

11

血液

BQ 91

悪性リンパ腫の病期判定と再発診断において
FDG-PET は推奨されるか？

ステートメント

悪性リンパ腫で FDG の取り込みが強い組織型においては、病期判定は PET で行うことを推奨する。再発検索に関しては、臨床症状や検査所見などによって疑われた場合に FDG-PET を行うことを推奨する。

■ 背景

悪性リンパ腫は全身に発生する性質をもつ。悪性リンパ腫の病変の広がりを診断し、病期を決定することは、治療方針の決定や予後予測に必要である。以前は全身精査に ^{68}Ga シンチグラフィが用いられていたが、近年、感度、特異度ともに勝る ^{18}F -FDG-PET が ^{68}Ga シンチグラフィに代わる検査となった。また、CT 装置と融合した PET/CT 装置の開発・進歩により、診断精度が飛躍的に向上し、 ^{18}F -FDG-PET/CT 検査（以下、FDG-PET）が主流になっている。多くの組織型の悪性リンパ腫において FDG-PET は治療効果判定に用いられており、PET による病期診断は治療前評価としての役割も果たしている。

■ 解説

悪性リンパ腫はホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分けられ、さらに非ホジキンリンパ腫は低悪性度リンパ腫、中悪性度リンパ腫、高悪性度リンパ腫に分類される。悪性リンパ腫の病期分類には、横隔膜上下の病変の広がりや節外病変を重視した Ann Arbor 分類が用いられている。

悪性リンパ腫は組織型により様々な FDG 集積を呈するが、ホジキンリンパ腫や中・高悪性度リンパ腫は FDG 高集積を示すため、節性および節外病変ともに PET での検出能は高い¹⁾。FDG 高集積の悪性リンパ腫では、PET の感度は 90% 以上であり^{2,3)}、PET により 10~30% の患者で病期が変更される。PET/CT と造影 CT を比較した研究では、節性病変の感度は 94% と 88%、特異度は 100% と 86%、一方、節外病変の感度は 88% と 50%、特異度は 100% と 90%、との報告がある⁴⁾。

2014 年の国際悪性リンパ腫会議において、Ann Arbor 分類の修正版である Lugano 分類 (2014) が作成された⁵⁾。Lugano 分類 (2014) では、FDG 高集積の悪性リンパ腫において治療効果判定に PET を用いる場合に、治療前に PET によって病期診断を行うとされている。また、ホジキンリンパ腫とびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では、PET による骨髄浸潤の検出能が高いため、FDG-PET を行っていれば骨髄生検を省略してもよいとされている⁶⁾。

FDG 集積が低い組織型（慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、菌状息肉腫、節性辺縁帯リンパ腫）では、病期診断における PET の有用性は定かではない。PET の施行は推奨されず、造影 CT を用いて病期診断を行う⁶⁾。また、中枢神経原発リンパ腫では、MRI による評価が推奨されている⁵⁾。消化管原発の悪性リンパ腫は節外病変が主病変であるため、Ann Arbor 分類と乖離することが多く、Ann Arbor 分類に加えて国際悪性リンパ腫会議で作成された消化管原発悪性リンパ腫用の分類が用いられる。

悪性リンパ腫の治療後の追跡や評価は、通常は、問診や身体所見、血球算定、生化学検査や画像検査が適切に行われ、臨床的に判断される。治療後の追跡中に臨床兆候を示す患者の 50~80% は再発と関連があり⁷⁾、また、再発の約 80% は最初に病変があった部位に生じる⁶⁾。悪性リンパ腫の再発検索において、画像検査では CT を実施する施設が多いと思われるが、FDG-PET を含めて画像検査を定期的に行うことの有用性を示すエ

ビデンスはなく⁸⁻¹⁰⁾、推奨されていない。

定期的な FDG-PET による再発検査は、偽陽性率が 20%を上回り、不必要な検査や生検、患者不安などを引き起こすとされている。臨床症状や検査所見などによって再発が疑われた場合に、FDG-PET は行われるべきである。

■ 検索キーワード・参考にした二次資料

悪性リンパ腫の病期判定においては、PubMed により malignant lymphoma, FDG PET, staging のキーワードを用いて検索した。悪性リンパ腫の再発診断においては、PubMed により malignant lymphoma, FDG PET, relapse, surveillance のキーワードを用いて検索した。

