

# がん治療後のsecond primary malignancy

- 当科における現況とPET/CTの役割と限界 -

独立行政法人国立病院機構

九州がんセンター 血液内科

鵜池 直邦

2014.9.20 ホテルグランピア大阪

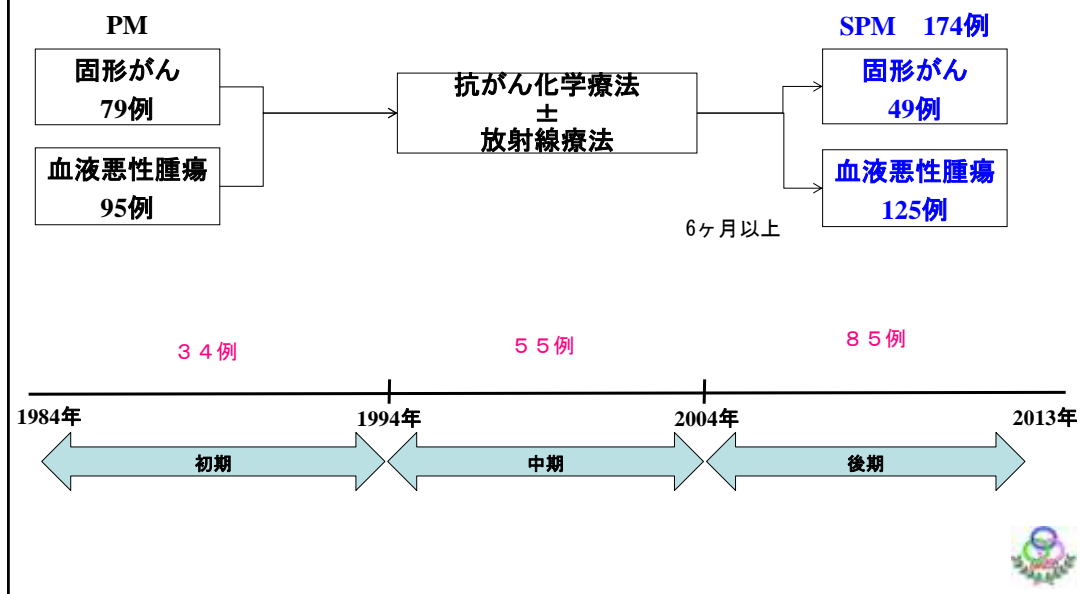


## Second primary malignancy (SPM) とは

- 二次がんまたは治療関連二次性悪性腫瘍と呼ばれている疾患と同一で、通常最初のがん(一次がん；**primary malignancy[PM]**)に対する**抗がん化学療法ないし放射線療法**を施行した後、6か月以上経過後に一次がんとは異なる悪性疾患を合併した場合、2番目の悪性疾患を**second primary malignancy (SPM)**と呼ぶ。
- 九州がんセンターでは、血液内科で血液悪性疾患で治療を受けた患者を対象に1984年から症例を集積しており、本日は2013年までの174例について紹介する。



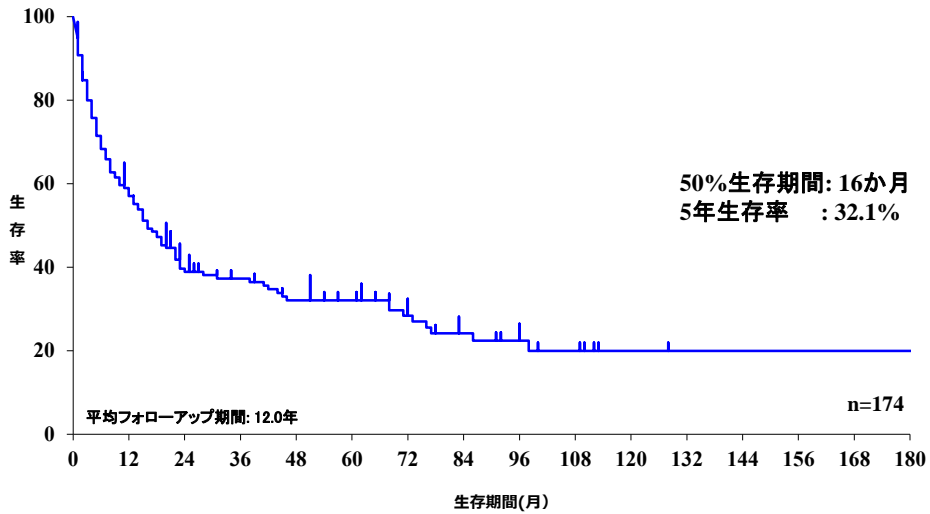
## 解析対象患者



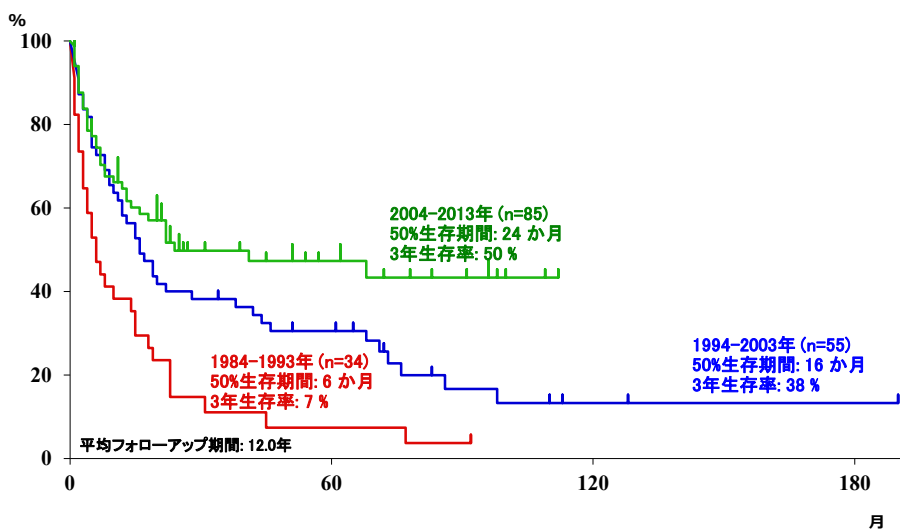
## 二次がん症例の全体像

|                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| 症例数 :              | 174 (期間 : 1981-2013年)  |
| 男/女 :              | 99 / 75                |
| HTLV-1 + / - / 不明  | 15(うちATL 7) / 133 / 26 |
| 血→血 / 血→固 / 固→血    | 46 / 49 / 79           |
| 一次がん (血液がん / 固形がん) | 95 / 79                |
| 二次がん診断時年齢中央値 :     | 65 (7-87)歳             |
| 二次がん (血液がん/固形がん)   | 125 / 49               |
| 一次がん～二次がんの期間(Y) :  | 0.5-24.9 (median 5.0)  |
| 三次がん あり/なし         | 16 / 158               |
| 生存/死亡              | 60 / 114               |

