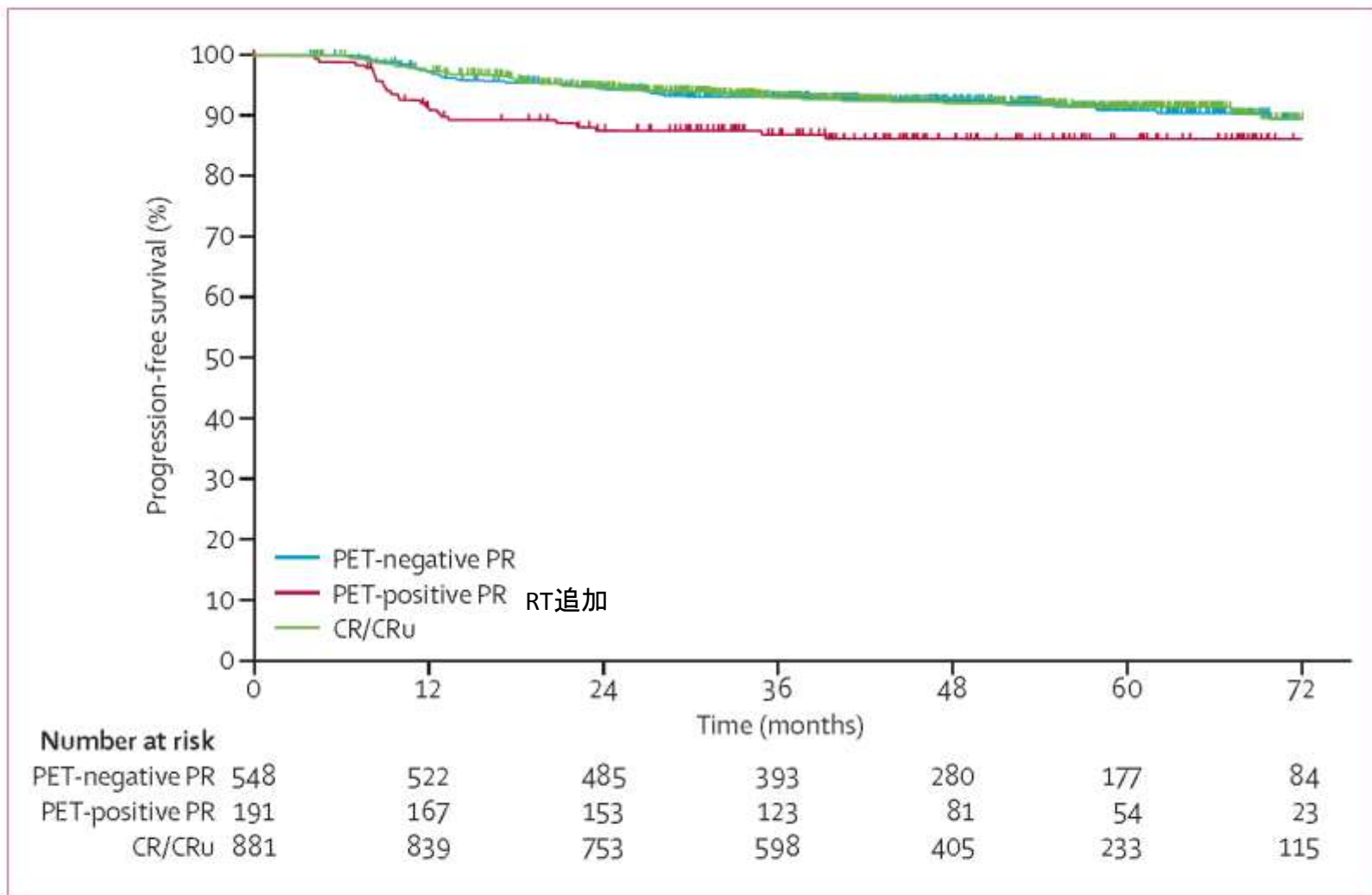


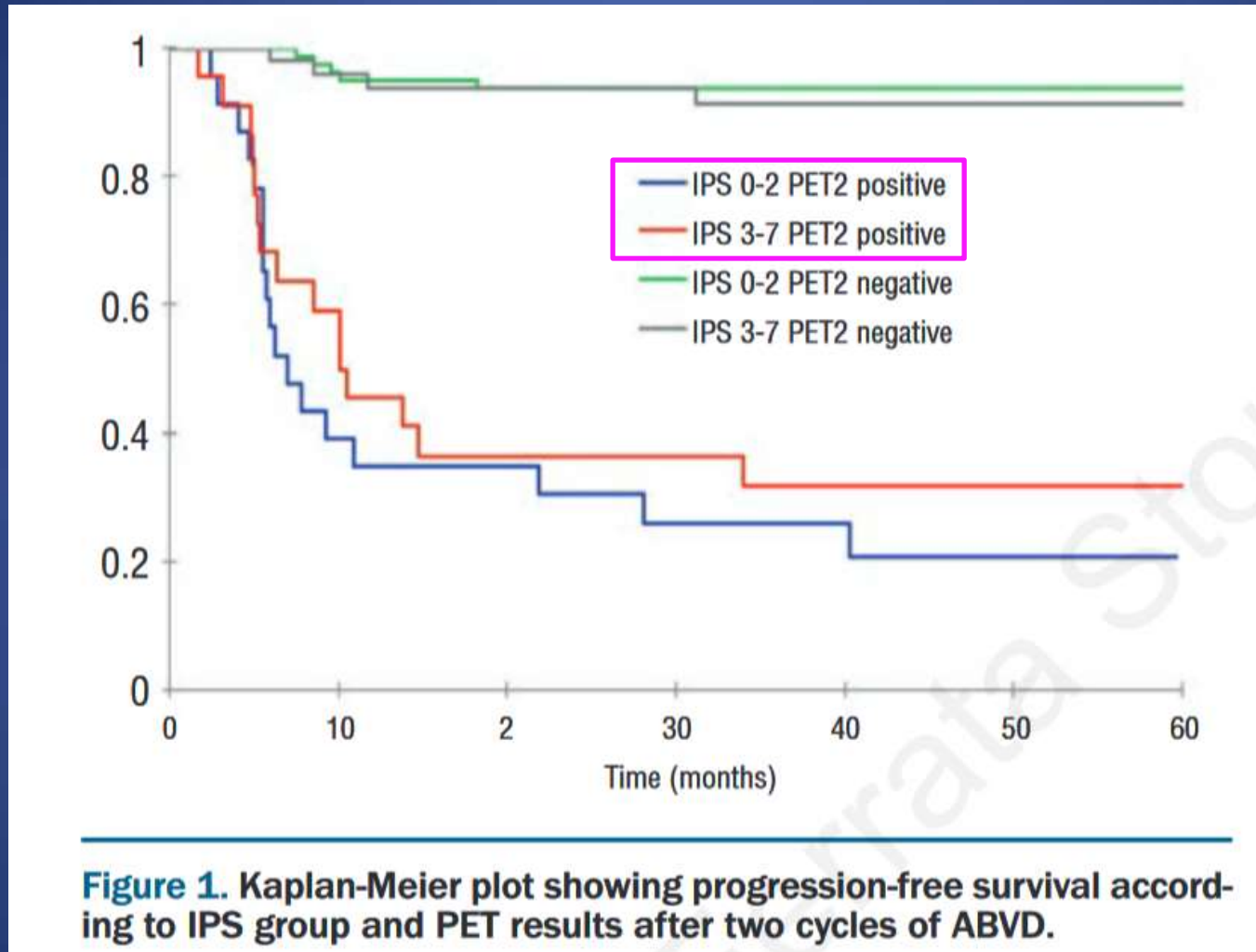
Figure 3: Progression free survival for PET study objective

PR=partial remission at the end of chemotherapy. CR/CRu=complete remission without or with residual abnormalities at the end of chemotherapy.