また、下記を二次資料として参考にした。

- 1) 日本血液学会 編：造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版。金原出版，2020
- 2) Cheson BD et al : Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25 (5) : 579-586, 2007
- 3) Carbone PP et al : Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 31 (11) : 1860-1861, 1971
- 4) Rosenberg SA : Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. Cancer Treat Rep 61 : 1023-1027, 1977
- 5) Cheson BD et al : Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma : the Lugano classification. J Clin Oncol 32 (27) : 3059-3068, 2014
- 6) Rohatiner A et al : Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 5 (5) : 397-400, 1994

| 文献 |

- 1) Cheson BD : Role of functional imaging in the management of lymphoma. J Clin Oncol 29 : 1844-1854, 2011
- 2) Weiler-Sagie M et al : ¹⁸F-FDG avidity in lymphoma readdressed : a study of 766 patients. J Nucl Med 51 (1) : 25-30, 2010
- 3) Isasi CR et al : A meta analysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucosepositron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer 104 : 1066-1074, 2005
- 4) Schaefer NG et al : Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease : coregistered FDG PET and CT at staging and restaging-do we need contrast-enhanced CT? Radiology 232 : 823-829, 2004
- 5) Barrington SF et al : Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma : consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 20 : 32 (27) : 3048-3058, 2014
- 6) Kostakoglu L et al : Current role of FDG PET/CT in lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 41 (5) : 1004-1027, 2014
- 7) Weeks JC et al : Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. J Clin Oncol 9 : 1196-1203, 1991
- 8) Jerusalem G et al : Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. Ann Oncol 14 : 123-130, 2003
- 9) Zinzani PL et al : Role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 27 : 1781-1787, 2009
- 10) Hiniker SM et al : Value of surveillance studies for patients with stage I to II diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 92 : 99-106, 2015

悪性リンパ腫の治療効果判定において FDG-PET は推奨されるか？

ステートメント FDG 集積を示す組織型の悪性リンパ腫(びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫や濾胞性リンパ腫, ホジキンリンパ腫等) においては, 治療終了時の効果判定は FDG-PET によって行うことを推奨する。

■ 背景

悪性リンパ腫の治療には, 主として化学療法が選択され, 状況により手術や放射線療法, 放射免疫療法が行われている。病変活動性の評価を得意とする FDG-PET が治療効果判定に用いられているが, この有用性に関しては, 蓄積データをもとにコンセンサスが発表されている^{1,2)}。

■ 解説

悪性リンパ腫の治療効果判定では, 病変サイズの観察を目的とした CT に加え, 病変活動性の評価のために, 以前は⁶⁸Ga シンチグラフィが用いられていた。2000 年代初頭より FDG-PET (PET/CT) がこれに代わって用いられるようになり, その有用性に関しては多数報告された。2007 年に Cheson らによってまとめられた International Harmonization Project Criteria では, 治療効果判定における FDG-PET の役割が明確化され, 以来 PET は, 悪性リンパ腫の治療効果判定に際して中心的な役割を果たすようになってきている。その後も様々な検討が重ねられ¹⁻⁷⁾, 2014 年には 2007 年判定基準の改訂版である Lugano 分類が発表された。

Lugano 分類では, 視覚的な 5 段階評価を採用し, 病変部での FDG 集積が肝臓と同等以下 (スコア 3 以下) であれば, 標準治療の際には悪性リンパ腫の活動性病変はない (陰性) と規定している。現時点ではこの視覚的評価が広く用いられている。2007 年判定基準では縦隔の血管プールをバックグラウンドと設定していたが, 治療後の偽陽性所見が多かったことから, 2009 年の国際会議を経て変更された^{5,6,8-11)}。FDG 集積を示す組織型の悪性リンパ腫(びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫や濾胞性リンパ腫, ホジキンリンパ腫等多くのリンパ腫) では, 治療終了時の効果判定にこの分類を用いるが, 治療前に FDG 集積を示さない場合には, CT を治療効果判定に用いる²⁾。SUV などの定量的指標を用いた効果判定は, 視覚的評価を補うものであるが, 蓄積データが未だ不十分であることや装置・施設間のばらつきも大きいことから, 必ずしも必要ではない。

治療効果判定は, 治療に伴う炎症等を考慮して, 少なくとも治療終了 3 週間後, 理想的には 6~8 週間後以降に行うことが望ましいとされている。免疫チェックポイント阻害薬は近年悪性リンパ腫治療においても用いられているが, 治療に伴う炎症反応が顕著なため, 偽陽性に注意しなければならない。Lugano 分類の progressive metabolic disease の判定が困難な場合には, 12 週間後に再検査を行う¹²⁾。

