

化学療法後残存腫瘍に対する FDG-PET の 解釈に苦慮したセミノーマの 1 例

橋爪 章仁, 水野 伸彦, 河合 正記, 岸田 健
神奈川県立がんセンター

A CASE OF METASTATIC SEMINOMATOUS TESTICULAR TUMOR WITH COMPLICATED DIAGNOSIS BY FDG-PET

Akihito HASHIZUME, Nobuhiko MIZUNO, Masaki KAWAI and Takeshi KISHIDA
Kanagawa Cancer Center

¹⁸F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography (FDG-PET) for evaluation of the post chemotherapy residual tumor of the seminomatous testicular germ cell tumor is recommended by several guidelines. We report a case whose residual tumor was evaluated by FDG PET but the results were difficult to interpret. A 41-year-old male with left seminomatous germ cell tumor of the testis and 60 mm retroperitoneal lymph node (RPLN) metastasis was referred to our hospital. The International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC) was good prognosis. After high orchiectomy, three cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) chemotherapy normalized the tumor marker and the RPLN decreased to 15 mm. The standardized uptake value (SUV) max at the RPLN by FDG-PET was 2.93. Although residual viable cells were suspected, the SUV max was relatively low. Thus surveillance without additional therapy was selected. After observation for 25 weeks, the tumor grew to 25 mm. Then four cycles of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) chemotherapy were indicated for the recurrence. The RPLN was decreased to 15 mm, but the SUV max was still as high as 2.67 at 6 weeks after the last chemotherapy. We dissected the residual tumor suspecting viable cancer, but the pathological examination revealed necrotic tissue without any viable cells. He has had no signs of recurrence for 1 year and 9 months after the operation.

(Hinyokika Kyo 62 : 383-387, 2016 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_62_7_383)

Key words : Testicular tumor, Seminoma, FDG-PET

緒 言

進行性セミノーマにおいて、化学療法後の残存癌検出に関する ¹⁸F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography (FDG-PET) は、高い感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を有しており、残存癌有無の判定に用いることが各種ガイドラインで推奨されている。しかし、FDG-PET による残存腫瘍の評価は対象のサイズ、測定時期、standardized uptake values (SUV) の解釈などにより偽陽性、偽陰性が起こりうる事が知られており、その評価に当たっては他の情報を加味して慎重に行われるべきである。

今回われわれは FDG-PET の判断に苦慮した進行性セミノーマの症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 41歳, 男性

主 訴 : 左陰囊の腫脹

既往歴・家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 左陰囊の腫脹を主訴に前医を受診した。左精巣は無痛性、石様硬、鶏卵大に腫大を認めた。血液

検査で LDH 1,157 IU/L (正常値 120~240), HCG 27.1 mIU/ml (正常値 < 0.4) と上昇, computed tomography (CT) で長径 60 mm の腹部傍大動脈リンパ節腫大を認め、精巣腫瘍 cT1N3M0 と診断された。高位精巣摘除術後、追加治療目的に当院紹介となった。

現 症 : 身長 164 cm, 体重 59 kg, 左鼠径部に手術



Fig. 1. CT before chemotherapy: retroperitoneal lymph node metastasis.

癒痕あり

検査所見（精巣摘除術後7日）：LDH 754 IU/L, AFP 1.7 ng/ml（正常値 <20）, HCG 1.6 mIU/ml（正常値 <0.4）, 尿検査異常なし