## 全生存曲線



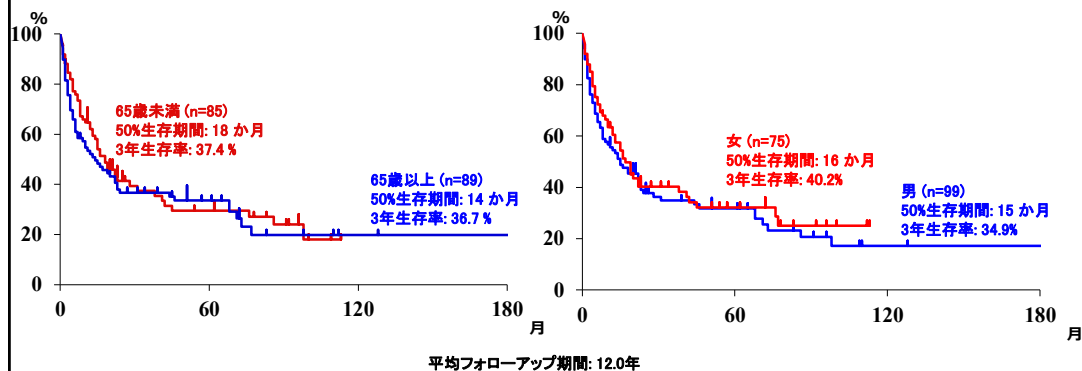
## 年次推移による全生存曲線



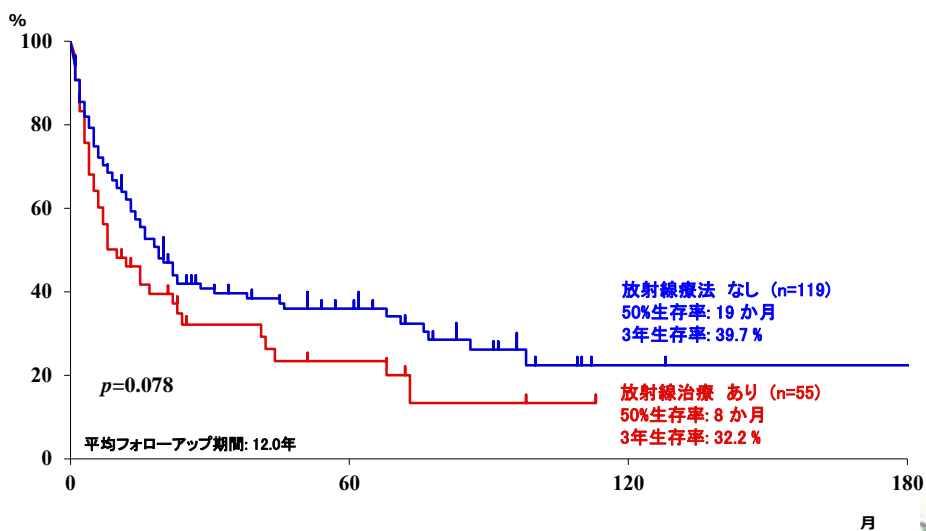
## 全生存曲線

65歳未満 vs 65歳以上

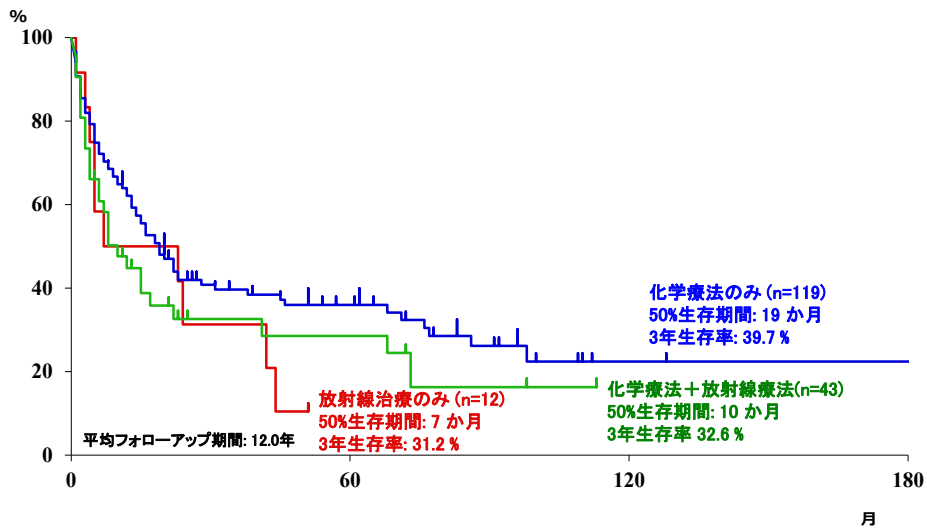
性別による



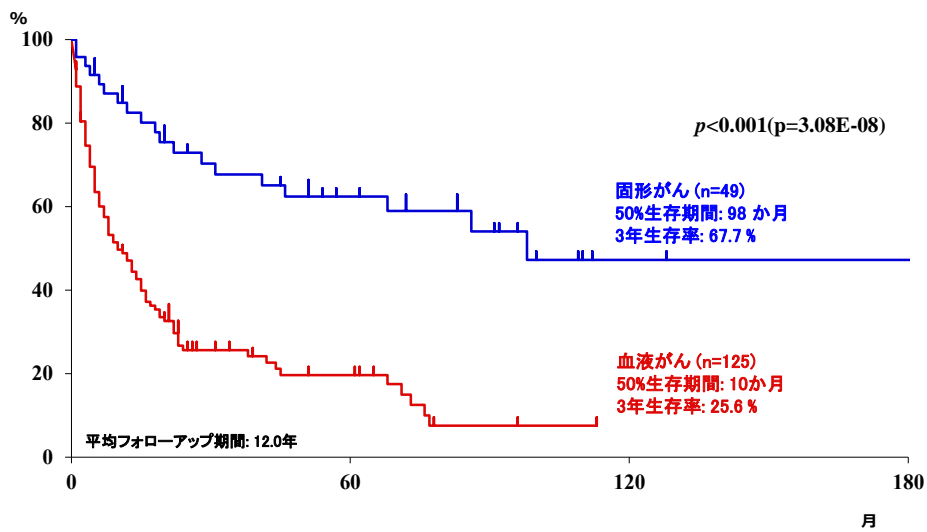
## 放射線治療による生存曲線



## 治療別生存曲線



## 二次がんの種類別生存曲線



## 血液悪性腫瘍治療における進歩

### 1) 移植療法

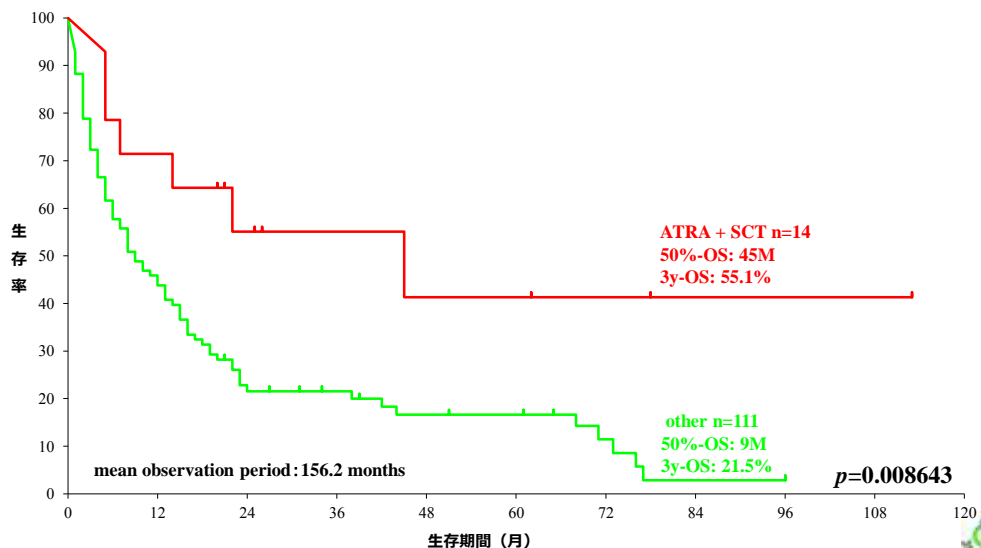
