

肺カルチノイド再発にソマトスタチン受容体シンチグラフィと骨シンチグラフィの組み合わせが有用であった1例

川田千裕¹⁾, 本田菜也¹⁾, 福富 光¹⁾, 中島英樹²⁾
吉村誉史³⁾, 河本 泉⁴⁾, 岡田 務¹⁾

¹⁾関西電力病院 放射線診断科

²⁾関西電力病院 脳神経外科

³⁾関西電力病院 呼吸器外科

⁴⁾関西電力病院 消化器外科

キーワード

neuroendocrine neoplasms, pulmonary carcinoid tumors, SPECT/CT, ¹¹¹In-pentetreotide, ^{99m}Tc-HMDP

©日本放射線科専門医会・医会

はじめに

肺カルチノイドは肺原発の神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine neoplasms: NENs) の一つである。治療完遂後の晩期再発は特徴の一つであるが、再発・多発例であっても切除可能な病変であれば、しばしば外科的治療が選択される。代表的な転移巣の一つである骨転移は切除不能となる可能性が高く、その有無は治療方針に大きく影響する。

今回、肺カルチノイド治療後14年目に多発再発を認めた症例を経験した。多発骨転移の診断に、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ (somatostatin receptor scintigraphy: SRS) と骨シンチグラフィ (bone scintigraphy: BS) の組み合わせが有用であったため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

70歳台男性。50歳台に肺腫瘍に対し左肺下葉切除術を施行され、肺カルチノイドと診断された。術後4年目及び8年目に左主気管支再発に対し、気管支鏡下腫瘍切除術を施行され、以後6年間は無治療で再発なく経過し

ていた。術後14年目、健診目的の頭部MRIで左前頭部腫瘍を指摘された。

臨床症状

触診上、左前頭部が限局的に膨隆していたが、自覚症状は無く、圧痛、発赤、出血も認めなかった。

画像所見

頭部MRI (Fig.1a~d) では、左前頭部硬膜~頭蓋内に25 mm大の分葉状腫瘍を認めた。腫瘍は、脳灰白質に比してT1強調画像等信号、T2強調画像低信号、拡散強調画像 (b=1,000 mm²/s) 等信号、ADC値は0.9×10⁻³ mm²/sで、内部に比較的均一な造影効果を伴っていた。病変に隣接する左前頭骨への浸潤も認められ、板間層は膨隆していた。同部の骨内板・外板は肥厚し、造影効果を伴っていた。脳実質内に浮腫を疑う信号変化はみられなかった。その他、右前頭骨縫合線上の板間層内にも小さな造影結節を認めた。