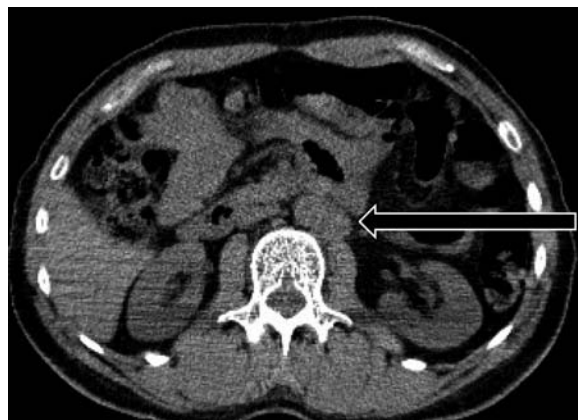
CT：腹部傍大動脈リンパ節腫大長径 60 mm（Fig. 1）

精巣腫瘍病理：Pure seminoma

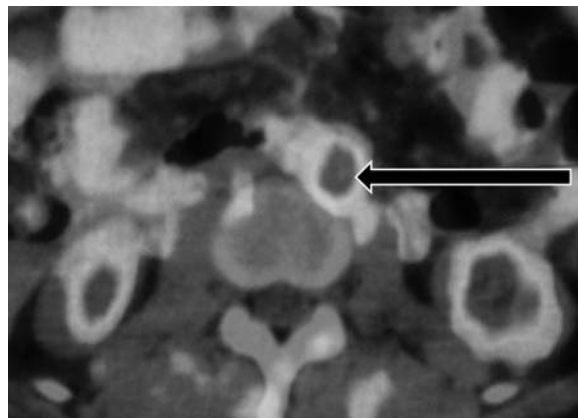
臨床病期：cT1N3M0, International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC) good prognosis

治療経過：セミノーマ, IGCCC good prognosis であったため導入化学療法として BEP 療法 (bleomycin 30 mg/body; day 1, 8, 15, etoposide 100 mg/m³; day 1~5, cisplatin 20 mg/m³; day 1~5, 21 days/cycle) を3コース, フルドーズで施行した。1コース後, 腫瘍マーカーは HCG, LDH とともに正常化した。3コース終了後8週目に施行した FDG-PET/CT で後腹膜リンパ節転移は 15 mm に縮小を認めたが, SUVmax は 2.93 であり PET 陽性と判定, 残存癌の疑いありと判断した (Fig. 2a, b)。

このため追加治療として2次化学療法または残存腫瘍切除を考慮したが, 患者は追加治療を希望せず, また SUVmax が比較的低値であったため偽陽性の可能



a



b

Fig. 2. FDG-PET/CT at 8 weeks after three cycles of BEP chemotherapy. a: RPLN was 15 mm. b: SUV max was 2.93.

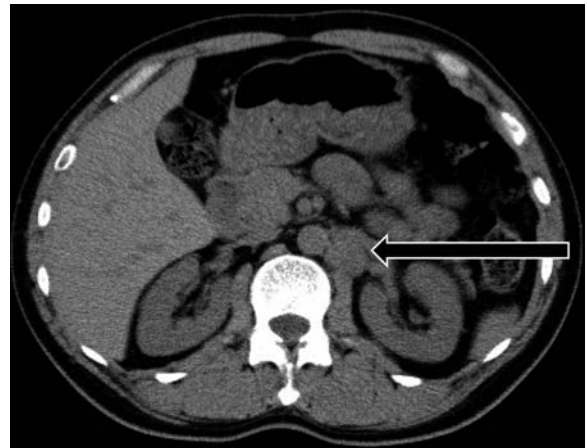


Fig. 3. CT at 25 weeks after three cycles of BEP chemotherapy: RPLN was 25 mm.

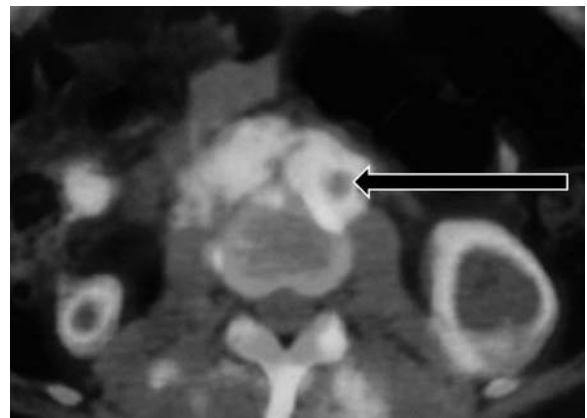


Fig. 4. FDG-PET/CT at 6 weeks after four cycles of TIP chemotherapy: SUV max was 2.67.