造血幹細胞移植  $\left\{ \begin{array}{l} \text{高齢者(70歳まで); ミニ移植} \\ \text{幹細胞源: 末梢血、臍帯血} \end{array} \right.$

### 2) 新規薬剤(分子標的治療薬を含む)

- ・急性前骨髄球性白血病 → ATRA, Amnolake, 亜ヒ酸
- ・慢性骨髄性白血病 → Imatinib, Dasatinib, Nilotinib
- ・悪性リンパ腫 → Rituximab, Bendamustine, Zevalin
- ・多発性骨髄腫 → Bortezomib, Lenalidomide
- ・成人T細胞白血病 → Mogamulizumab



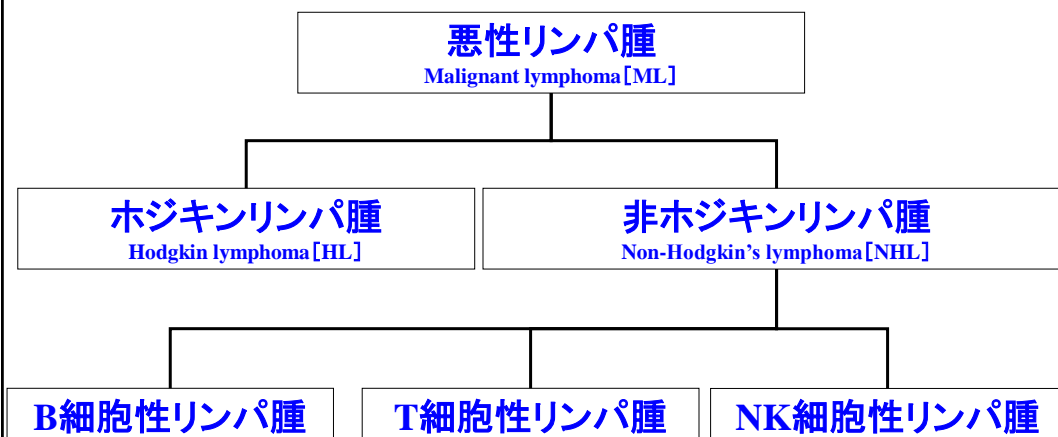
## 二次がん(血液悪性腫瘍)の生存曲線 移植療法ないし分子標的薬による治療 vs その他の治療