PET陰性であればRTなしでも、CR群と大差なし。

Engert A et al.Lancet 2012

Interim PETの意義1. HL 260人をIPSで分類し、ABVD 2サイクル後にPET.
IPSの如何に関わらず、PET陽性群で予後不良



IPS: international Prognostic Score (国際予後予測)

Gallamini A et al. Haematologica 2014

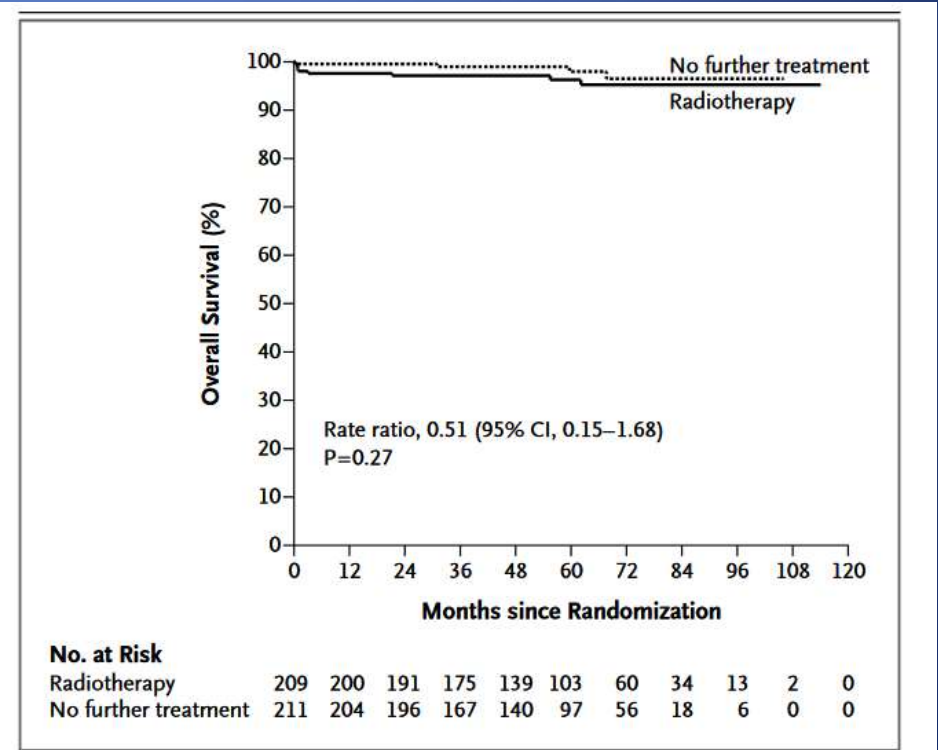
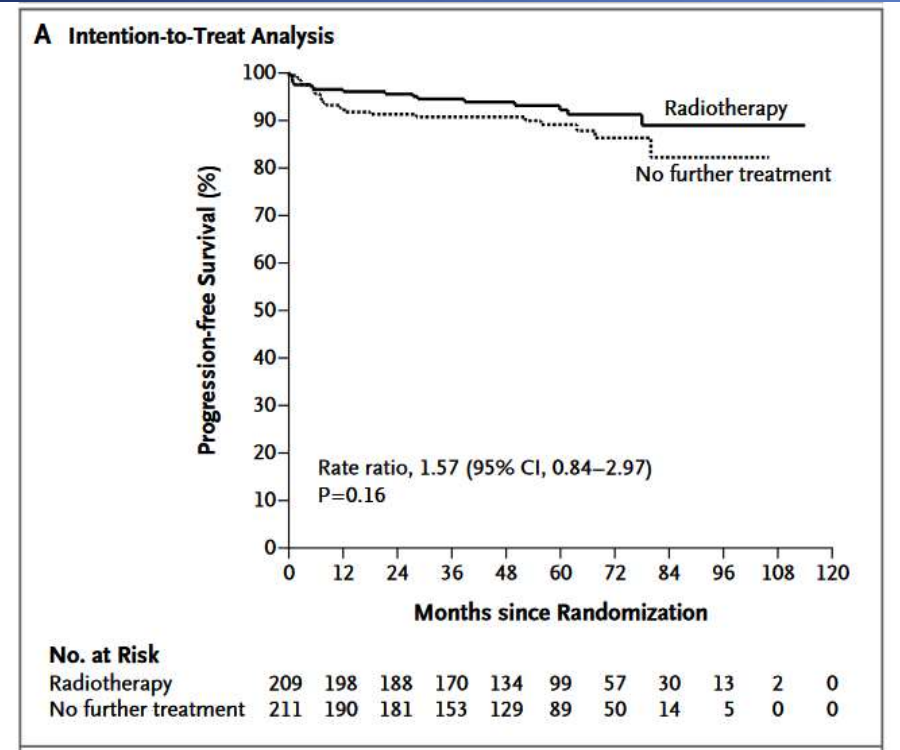
Interim PETの意義2.