FDG-PET の病変活動性に関する鋭敏さを利用して, 治療開始後早期, 多くは化学療法 2 サイクル後に効果判定を行ってその後の方針を決定する interim PET に関する研究が, 近年欧州を中心に盛んに行われている。有用性に関して報告があるものの, 現時点では一定の評価は定まっておらず, 日常診療レベルで行うべきものではない。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫においては, interim PET 陰性の場合には予後良好である可能性があるが, 陽性であっても必ずしも予後不良とは限らない⁹⁾。一方, 進行期ホジキンリンパ腫では, interim PET 陰性, 陽性いずれの場合にも予後予測に有用であることが報告されている¹³⁾。interim PET の結果を治療介入に用いることに関しては, その可否について現在臨床試験が行われている。

■ 検索キーワード・参考にした二次資料

Pubmed により lymphoma, PET, response のキーワードを用いて検索した。

また, 下記を二次資料として参考にした。

- 1) Cheson BD et al : Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25 : 579-586, 2007
- 2) Cheson BD et al : Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma : the Lugano classification. J Clin Oncol 32 : 3059-3068, 2014
- 3) Juweid ME et al : Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma : consensus of the imaging subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 25 : 571-578, 2007
- 4) Barrington SF et al : Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma : consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 32 : 3048-3058, 2014

| 文献 |

- 1) Cerci JJ et al : Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. J Clin Oncol 28 : 1415-1421, 2010
- 2) Barnes JA et al : End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 22 : 910-915, 2011
- 3) Spaepen K et al : Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F] FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma : Is [18F] FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? J Clin Oncol 19 : 414-419, 2001
- 4) Micallef IN et al : Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. Blood 118 : 4053-4061, 2011
- 5) Pregno P et al : Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. Blood 119 : 2066-2073, 2012
- 6) Trotman J et al : Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma : analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol 29 : 3194-3200, 2011
- 7) Dupuis J et al : Impact of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy : a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. J Clin Oncol 30 : 4317-4322, 2012
- 8) Meignan M et al : Report on the first international workshop on interim-PET-scan in lymphoma. Leuk Lymphoma 50 : 1257-1260, 2009
- 9) Mamot C et al : Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). J Clin Oncol 33 : 2523-2529, 2015
- 10) Martelli M et al : [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma : results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 study. J Clin Oncol 32 : 1769-1775, 2014
- 11) Biggi A et al : International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma : interpretation criteria and concordance rate among reviewers. J Nucl Med 54 : 683-690, 2013
- 12) Cheson BD et al : Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood 128 : 2489-2496, 2016
- 13) Gallamini A et al : Early interim 2- [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma : a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 25 : 3746-3752, 2007

多発性骨髄腫の治療後活動性評価において FDG-PET/CT または PET の追加は推奨されるか？

推奨

多発性骨髄腫の治療後活動性評価に FDG-PET/CT, または PET の追加を弱く推奨する。
[推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：弱 (C), 合意率：100% (8/8)]

背景

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は MRI における骨病変の有無や個数が予後規定因子となることから、従来、全身または全脊椎・骨盤部 MRI が MM の画像評価の gold standard となってきた。新規に診断された MM (newly diagnosed MM : NDMM) における骨病変の検出能を比較した複数の研究でも MRI が全身 CT, 単純 X 線写真, 骨シンチグラフィ, FDG-PET/CT などと比較して優れていることが示されている¹⁾。一方、治療後症例 (previously treated MM : PTMM) では FDG-PET/CT が予後予測に有用であること²⁾ や微小残存病変 (minimal residual disease : MRD) の評価, 骨外病変の評価に有用である³⁾ ことが報告されている。しかし、PTMM における FDG-PET/CT または PET を通常の検査である MRI に追加することは有効かどうか、検討をした比較研究は少ない。したがって、本邦においては PTMM に対して MRI を使用したフォローアップが一般に行われているが、患者の予後向上, QOL (quality of life) の向上に繋がる十分な根拠はない。

解説

CQ に対して文献検索を行い一次、二次スクリーニングを経て、5 編のコホート研究³⁻⁸⁾、1 編の症例集積研究⁹⁾ に対して定性的システマティック・レビューを行った。PTMM の活動性病変評価のために MRI のみで評価した場合と FDG-PET/CT または PET を追加した場合の活動性病変検出指標を diagnostic odds ratio (DOR) として算出したところ、統合値は 5.98 (95% CI, 2.99~12.0, $p < 0.001$) となり、FDG-PET/CT または PET を追加した方で有意に DOR が高く、治療後 MM の活動性病変評価に有用であることがわかった¹⁰⁾。