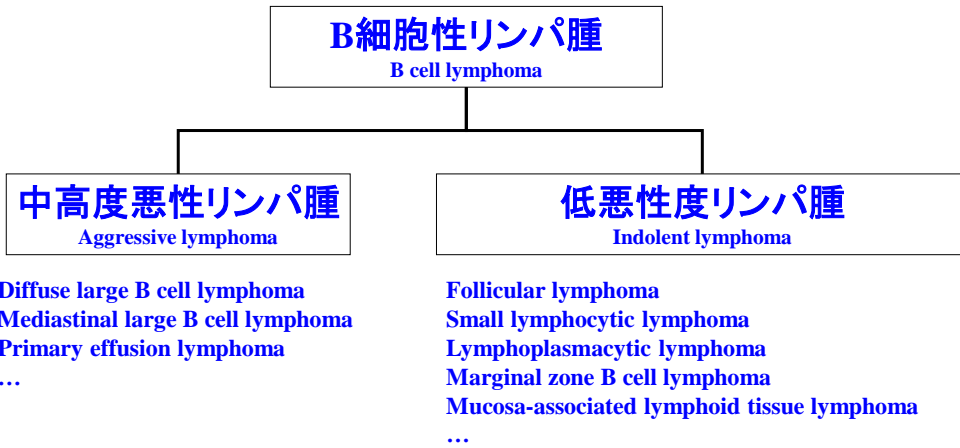
- このSPM 174例は種類が多種多様にわたり累積発生率が算出できないことにより、**一次がんで最も症例数の多い悪性リンパ腫症例のみに絞って以下の解析を行った。**
- 本日は、放射線画像診断の会でもあり、**悪性リンパ腫の病状の評価が画像診断で可能であるという利点もある。**



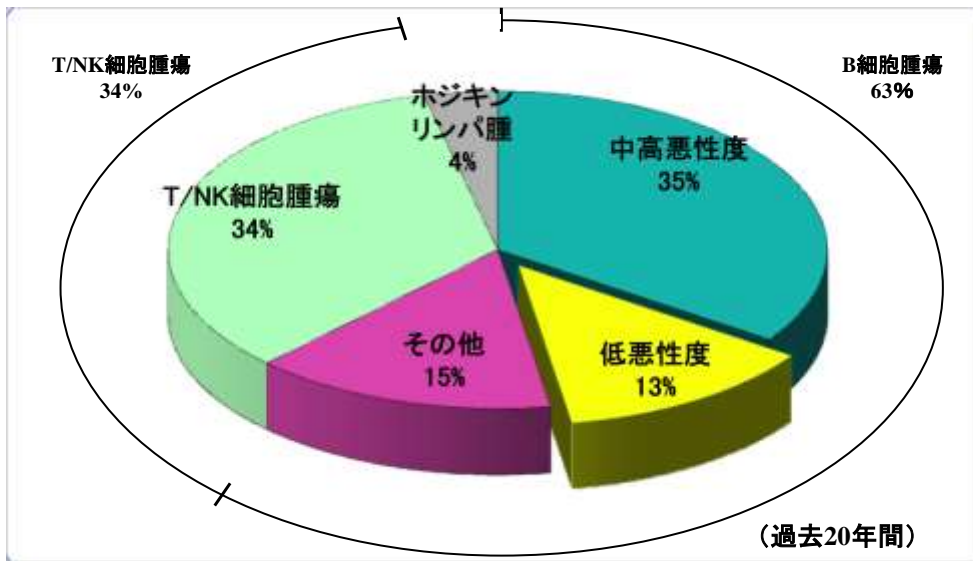
## 悪性リンパ腫の分類



## 非ホジキンリンパ腫の分類

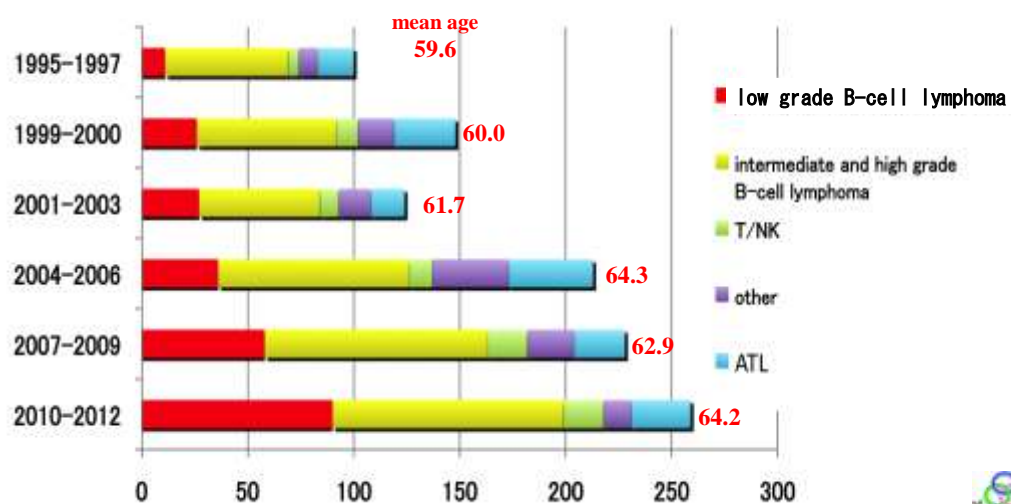


## 九州がんセンターでの悪性リンパ腫の分類による頻度





## 九州がんセンターにおける悪性リンパ腫の 高齢化とサブタイプの経時的変化



## 悪性リンパ腫治療後 二次性悪性腫瘍発生例

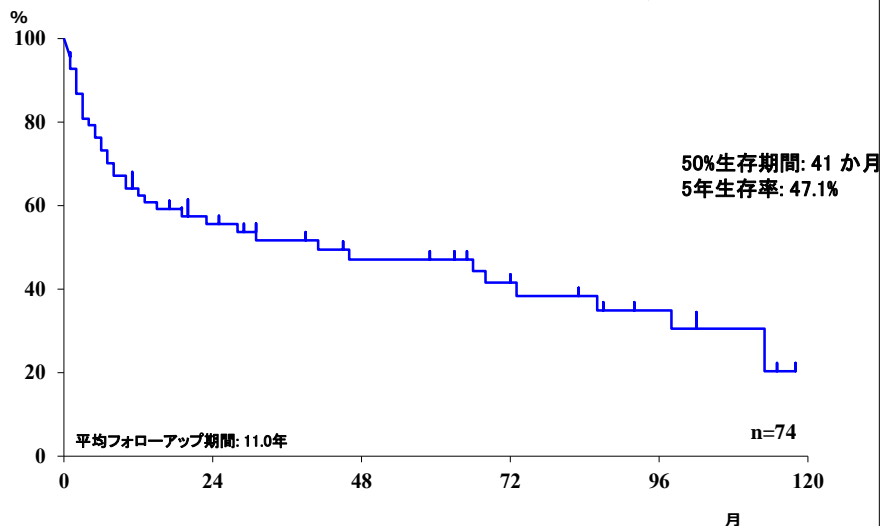
| ホジキン・非ホジキンリンパ腫      | 症例数   | 二次性悪性腫瘍発生例数<br>(症例数に対する発生率) |
|---------------------|-------|-----------------------------|
| ホジキンリンパ腫(HL)        | 73    | 7 (9.6%)                    |
| 非ホジキンリンパ腫(NHL) B細胞性 | 1,067 | 48 (4.5%)                   |
| T細胞性                | 495   | 14 (2.8%)                   |
| (ATL)               | (292) | (4) (1.4%)                  |
| その他                 | 7     | 0 (0%)                      |
| 不明                  | 29    | 0 (0%)                      |
| 全症例数                | 1,671 | 69 (4.1%)                   |