“Results of a trial of PET-Directed Therapy for **Early-stage Hodgkin’s Lymphoma**”

ABVD療法 3 サイクル後の interim PET negative (Score 1,2)の420例を無作為に IFRT 群 (RT group)と治療しない群(No further therapy group)に分けて検討

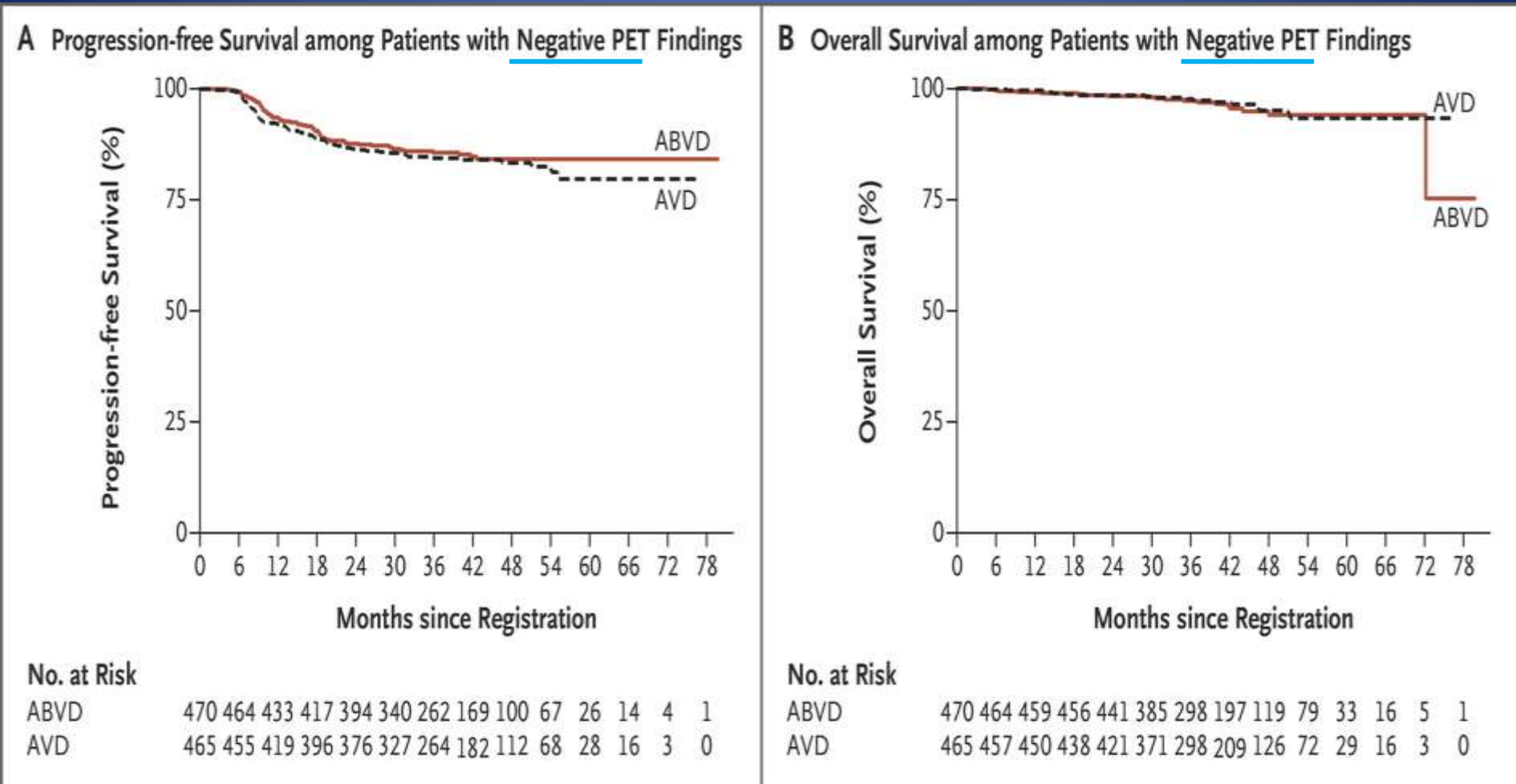
3 years progression survival rate :
94.6% (91.5-97.7) in RT group vs
90.8% (86.9-94.8) no further therapy group
favor of RT(P=0.16)

