悪性リンパ腫の早期の治療効果と予後予測における ^{18}F-FDG PET の有用性の研究

代表：織内　　昇（群馬大学病院・核）

メンバー：樋口　徹也（群馬大学病院・核）　遠藤　啓吾（群馬大学病院・核）
塚本　憲史（群馬大学病院・血液内）　松田　博史（埼玉医科大学病院・核）
久慈　一英（埼玉医科大学病院・核）　村上　康二（獨協医科大学病院・PET セ）
中島光太郎（日立製作所日立総合病院・茨城県地域がんセ・放）

I．緒　　言

FDG-PET は多くのがんの病期診断に用いられ，適切な治療方針の決定と予後評価に寄与している．悪性リンパ腫でも初期診断における FDG-PET の有用性を示す多くのエビデンスがある．治療効果判定にも FDG-PET は有用である．悪性リンパ腫は化学療法が奏効することが多いが，再発して治療に抵抗性となった場合には別の治療法あるいは治療薬を使用する．したがって治療効果を正しく評価することは重要である．

FDG の集積はがん細胞の代謝を反映するため，従来からの CT などによる大きさの変化による評価よりも治療効果を正確に判定できる可能性がある．本ワーキンググループの課題は悪性リンパ腫の治療効果の早期判定における FDG-PET の有用性を評価する研究である．

II．悪性リンパ腫の診断における FDG-PET の有用性

悪性リンパ腫の診断における FDG-PET の陽性率は組織型によって異なる．ホジキンリンパ腫と中高悪性度群は FDG 集積が高いのに対して，低悪性度群である濾胞性リンパ腫などでは陽性率が低い．われわれの検討では，FDG 集積の standardized uptake value の平均値は，びまん性大細胞型リンパ腫が 9.9，ホジキンリンパ腫が 6.6 であったのに対して，低悪性度リンパ腫では 3.3 と低値であった[1]．組織型ごとの FDG 集積の詳細を表 1 に示す．節外性辺縁帯リンパ腫ならびに小細胞性リンパ腫などは FDG 集積が低いため診断に注意が必要であり，治療効果判定にも限界がある．一方，中高悪性度群では FDG 集積が高いため，治療効果判定や再発の評価を正しく行えることが期待できる．

III．FDG-PET による悪性リンパ腫の治療効果判定

FDG-PET が悪性腫瘍の治療効果判定に有用であることは，多くの研究から明らかにされており，実際に多くの施設で FDG-PET が利用されている．しかし固形癌や悪性リンパ腫の効果判定には，CT による腫瘍の大きさの変化を用いることが，一般的であり，ガイドラインに盛り込まれている．またわが国では，がんに対する FDG-PET の保険適用は，CT などによって確定できない転移や再発の診断であり，治療効果判定は含まれない．悪性リンパ腫に対しても，FDG-PET の保険適用は初期診断と再発診断であるが，治療効果判定にも FDG-PET は有用であり，実際に有用性を示す多くのデータが呈示されている[2,3]．

本研究では悪性リンパ腫の治療後に施行される FDG-PET の有用性を検討した．

Table 1 Uptake of ^{18}F-FDG according to the histological classification of malignant lymphoma

	No. of patients		max. SUV	
	FDG	FDG & ^{67}Ga	Median	Range
ALCL[1)]	5	4	12.0	4.1–14.3
AITL[2)]	5	4	8.6	7.3–14.9
NK/T-nasal[3)]	7	5	7.5	4.0–14.5
PTCL[4)]	9	6	8.8	4.0–15.6
BL[5)]	5	4	9.9	7.4–11.1
DLBCL[6)]	81	62	9.9	2.4–26.6
FL[7)]	44	31	4.8	1.4–15.5
MZLs[8)]			3.0	
MALT[9)]	52	43	3.1	1.2–14.8
SMZL[10)]	10	7	2.2	1.2–4.8
MCL[11)]	9	5	5.1	3.5–6.8
SLL[12)]	4	3	2.4	1.4–4.4
HL[13)]	23	16	6.6	2.1–17.1
SPTL[14)]	1	1	3.4	