## 悪性リンパ腫治療後 二次性悪性腫瘍発症例

|                  | 年齢中央値           | 二次性悪性腫瘍疾患名   |  | 潜伏期間(年)<br>(平均)     |
|------------------|-----------------|--|--|---------------------|
| 二次性悪性腫瘍<br>(69例) | 63<br>(15 - 87) |  |  | 0.5 - 15.7<br>(6.1) |
| 血液がん<br>(27例)    | 69<br>(15 - 84) | MDS; 15<br>AML; 5<br>NHL; 4  | CML; 1<br>ALL(Ph+); 1<br>EBV/PTLD; 1                                       | 0.5 - 15.7<br>(7.2) |
| 固形がん<br>(42例)    | 65<br>(29 - 87) | 肝臓がん; 7<br>大腸がん; 7<br>子宮がん; 4<br>乳がん; 4<br>腎がん; 4<br>肺がん; 3<br>食道がん; 2<br>胃がん; 2<br>膵がん; 2 | 胸腺腫; 1<br>甲状腺がん; 1<br>胆管がん; 1<br>皮膚がん; 1<br>膀胱がん; 1<br>盲腸がん; 1<br>前立腺がん; 1 | 0.5 - 15.5<br>(5.4) |



## 悪性リンパ腫治療後二次性悪性腫瘍の生存曲線

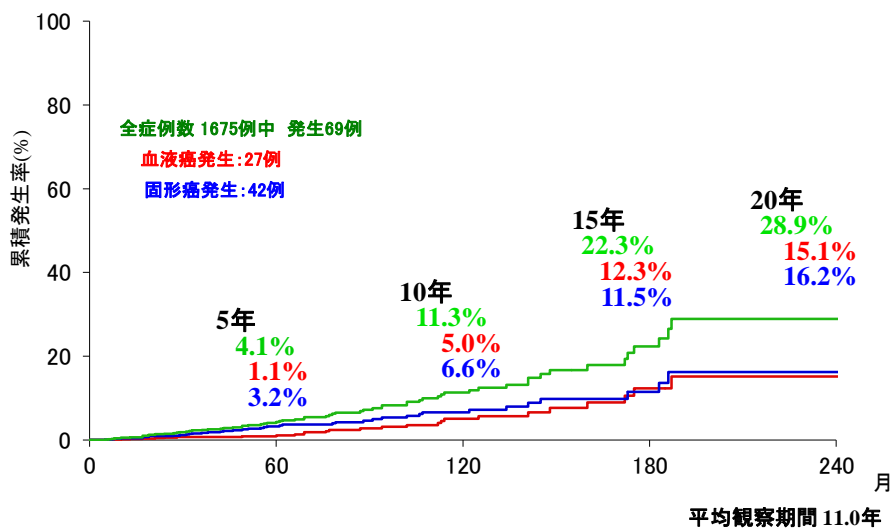


## 悪性リンパ腫治療後 二次性悪性腫瘍症例の死亡率と直接死因

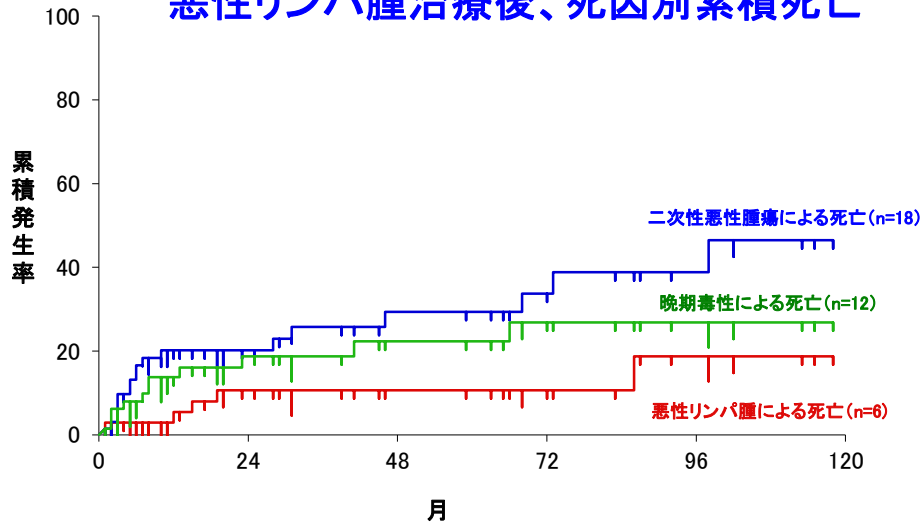
|                     | 二次性悪性腫瘍<br>(69例) | 血液がん<br>(27例)  | 固形がん<br>(42例)  |
|---------------------|------------------|----------------|----------------|
| 死亡率<br>(死亡例数)       | 56.5%<br>(39例)   | 81.5%<br>(22例) | 40.5%<br>(17例) |
| 直接死因                |                  |                |                |
| NHL                 | 6例               | 2例             | 4例             |
| 二次性悪性腫瘍             | 17例              | 10例            | 7例             |
| 三次性悪性腫瘍             | 1例               | 0              | 1例             |
| 感染症                 | 6例               | 5例             | 1例             |
| 出血                  | 4例               | 4例             | 0              |
| 急性腎不全               | 1例               | 1例             | 0              |
| 心肺機能低下              | 1例               | 0              | 1例             |
| 不明                  | 3例               | 0              | 3例             |
| 直接死因が二次性悪性腫瘍に関連するもの | 77.8%            | 86.4%          | 64.3%          |