頭部CT (Fig.2a, b) では、左前頭部腫瘍の吸収値は脳実質より高く、比較的均一であった。同部位の骨は膨隆

受領: 2024年4月9日 採択: 2024年8月28日

責任著者: 岡田 務

関西電力病院 放射線診断科

〒553-0003 大阪市福島区福島2丁目1番7号

E-mail: brownnet987@gmail.com

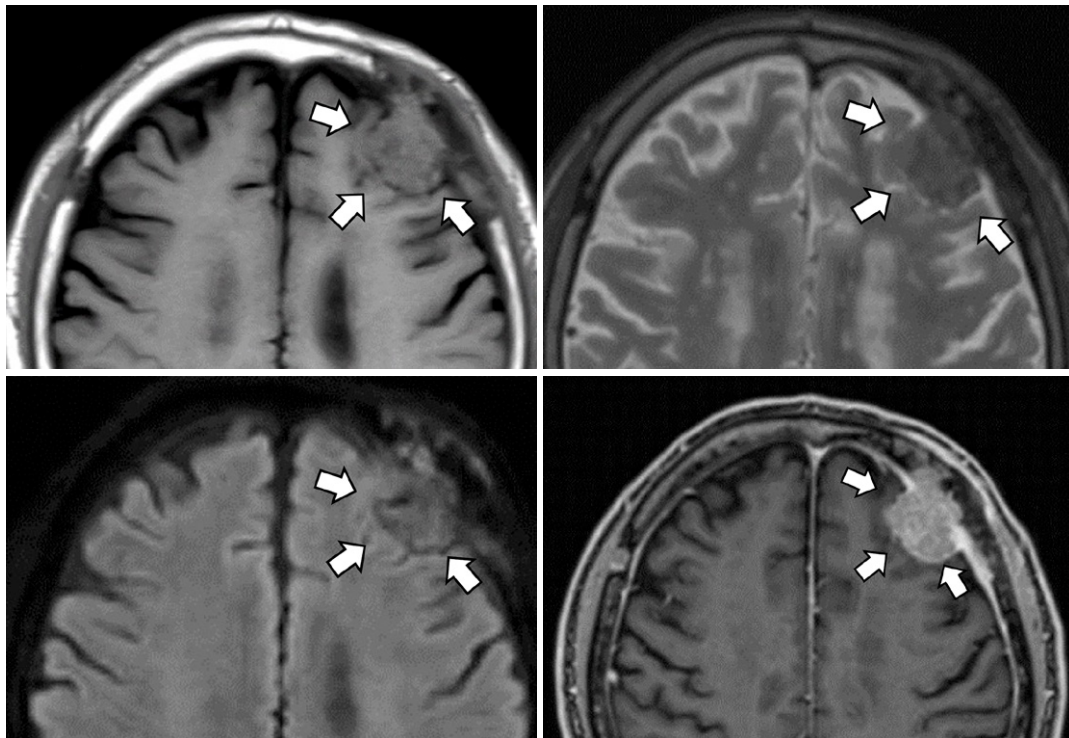


Fig.1 A lobulated mass lesion is located in the left frontal dura mater and frontal bone. The mass shows iso-intensity on T1-weighted imaging (a), low intensity on T2-weighted imaging (b), and iso-intensity on diffusion-weighted imaging (DWI) ($b=1000\text{mm}^2/\text{s}$) (c) compared to the gray matter of the brain, and the mean ADC value is $0.9 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$. The mass has a relatively uniform contrast effect (d). There is no edematous change in the brain parenchyma.

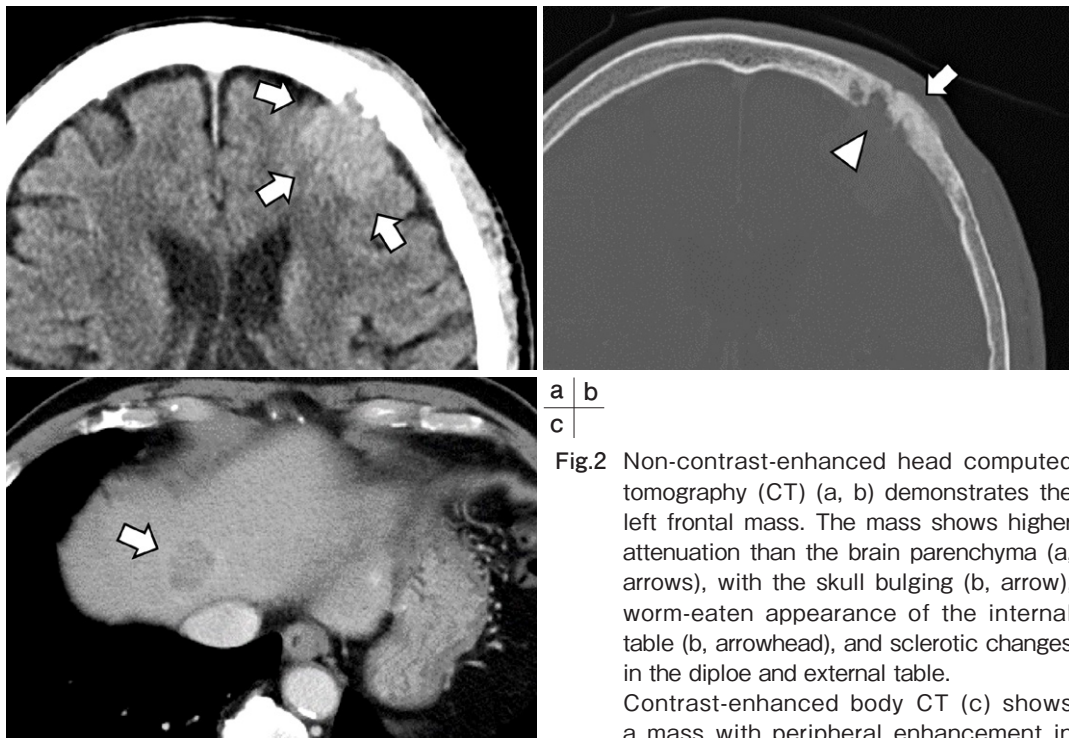


Fig.2 Non-contrast-enhanced head computed tomography (CT) (a, b) demonstrates the left frontal mass. The mass shows higher attenuation than the brain parenchyma (a, arrows), with the skull bulging (b, arrow), worm-eaten appearance of the internal table (b, arrowhead), and sclerotic changes in the diploe and external table. Contrast-enhanced body CT (c) shows a mass with peripheral enhancement in segment 4 of the liver.