3-year over survival rate :
97.1%(94.8-99.4) in RT group vs.
99.0%(97.3-100) no further therapy group



Interim PETの意義3.

“Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin’s Lymphoma” Negative Score 1,2,3



ABVD 群 vs AVD 群

3年PPS	85.7%	vs	84.4%
3年OS	97.2%	vs	97.6%

有意差なし、ABVDで呼吸器障害がsevere
Jonson P et al. New Engl J Med 2016

NCCNガイドライン

(ホジキンリンパ腫2013ver.2、非ホジキンリンパ腫2015ver.2)

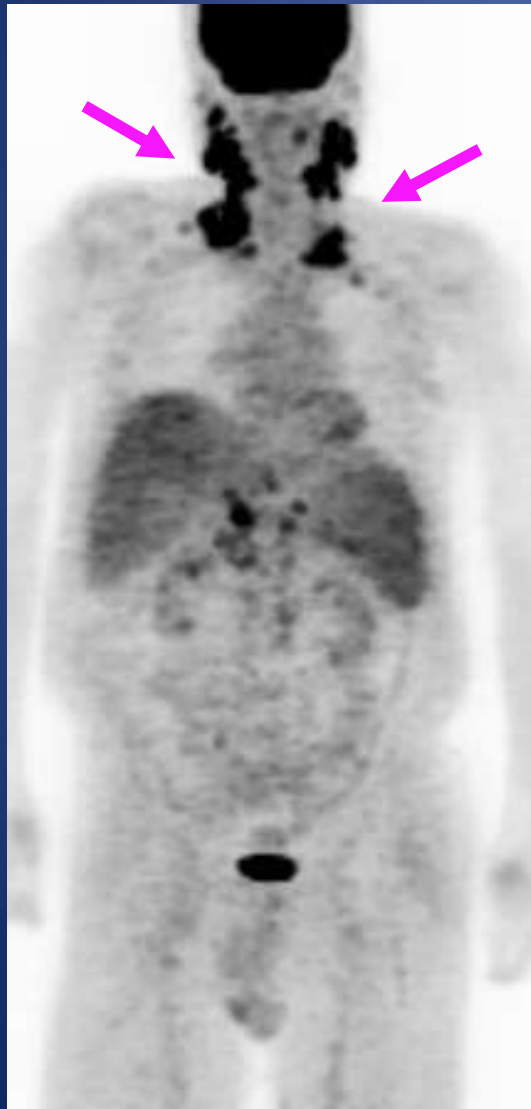
2013年ICML提言に基づく2014年の新しいLugano分類および治療効果判定

- ・FDG-avidなリンパ腫(ホジキンリンパ腫HL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫DLBCL、濾胞性リンパ腫FLなど)では病期診断にFDG PET/CTを組み込む。
- ・ HLでは化学療法の途中でPET/CT(Interim PET)を行うことにより、その後の治療を選択。 例えば、
 - I A, II A期のHL ではABVD2サイクル後、PET/CTで再病期診断し、
 - Deaville Score1-2ならABVD2サイクル追加し経過観察、
 - Score3-4ならABVD4サイクル追加しPET/CTで再病期診断、
 - Score1-2となれば経過観察、Score3-5ならf/u,生検,RTを検討、
 - Score5なら生検
- ・ 治療後、PET/CT(end PET)における効果判定が推奨される。
HLにおいてend PETで陰性であればその後のRTを追加しなくても予後に変化なかった(Engert A et al.Lancet 379,2012)
- ・ NHLでも初回病期診断、再病期診断に用いられる。