## 悪性リンパ腫治療後の二次性悪性腫瘍の累積発生率



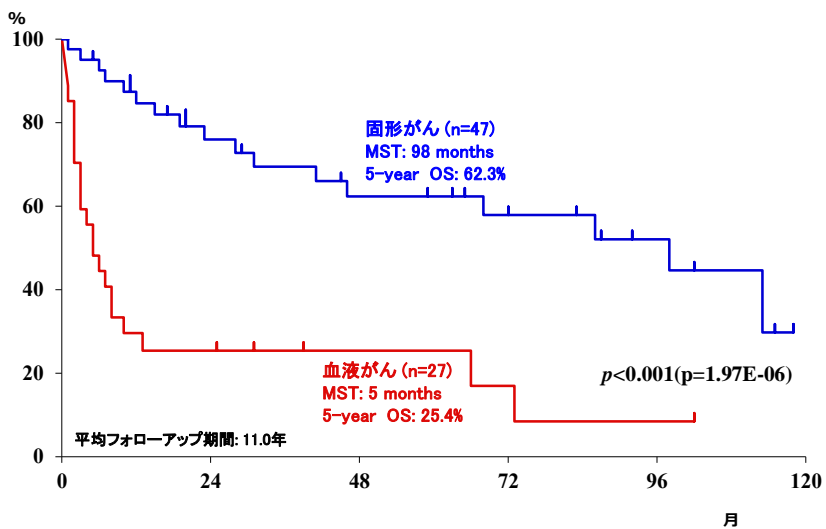
## 悪性リンパ腫治療後、死因別累積死亡



平均観察期間 11.0年



## 悪性リンパ腫治療後二次性悪性腫瘍の生存曲線



- 治療法の進歩によりがん患者が長期生存できるようになったこと、および患者の年齢が高齢化したことなどで、SPMの患者が増加していると考えられる。
- それらの患者の予後は、SPMが固形がんの場合と血液悪性腫瘍の場合とで大きく異なる(血液悪性疾患の方がはるかに悪い)。
- SPMが血液悪性腫瘍の場合でも、分子標的治療薬を用いた場合や造血幹細胞移植を施行した場合は、予後の改善が期待できる。
- SPM診療においてPET/CTの果たす役割について、我々が経験した5症例を提示する。



## 症例 1

### 19歳 女性

主 訴: 右頸部腫瘍

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 祖母(父方)肺癌、高血圧 祖母(母方)子宮癌

生活歴: 特記事項なし

現病歴: 1995年5月右頸部腫瘍、腰痛出現し徐々に増強。発熱あり。

6月当科入院

入院時現症: 身長159cm 体重45kg 血圧112/66mmHg

意識: 清明 貧血(-) 黄疸(-) 肝脾腫(-)

両頸部～鎖骨上窩に最大直径2cmのリンパ節多数触知。

右ソケイ部に米粒大のリンパ節数個触知。



## 経過

19歳でHL発症(nodular sclerosis, stage III B)。

ABVD 6コースと放射線療法 (IFR; 頸部/胸部 50.2Gy、腹部大動脈周囲 30Gy) 施行するも新病変出現、さらに頸椎照射(50Gy)と自家末梢血+骨髄移植 (DHAP療法→前処置 ; MCNU+CPA+VP-16)で完全寛解に至った。

28歳(発症10年後)で寛解確認のためFDG PET/CTを撮影したところ右乳房に取り込みを認め、超音波ガイド下の針生検で非浸潤癌と診断され、根治切除施行し完治した。



## 治療経過

Hodgkin lymphoma

ABVD  
Radiation  
DHAP  
Auto-BMT  
(前処置; MCEC)

| Chemotherapeutic agents |          |
|-------------------------|----------|
| ADM                     | 420 mg   |
| VLB                     | 120 mg   |
| DTIC                    | 4320 mg  |
| BLM                     | 120 mg   |
| Ara-C                   | 10960 mg |
| CDDP                    | 137 mg   |
| CPA                     | 7600 mg  |
| MCNU                    | 250 mg   |
| VP-16                   | 1200 mg  |
| Radiation               |          |
| Neck-midastinum         | 50.8 Gy  |
| para-aorta              | 30 Gy    |
| C-spine                 | 50 Gy    |

Breast cancer

Ope (curative)  
Tamoxifen citrate →

Cardio-vascular  
symptoms (息切れ、頻脈)  
→ 進行性に増悪

Death from  
cardio-vascular  
dysfunction  
(急死)

July  
1995

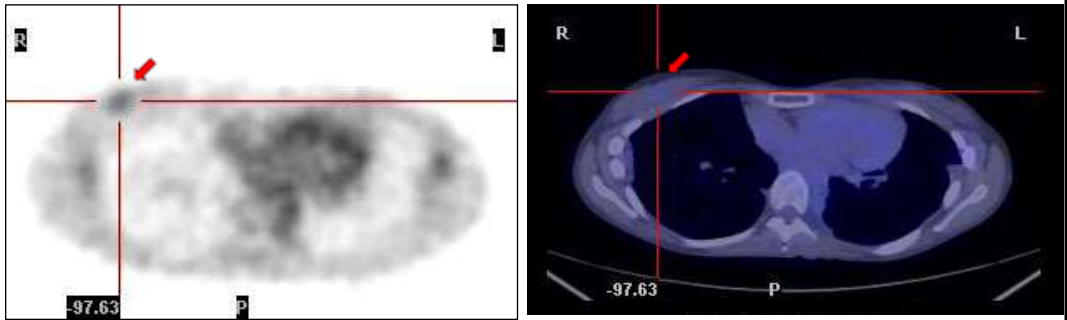
Oct.  
2005

Feb.  
2007

March  
2009



## 乳がんのFDG PET/CT像

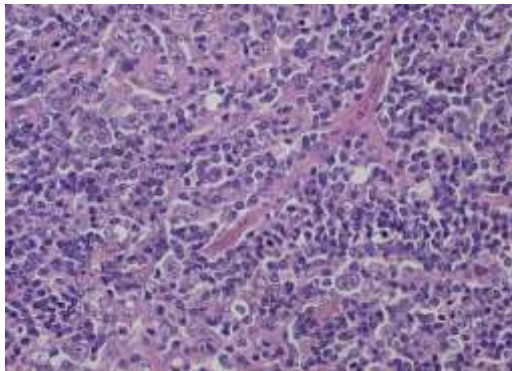


Oct. 2005 (HL発症10年後)