1) Anaplastic large cell lymphoma
2) Angioimmunoblatic T-cell lymphoma
3) Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type
4) Peripheral T-cell lymphoma unclassified
5) Burkitt lymphoma
6) Diffuse large B-cell lymphoma
7) Follicular lymphoma
8) Marginal zone lymphoma
9) Mucosa-associated lymphoid tissue
10) Splenic marginal zone lymphoma
11) Mantle cell lymphoma
12) Small lymphocytic lymphoma
13) Hodgkin's lymphoma
14) Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Table 2 Clinical characteristics and pathological diagnosis of the patients with malignant lymphoma

Male/Female	12/14
Age	18–83 years old
Histological type	
Follicular lymphoma	10
Diffuse large B-cell lymphoma	9
Hodgkin's lymphoma	2
Cutaneous T-cell lymphoma	2
Mantle cell lymphoma	1
T-cell lymphoblastic lymphoma	1
Intravascular lymphoma	1

Table 3 Response to chemotherapy according to the period of assessment

Period	Rate of complete remission	
	PET	Final assessment
1–2 course	4/5	5/5
3–4 course	8/9 (6/7)	8/9 (6/7)
5–6 course	6/9 (4/7)	6/9 (4/7)
7–8 course	5/9 (3/7)	7/9 (5/7)

(First assessment)

1．対　　象

化学療法またはリツキシマブを含む化学療法を完遂し，治療開始後早期に FDG-PET を施行して治療前と比較した 26 症例を対象とした (表 2). 治療法はリツキシマブ (R) と cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone の 4 剤からなる化学療法の併用療法 (R-CHOP) が 19 例, CHOP 療法が 2 例，ABVD 療法 (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) が 2 例，その他が 3 例である．治療開始後の FDG-PET の施行時期は，1–2 コースが 5 例，3–4 コースが 9 例 (うち初回評価が 7 例), 5–6 コースが 9 例 (同 7 例), 7–8 コースが 9 例 (同 7 例) であった．効果判定は PET による評価と臨床的な最終評価を行い比較した．PET による評価は，FDG 集積がバックグラウンドと同程度以下まで減少したものを完全寛解とした．

2．結　　果

治療効果を表 3 に示す．PET による効果判定の結果完全寛解となった症例は，PET の施行時期ごとにみると，1–2 コースが 5 例中 4 例，3–4 コースが 9 例中 8 例 (うち初回評価が 7 例中 6 例), 5–6 コースが 9 例中 6 例 (同 7 例中 4 例), 7–8 コースが 9 例中 5 例 (同 7 例中 3 例) であった．臨床的な最終判定は 7–8 コースでは完全寛解が 9 例中 7 例 (同 7 例中 5 例) と PET による判定よりも 2 例多かった．

治療開始後に PET を複数回施行した 4 例では，すべての症例が初回に集積が陰性となって完全寛解と判定され，その後も集積は陰性であった．

3．考　　察

悪性リンパ腫で化学療法が有効な症例は，治療開始後早期の 2 ないし 4 コース後までに FDG 集積が陰性化することが多く，その時期に FDG 集積が残存する症例では治療が奏効しない可能性が高い．治療開始後の早期に効果判定を行うことは，治療が有効と考えられた場合にはその治療を予定通り継続し，治療が無効または寛解に至る可能性が低いと判断した場合には他の治療法に変更することである．悪性リンパ腫の治療は悪性度や前治療により異なるが，CHOP 療法や R-CHOP 療法などが一般的に行われる．これらの治療に抵抗性の場合には作用機序の異なる治療法を行う必要がある．現在では濾胞性リンパ腫など低悪性度群の再発例には ^{90}Y 標識抗 CD20 抗体 (ゼヴァリン) を用いるなど治療選択の幅が広がってきている．中高悪性度群に対しても治療法の進歩は著しい．したがって効果の高い適切な治療を行うために早期に効果判定を行う意義がある．今回のワーキンググループの検討結果は R-CHOP 療法をはじめとする治療効果を FDG-PET で早期に評価できることを示した．