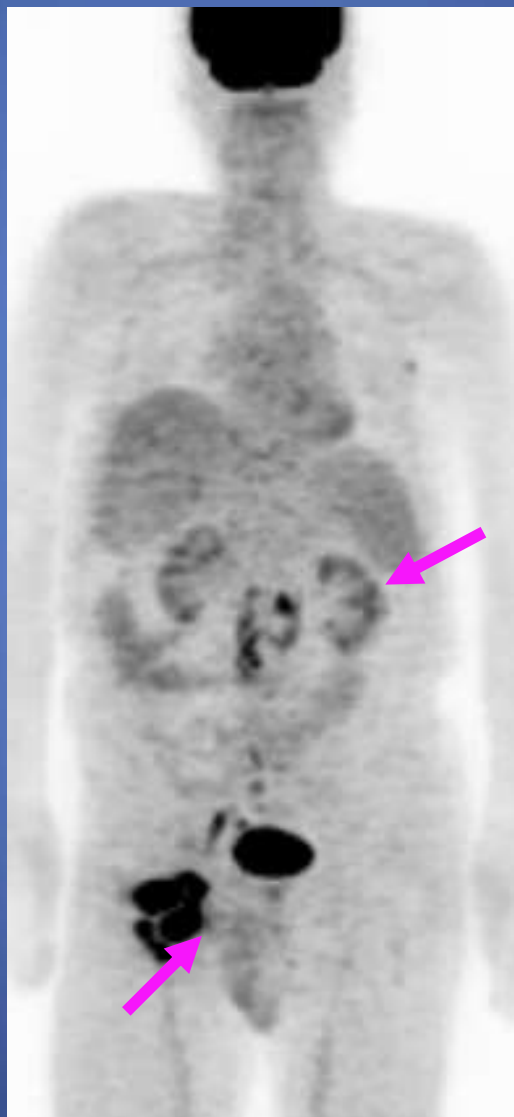
Interim PET 有用例

60歳代男性 peripheral T-cell lymphoma

治療前



R-CHOP療法2コース施行後



鼠径リンパ節 生検



Angioimmunoblastic
T-cell lymphoma



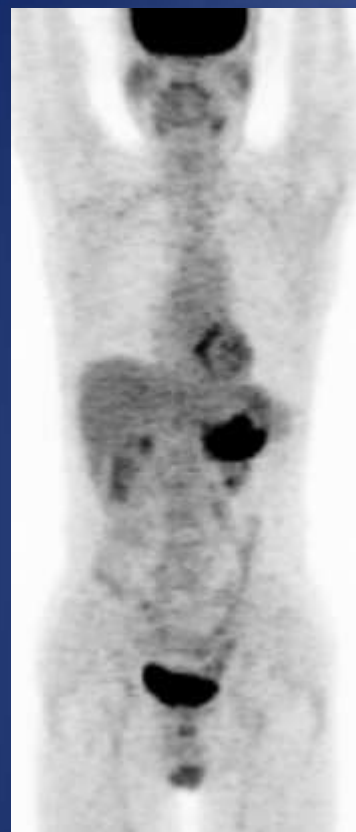
次はR-DeVICへ変更

形質転換例: indolentからDLBCLへ

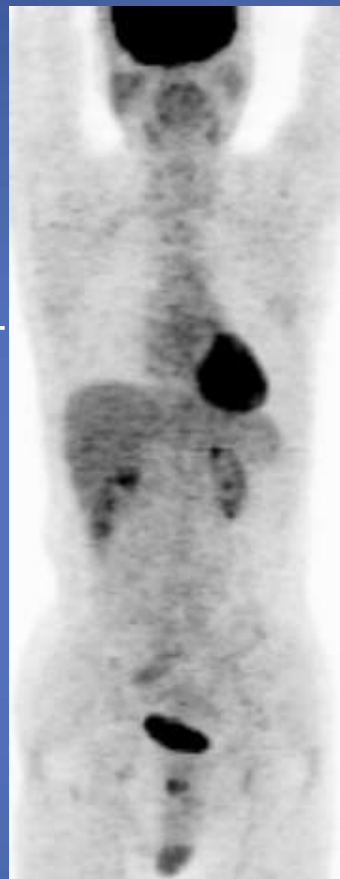
60歳代前半 男性: GIFでマルトルリンパ腫を指摘。

生検にてDLBCL

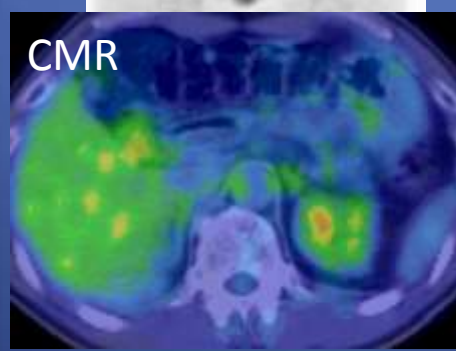
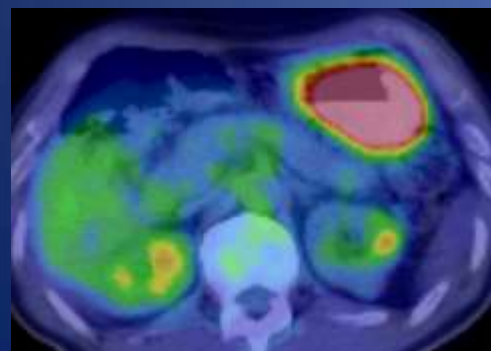
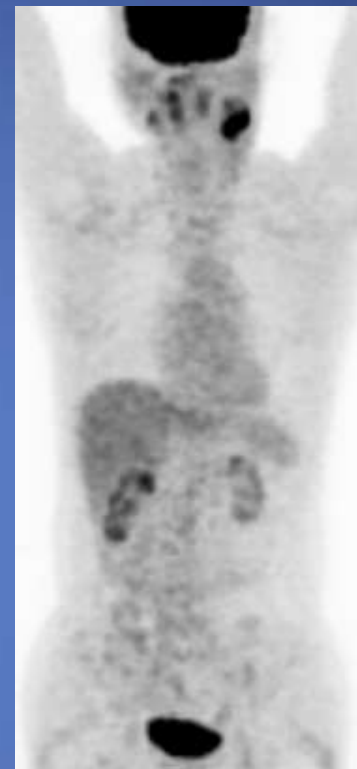
R-CHOP 3コース後



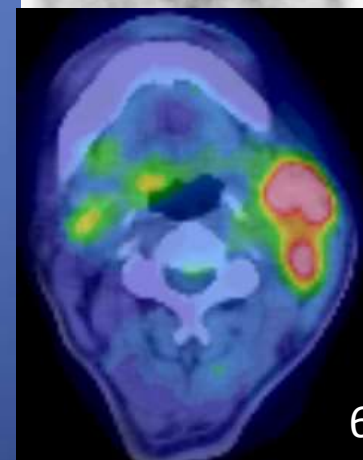
除菌後も増大のため、30Gy+リツキサン



1年半後



CMR



CMR

6コース後もCMR持続

悪性リンパ腫のFDG PET/CTにおける留意点

- ・サルコイドーシスやその他炎症性疾患との鑑別。
- ・同時・異時重複癌の合併。
- ・G-CSF投与後にみられる骨髄のびまん性集積。
- ・貧血や白血球増多など骨髄機能亢進による骨髄のびまん性集積
- ・化学療法や放射線治療後の影響。

まとめ

- 2014年に発表されたLugano分類に基づく悪性リンパ腫の診断、治療効果判定におけるFDG PET/CTの役割、評価方法を中心に解説。
- end PET、interim PETによる治療効果判定に基づき次の治療方針選択が検討される。
- 判定基準の更なるデータの蓄積が望まれる。
- 炎症との鑑別やG-CSFの影響などを留意すべき。

最後に、JAWROにちなんで、母校である大阪市立大学医学部医学研究科放射線診断学・IVR学/放射線腫瘍学教室ならびに同門の女性放射線腫瘍医が常勤として勤務、活躍している近畿の8病院を紹介した。