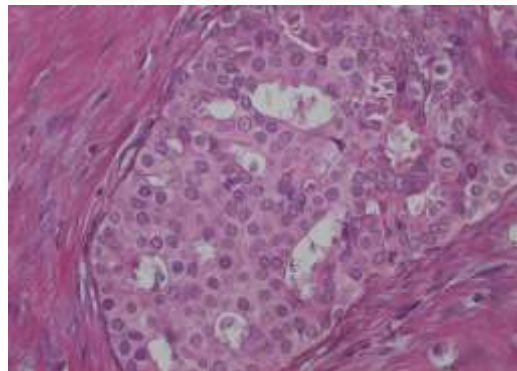
## ホジキンリンパ腫と乳がんの組織像

**Hodgkin lymphoma**  
**Nodular sclerosis**



右鎖骨上窩リンパ節  
July 1995

**Breast cancer**  
**Non-invasive carcinoma**



右乳房  
Nov. 2005



## 症例 2

83歳 男性

主訴:左頸部リンパ節腫脹

既往歴:C型肝炎

現病歴:1995年8月左頸部リンパ節腫脹で入院。

生検とステージングで非ホジキンリンパ腫(び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫;DLBCL)臨床病期IIAと診断。

入院時現症:身長170cm 体重64kg 意識:清明 貧血(-)黄疸(-)

肝脾腫(-)左頸部に最大直径3cmのリンパ節数個触知。他に表在リンパ節腫脹なし。



## 経過

THP-VEPA療法4コースで寛解に至らず、左頸部に放射線照射(51.2Gy)を施行し完全寛解となった。

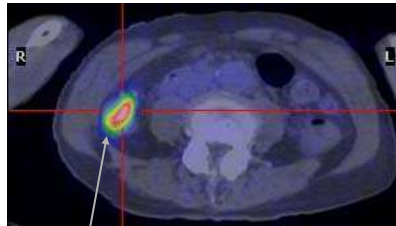
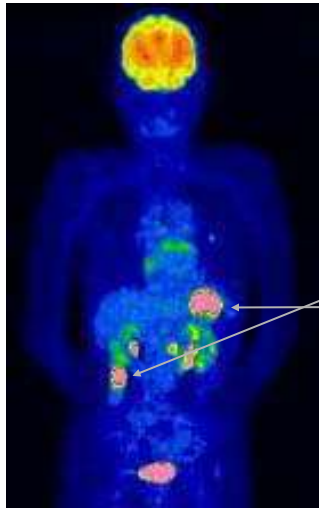
8年後再発。ペラゾリン+エトポシド内服療法(P-VP療法)で部分寛解となるも合併していたC型肝炎悪化のため化学療法を中止していた。

腫瘍マーカー上昇したためPET/CT撮影。腹部リンパ節の他に胃と上行結腸にFDGの取り込みを認めた。おのおの内視鏡検査の結果、胃はリンパ腫再発、大腸は大腸がん(腺がん)の診断であった。





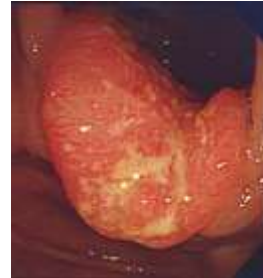
## 大腸がん合併時のFDG PET/CTの所見



大腸がん  
悪性リンパ腫胃病変

### PET所見

胃弓隆起部、上行結腸にFDG  
高集積が認められる。  
胃；SUV 18.1（悪性リンパ腫）  
上行結腸；SUV 17.3（大腸がん）



### 大腸内視鏡所見

管腔を半周する隆起性病変を  
認める。

Type3 advanced colon cancer  
(well to moderately  
differentiated adenocarcinoma)

(PET/CTは福岡和白PET画像診断クリニック[本間種先生]で撮影)



## 症例 3

34歳 女性

主訴：白血球増多

家族歴：母 子宮がん

現病歴：1997年11月 ATL(慢性型)と診断。

1999年1月、左顔面神経麻痺出現で、中枢神経病変(髄膜  
浸潤)が判明し、急性転化と判断し治療のため入院。

入院時現症：身長158cm 体重54kg 意識：清明 貧血(-)黄疽(-)

肝脾腫(-)。



## 経過

入院後、**髄注(MTX+AraC+PSL)**開始。恥骨と左大腿部軟部腫瘍(生検でATL病変確認)出現。放射線療法(36.2Gy)と**mEPOCH療法**を施行し部分寛解。(mEPOCH6コース、髄注6回施行)

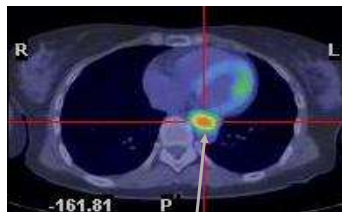
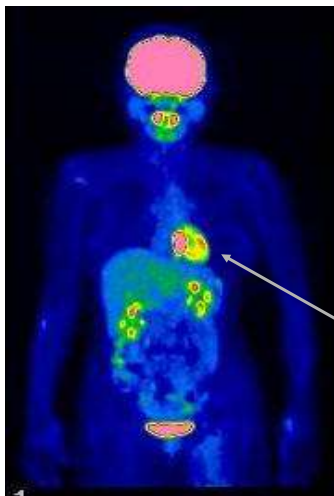
1999年6月、同胞ドナーから**同種骨髄移植**(フル移植, 前処置: TBI+CY+AraC, GVHD予防: MTX+CyA)施行。経過良好で完全寛解となり外来経過観察。