いずれの報告においても共通している点は MRI では治療前の信号異常が遷延し、偽陽性が圧倒的に高いことであった。FDG-PET/CT または PET は代謝の変化を評価することで、よりの確な治療効果や再発病変評価が可能であったということである。ただし、FDG-PET/CT または PET も少ないながら放射線被ばくを伴う検査であるため、PTMM 全症例に FDG PET/CT を毎回施行することはできない。このリスク・ベネフィットを検討した報告は検索した文献には見当たらず、今後の課題であることは言うまでもない。

以上のような背景を踏まえ、本邦では PTMM の骨病変評価に MRI を用いるが、FDG-PET/CT または PET を追加した方がより正確に治療効果および再発の判定できるため、施行することを考慮できる。

検索キーワード・参考にした二次資料

PubMed により multiple myeloma, previously treated multiple myeloma, FDG PET, MRI のキーワードを用いて検索した。

また、下記を二次資料として参考にした。

- 1) Durie BG et al : International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20 (12) : 2220, 2006
- 2) Rajkumar SV et al : International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15 (12) : e538-e548, 2014

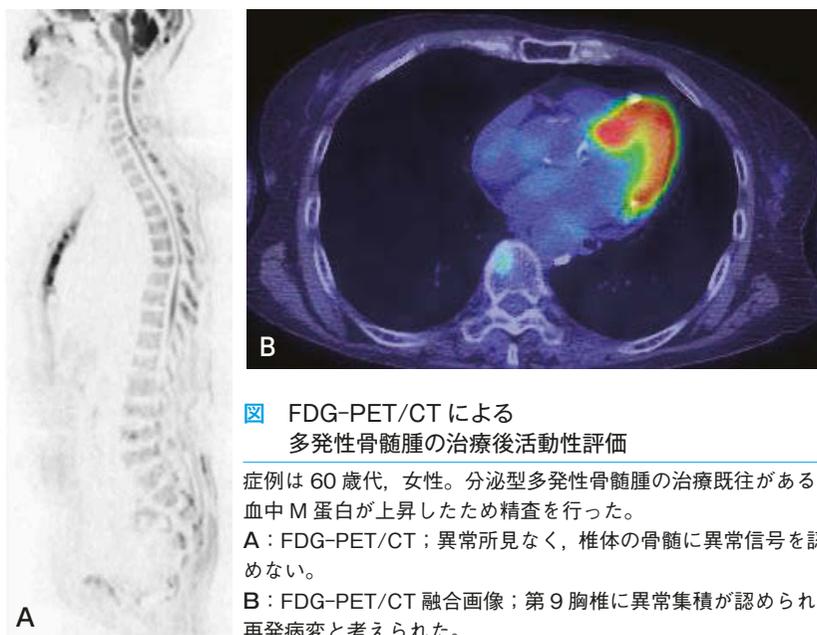


図 FDG-PET/CT による
多発性骨髄腫の治療後活動性評価

症例は 60 歳代，女性。分泌型多発性骨髄腫の治療既往がある。
血中 M 蛋白が上昇したため精査を行った。

A：FDG-PET/CT；異常所見なく，椎体の骨髄に異常信号を認めない。

B：FDG-PET/CT 融合画像；第 9 胸椎に異常集積が認められ，
再発病変と考えられた。

- 3) Hillengass J et al : International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 20 (6) : e302-e312, 2019
- 4) The National Institute for Health and Care Excellence Myeloma : diagnosis and management, 2016

文献

- 1) Fonti R et al : ^{18}F -FDG PET/CT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* 49 (2) : 195-200, 2008
- 2) Bartel TB et al : F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 114 (10) : 2068-2076, 2009
- 3) Lu YY et al : FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple myeloma : a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 37 (9) : 833-837, 2012
- 4) Cascini GL et al : Whole-body MRI and PET/CT in multiple myeloma patients during staging and after treatment : personal experience in a longitudinal study. *Radiol Med* 118 (6) : 930-948, 2013
- 5) Derlin T et al : Comparative diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur Radiol* 23 (2) : 570-578, 2013
- 6) Zamagni E et al : A prospective comparison of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 92 (1) : 50-55, 2007
- 7) Basha MAA et al : Diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET/CT and whole-body MRI before and early after treatment of multiple myeloma : a prospective comparative study. *Jpn J Radiol* 36 (6) : 382-393, 2018
- 8) Moreau P et al : Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial : results of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 35 (25) : 2911-2918, 2017
- 9) Spinnato P et al : Contrast enhanced MRI and ^{18}F -FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma : a comparison of results in different phases of the disease. *Eur J Radiol* 81 (12) : 4013-4018, 2012
- 10) Yokoyama K et al : Comparison of MRI and FDG-PET/CT for treatment response assessment in multiple myeloma : a meta-analysis (in press)