もあると判断し, 嚴重経過観察を行う方針となった。

しかしながら BEP 療法終了後25週目, 腫瘍マーカーの上昇は認めなかったが CT 上腫瘍径が 25 mm に増大し再発と判断した (Fig. 3)。救済化学療法として TIP 療法 (paclitaxel 175 mg/m³; day 1, ifosfamide 1.2 g/m³; day 1~5, cisplatin 20 mg/m³; day 1~5, 21 days/cycle) を選択しフルドーズで4コース施行。化学療法終了後6週目の FDG-PET にて腫瘍は 15 mm に縮小したが, SUVmax 2.67 であり再び PET 陽性と判定された (Fig. 4)。

前回の経過から残存癌の可能性は高いと判断, 化学療法抵抗性で病変は限局していたため, さらなる追加治療として後腹膜リンパ節郭清を施行することとした。腫瘍は大動脈に固着し剥離困難であったが, modified template で残存腫瘍を含むリンパ節郭清を施行。出血量 650 ml, 手術時間 7 時間 35 分で重篤な合併症なく終了した。術後イレウスを認めるも保存的治療で軽快し, 術後26日目に退院となった。病理結果は壊死と線維化組織を認め viable cell なしという結果であった。

術後1年9カ月, 腫瘍マーカー, 画像診断上再発を認めていない。

考 察

精巣腫瘍は, ヒト悪性腫瘍の1~2%を占めるに過ぎないが, 15~34歳男性の間ではもっとも頻度の高い固形腫瘍である。精巣腫瘍のうち, 胚細胞性腫瘍が95%を占め, セミノーマは胚細胞性腫瘍の約半数を占める組織型で, 適切に治療すれば比較的予後の良い疾患である¹⁻³⁾。

セミノーマ転移巣に対する化学療法の反応性は良好であるが, 残存病変を認めた場合には viable cell 残存の可能性を考慮しなければならない。Viable cell があれば追加化学療法または残存腫瘍摘出が必要であり, 壊死組織であれば経過観察を選択しうる。

セミノーマの化学療法後残存腫瘍は癒痕化が強く大血管に固着しており, 郭清術は非常に困難で合併症が多い高侵襲の手術となる。そのため, 残存腫瘍の組織型を推定し, 不要な手術を回避することはきわめて重要である。LDH 以外に有効な腫瘍マーカーの存在しないセミノーマにおいても, 様々な予測因子の検討が行われ, 従来は残存腫瘍のサイズが viable cell 残存の指標に有用であるとされてきた。残存腫瘍 3 cm 以上の約20%に残存癌が存在し, 3 cm 未満症例ではほぼ残存癌が検出されなかったとの報告があり⁴⁾, 手術適応の指標の1つとなっている。しかし一方で 3 cm 以上の腫瘍の8割は癌を認めていないことから, より高い精度で残存腫瘍病理の予想が求められてきた。

このような背景の中, 1980年頃より実用化された FDG-PET は悪性腫瘍存在の有無を判定しようと期待され, 胚細胞腫瘍においても応用されてきた⁵⁾。

セミノーマにおける FDG-PET の有用性は前向き試験で立証されている。De Santis らは, 56例での前向き試験 SEMPET trial で化学療法後のセミノーマにおける FDG-PET の有用性について報告している⁶⁾。Viable cell 判定の有効性について CT による残存腫瘍径 3 cm の判定基準と FDG-PET における判定を比較すると, 感度70% (95% CI, 34~90%), 80% (95% CI, 44~95%), 特異度74% (95% CI, 58~85%), 100% (95% CI, 92~100%), 陽性的中率37% (95% CI, 16~69%), 100% (95% CI, 63~100%), 陰性的中率92% (95% CI, 78~98%), 96% (95% CI, 85~99%) であり, いずれにおいても FDG-PET の方が残存腫瘍評価に優れていることが示された。さらに Muller J, Becherer A らも同様の結果を示し, FDG-PET の有用性が立証されている^{7,8)}。

SEMPET trial では化学療法後4~12週後に PET が施行されているが, SEMPET trial の後ろ向きの validation では FDG-PET の施行時期について, 127例