2005年から口内乾燥感・嚥下障害出現したため、3月**PET/CT**施行。胸部中部食道から胸部下部食道に壁の肥厚があり、これに一致するFDGの高集積を認めた。内視鏡検査の結果、**食道がん**と診断(ATLは完全寛解)。

化学療法+放射線療法→手術 行うも、**食道がん再燃**し、10月死亡。



## 食道がん合併時のFDG PET/CTの所見



### PET所見

胸部中部食道から胸部下部食道に壁の肥厚があり、これに一致するFDGの高集積を認める。



### 内視鏡所見

食道管腔を全周性に狭窄する病変を認める。

advanced esophageal cancer  
type3+0-IIc

(moderately differentiated  
squamous cell carcinoma)



## 症例 4

61歳 男性

主訴:意識障害(高カルシウム血症)

既往歴:糖尿病

現病歴:2003年6月徐々に進行する意識障害のため他院に緊急入院。

全身リンパ節腫脹、胸水、高カルシウム血症があり、精査にて成人T細胞白血病(ATL;急性型)と診断。

入院時現症:身長157cm 体重44kg 意識:昏睡 貧血(-)黄疸(+)  
肝脾腫(+)全身に最大3cmの表在リンパ節腫脹あり。



## 経過

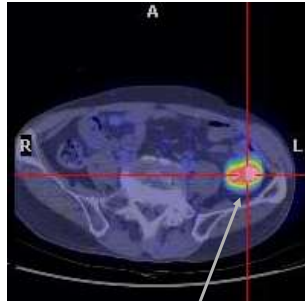
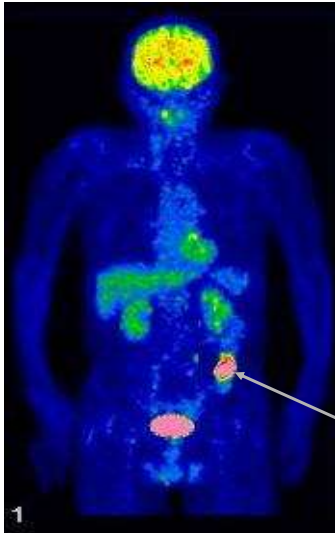
LSG15で発熱・下痢持続したため、mEPOCHに変更し、4コースで完全寛解。

2003年10月、同胞ドナーから同種末梢血幹細胞移植(ミニ移植, 前処置:Flu+Bu, GVHD予防:CyA単独)施行。経過良好で、外来経過観察。

2004年11月、皮膚に再発したため、PET/CT施行。下行結腸からS状-下行結腸移行部にかけて著明な壁肥厚とFDG高集積が認められ、内視鏡検査の結果、大腸がんと診断(ATLは完全寛解)。



## 大腸がん合併時のFDG PET/CTの所見



### PET所見

下行結腸からS状-下行結腸移行部にかけて著明な壁肥厚とFDG高集積が認められる。

### 内視鏡所見

管腔を1/2~2/3周する隆起性病変を認める。

type3 advanced colon cancer  
(well to moderately differentiated adenocarcinoma)



## 症例 5

67歳 男性

主訴: 左鎖骨上窩リンパ節腫脹

既往歴・家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2007年10月、腫脹のため入院。

精査にて濾胞性リンパ腫(grade 3a, stage IIIA)と診断。

入院時現症: 身長173cm 体重82kg 意識: 清明 貧血(-) 黄疸(-)

肝脾腫(-) 左鎖骨上窩リンパ節に表在リンパ節腫脹あり。



## 経過

RCHOP6コースで部分寛解。

2008年5月、腸間膜リンパ節に再発。R-Fludarabine 6コースで完全寛解。

2010年6月、傍大動脈リンパ節に再発。放射線照射 (L4, 15Gy) で完全寛解。(脾は照射野外)

2010年11月、3回目の再発(腸間膜)。リツキサン4回→Zevalin施行。

2011年3月のPET/CTでは、部分寛解(脾臓は正常)。

6月PET/CT施行。リンパ腫は完全寛解であったが、脾体部にFDGの取り込みを伴う腫瘤出現。脾臓内科の精査で脾がん診断。

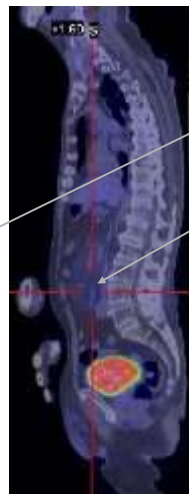
化学療法行っても、2012年3月死亡(リンパ腫は完全寛解)。



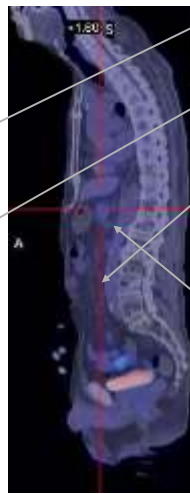
## リンパ腫再発病変の推移と脾がん合併時のFDG PET/CTの所見



Zevalin前  
2010.12.2



Zevalin後  
2011.3.8



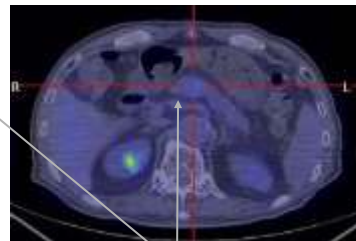
脾癌診断  
2011.11.15

リンパ腫病変(腸間膜)  
SUV(max)最大6.8

リンパ腫病変(腸間膜)  
SUV(max)最大3.3

リンパ腫病変(腸間膜)  
消失

脾体部に結節病変  
SUV(max)3.6



## まとめ

- 悪性リンパ腫治療後にSPMを発症した5例において、SPMの診断におけるPET/CTの有用性について述べた。
- がん治療後、SPMの合併を常に念頭に置いて患者の経過観察を行おうとする意識を持つことが最も大切なことである。その上でスクリーニングとしてPET/CTを有効に用いることができる可能性がある。
- SPMの発症予防（SPMの起こりにくいレジメンの開発など）、早期発見とともに、分子標的薬を用いることによりその予後を改善することが出来る可能性がある。