2007 年に悪性リンパ腫の国際共同プロジェクト (International Harmonization Project) は，悪性リンパ腫の治療効果判定における PET の実施と画像解釈についてのガイドラインを発表した[4]．このプロジェクトは悪性リンパ腫研究の包括的な研究プロジェクトであるが，その一つとして効果判定基準を取り上げており，PET の施行時期，PET の施行方法と画像の判定方法などを細かく提言している．前述のように悪性リンパ腫における FDG-PET の陽性率は，組織型によって異なり，ホジキンリンパ腫やびまん性大細胞リンパ腫は FDG が高集積を示すため PET が必須とされている．その他の FDG 集積が低い悪性リンパ腫に対しては，治療前に FDG 集積が陽性であれば治療効果判定に用い，臨床試験でも腫瘍評価項目が奏効率の場合には FDG-PET の使用を推奨している．

わが国では FDG-PET を効果判定に利用する試みは一般的でないが，今回の研究は悪性リンパ腫の治療効果を早期に判定して治療選択に生かす臨床的意義があることを示唆している．また臨床試験の効果判定に PET 応用することは，悪性リンパ腫だけでなく新たに開発される治療法の効果判定にも有用と思われる．PET による効果判定に基づく治療戦略の有用性については，今後臨床試験を行って確認する必要がある．

文　　献

1) Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matsushima T, Yokohama A, et al: The usefulness of ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F-FDG-PET) and a comparison of ^{18}F-FDG-PET with 67gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma. *Cancer* 2007; 110: 652–659.
2) Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al: [^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106: 1376–1381.
3) Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al: FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52–59.
4) Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al: Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571–578.

Summary

Application of ^{18}F-FDG PET for the Assessment of Early Response to the Treatment and Prognosis of Patients

Noboru Oriuchi[*1], Tetsuya Higuchi[*1], Keigo Endo[*1], Norifuni Tsukamoto[*2], Hiroshi Matsuda[*3], Ichiei Kuji[*3], Koji Murakami[*4] and Kotaro Nakajima[*5]

[*1]*Department of Nuclear Medicine, Gunma University Hospital*
[*2]*Department of Hematology, Gunma University Hospital*
[*3]*Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical School Hospital*
[*4]*PET Center, Dokkyo Medical School Hospital*
[*5]*Department of Radiology, Hitachi General Hospital*

Positron emission tomography (PET) with [^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) is used for the diagnosis of various types of cancer. FDG-PET is used also for the assessment of therapeutic response as well as work-up of recurrence after therapy. Due to the characteristics of FDG-PET as an imaging tool, FDG-PET is supposed to be superior to the conventional imaging such as CT for the accurate assessment of the treatment response in patients with malignant lymphoma. Malignant lymphoma usually undergoes chemotherapy or chemoimmunotherapy as a treatment of stage III and IV patients. Recent advancement in the therapy of malignant lymphoma enables optional treatment strategies such as radioimmunotherapy with ^{90}Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody or oral fludalabine for indolent non-Hodgkin's lymphoma and high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.

The purpose of the present study was to determine the clinical value of FDG-PET for the early assessment of therapeutic response of malignant lymphoma. Twenty-six patients with malignant lymphoma were enrolled in the study. The subject consists of 10 patients with follicular lymphoma, 9 diffuse large B-cell lymphoma, and others. Therapeutic regimens were rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for 19 patients, CHOP and ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) for 2 patients each, and others. FDG-PET was performed before the initiation of therapy in all patients and after the therapy of 1–2 courses in 5 patients; and 3–4 courses, 5–6 courses, and 7–8 courses in 7 patients each. Complete remission on the PET (CR_{PET}) was defined as the FDG uptake lower than the background and compared with the final response assessment. CR_{PET} was acquired in 4 of 5 patients at 1–2 courses, 6 of 7 at 3–4 courses, 4 of 7 at 5–6 courses, and 3 of 7 at 7–8 courses. In the group of 7–8 courses, final response assessment revealed 2 patients excess of CR. In patients who underwent multiple PET studies during the treatment, all 4 patients showed CR_{PET} in its first assessment, and maintained CR thereafter.

The present study revealed that most of the patients achieved CR_{PET} up to 4 courses of therapy. The cases with remaining FDG uptake at this time were likely to be resistant to the therapy. The early assessment of therapeutic response may be accurately assessed by FDG-PET as early as 2 or 4 courses of therapy. Residual uptake of FDG in the lesion would be considered to be subject to the new therapeutic strategy. Clinical usefulness of the strategy based on the early response assessment with FDG-PET would be confirmed by the clinical trials.