での検証が行われた⁹⁾。化学療法後6週間をカットオフとすると, 6週以前では, 感度50% (95% CI, 24~76%), 特異度77% (95% CI, 65~85%), 陽性的中率25% (95% CI, 11~47%), 陰性的中率91% (95% CI, 80~96%) であるが, 6週目以降では感度82% (95% CI, 52~95%), 特異度90% (95% CI, 77~96%), 陽性的中率69% (95% CI, 42~87%), 陰性的中率95% (95% CI, 83~99%) と, 化学療法終了後6週目以降に PET を施行した方が, 診断能が高いことが報告された。また, 6週目以降に PET を施行した残存腫瘍 3 cm 以上の群では, 感度88% (95% CI, 53~98%), 特異度92% (95% CI, 76~98%), 陽性的中率78% (95% CI, 45~94%), 陰性的中率96% (95% CI, 80~99%) とより高い精度であることが示された。

PET の偽陽性, 偽陰性の機序については以下のように考えられている。すなわち化学療法終了後早期には, マクロファージなどの貪食細胞や, 肉芽組織が壊死組織に多く存在する。それらに FDG が取り込まれるため PET が偽陽性となることがあり, PET の精度は低くなる。また, 腫瘍径が 5 mm 以下と小さい場合には偽陰性の原因となるとも論じられている⁹⁾。Giorgio Treglia らも炎症病変が偽陽性の原因となり, 分析感度以下の小病変や, 増殖活動性の低さによる FDG 取り込みの低下が偽陰性の原因だと報告している¹⁰⁾。また, 炎症性変化以外の偽陽性の原因として奇形腫成分の存在も論じられている。奇形腫成分への FDG の蓄積がその理由とされており, 非セミノーマにおいては奇形腫成分を含むことが PET の信頼性を低下させる一因であると考えられている¹¹⁾。

一方で, セミノーマの性腺外原発症例や, 高齢の症例では偽陽性が多い傾向があるとの報告も見られるが, 単一施設の症例数も少ない報告であるため関連性は不確実である¹²⁾。

このように FDG-PET による判定には偽陽性, 偽陰性が起こりうる事を認識する必要があるが, PET の陽性陰性の判定基準そのものにも注意が必要である。

FDG-PET において FDG 取り込みの指標として用いられている standardized uptake value (SUV) は, 腫瘍の活動性を評価するのに適しているが, 一方で様々な因子に影響を受けるという性質を持つ。体脂肪率, 血糖値, FDG 静脈注射から撮影までの時間, PET 装置の解像力などの多くの因子に影響を受けるため, 検体間, 施設間で SUV 値は異なる¹³⁾。セミノーマにおける SUV の中央値 (range) は 7.3 (5.5~9.1), 8.82 (3.2~12.7), 9.2 (7.2~13.5) などの報告がある¹⁴⁾が, PET 陽性の基準は明確化されていない。そのため, SUV 値よりも視覚的な評価に重点を置いて PET 陽性と判断している文献が多い^{9,10)}。当院にお

ける画像診断医による判定も精巣腫瘍での SUV による明確な判定基準は確立しておらず、当院の肺癌で用いている SUV 2.5 以上を陽性とする判定基準を参考に周囲との取り込みの違いを陽性所見の判断基準としている。すなわち、PET による判定にはきわめて主観的な判定が用いられる事を念頭に置かねばならない。

本症例で行われた 2 回の FDG-PET は初回化学療法終了後 8 週目および救済化学療法後 6 週目と適切な時期に施行されており、いずれも放射線画像診断医により陽性と判断された。しかし初回化学療法後の陽性所見は SUV 2.9 と比較的低値であり、腫瘍径は 15 mm と小さく、縮小率も高かったことからわれわれは偽陽性の可能性もあると考え、患者の希望に沿ってサーベイランスを選択した。しかしながらその後の経過観察中に 15~25 mm と明らかに増大したことから癌が残存している可能性が高いと判断し、救済化学療法により腫瘍が再度縮小したこと、その後の摘出で奇形腫成分を認めず growing teratoma が否定されることなどの点も考慮すると、病理学的証明はされていないが初回治療後の残腫瘍は viable cell が残存していた可能性が高く、われわれの偽陽性という判断は誤りであったと考えている。

一方、救済化学療法として行った TIP 後の FDG-PET では、SUVmax 2.67 と若干低下したものの依然周囲組織に比べて FDG 取り込みは多く、初回導入化学療法後の腫瘍増大の臨床経過を考慮し残存癌の可能性が高いと判断し残腫瘍摘出術を選択した。しかしながら摘出標本は壊死組織のみであり、この PET の結果は偽陽性であり、結果的には必要のない手術を施行したことになる。今回の症例は精巣原発のセミノーマの症例であり、奇形腫を示唆する画像所見や病理診断ではなかったことから炎症性変化による偽陽性の可能性が高いと考えられる。

2 回の PET の解釈がいずれも最終診断と異なる判断であったことになるが、残存腫瘍径 3 cm 未満の症例では、PET の信頼度は低く、本症例のように偽陽性、あるいは偽陰性となる可能性があることを常に心に留めておくべきであろう。また SUV 値による判定は上記したように、主観的に判断される数値であるということを理解の上、PET 施行の時期、腫瘍径、腫瘍マーカー値、画像の視覚的評価、偽陽性、偽陰性の可能性を加味した上で PET の結果を評価し総合的に判断した上で治療方針を決定することが重要であると考えられた。

結 語

今回われわれは、化学療法後残存腫瘍に対して 2 度にわたり FDG-PET の評価の判断に苦慮したセミノー

マの 1 例を経験した。セミノーマにおける FDG-PET の有用性とその限界について文献的考察を加え報告した。残存腫瘍径が 3 cm 以上の症例では、化学療法後 6 週間以上経過してからの PET 評価は高い精度を有するが、3 cm 未満の症例では精度が落ち、偽陽性や偽陰性となることを念頭の上、総合的な判断で FDG-PET の結果を評価するべきであると考えられた。

文 献

- 1) 三木恒治, 荒井陽一, 羽瀨友則, ほか: 精巣腫瘍診療ガイドライン, 日本泌尿器科学会編, 2015年版, pp 1-8, 金原出版, 東京, 2015
- 2) Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer. Version 2, pp MS-2, National Comprehensive Cancer Network, 2015
- 3) Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al.: Guidelines on Testicular Cancer. pp 7, European Association of Urology, 2015
- 4) Daneshmand S, Albers P, Fosså SD, et al.: Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *Eur Urol* **62**: 867-876, 2012
- 5) Huddart RA: Use of FDG-PET in testicular tumours. *Clin Oncol* **15**: 123-127, 2003
- 6) De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al.: 2-18 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* **22**: 1034-1039, 2004
- 7) Müller J, Schrader AJ, Jentzmik F, et al.: Assessment of residual tumors after systemic treatment of metastatic seminoma: ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography-meta-analysis of diagnosis value. *Urology A* **50**: 322-327, 2011
- 8) Becherer A, De Santis M, Karanikas G, et al.: FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumor in postchemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol* **54**: 284-288, 2005
- 9) Bachner M, Lorient Y, Gross-Goupil M, et al.: 2-18 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol* **23**: 59-64, 2012
- 10) Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al.: Diagnostic performance of fluorin-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patient with seminoma: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 852681, 2014
- 11) Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al.: [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: The German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. *J Clin Oncol* **26**: 5930-

- 5935, 2008
- 12) Decoene J, Winter C and Albers P: False-positive fluorodeoxyglucose positron emission tomography results after chemotherapy in patients with metastatic seminoma. *Urol Oncol: Seminars and Original Investigations* **33**: 23.e15-23.e21, 2015
- 13) Keyes JW Jr: SUV: Standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* **36**: 1836-1839, 1995
- 14) Huddart RA: Use of FDG-PET in testicular tumours. *Clin Oncol* **15**: 123-127, 2003
- (Received on October 26, 2015)
(Accepted on March 24, 2016)