し、内板側は虫食い状、板間層-外板側は硬化性変化を伴っていた。胸腹部造影CT (Fig.2c)では、肝臓S4にリング状の造影効果を伴う3cm大の腫瘤を、左肺上葉縦隔側と左主気管支内に1cm以下の類円形結節を認めた。

また、下記の骨シンチグラム上の集積に一致して、CTの骨条件で両側前頭骨や左頭頂骨、左鎖骨近位や左第8肋骨後部に濃度上昇を認めた。

SRS (^{111}In -pentetreotide SPECT/CT) (Fig.3a~c)で

は、左前頭部の腫瘤、肝腫瘤に一致してKrenning score 3の限局的な集積を認めた。

BS ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP) (Fig.4)では、左前頭部に腫瘤状の集積を認めた。その他に、右前頭骨・左前頭骨・左頭頂骨・左第8肋骨・左鎖骨に点状集積を認めた。

以上の画像所見から「肺カルチノイドの左前頭骨-硬膜転移、多発骨転移、肝転移、肺転移の疑い」と診断した。

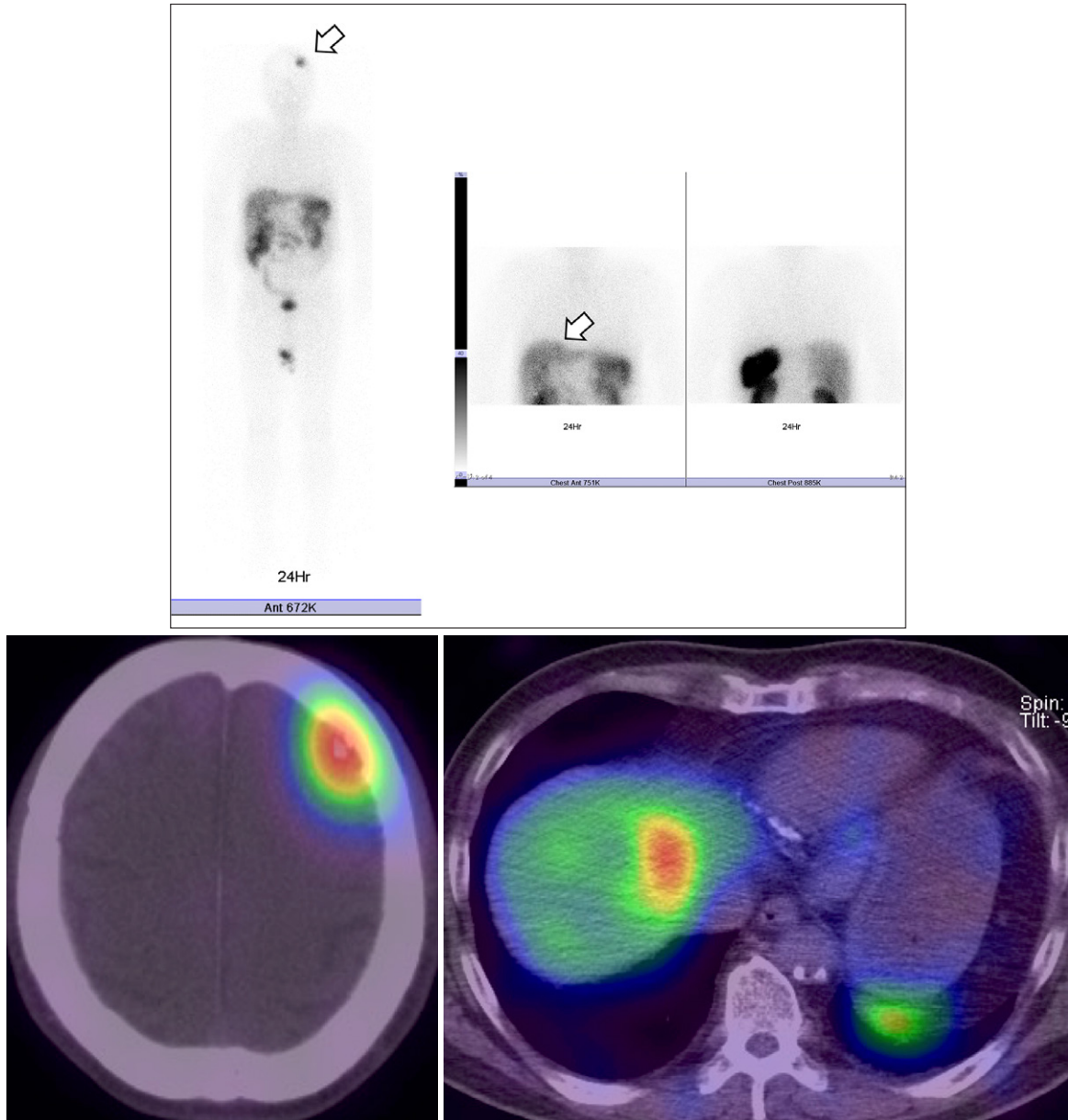


Fig.3 Somatostatin receptor scintigraphy (^{111}In -pentetreotide) static images (a) and SPECT/CT fusion images (b, c) show focal uptake spots consistent with the left frontal mass and the hepatic mass, graded as Krenning score 3.

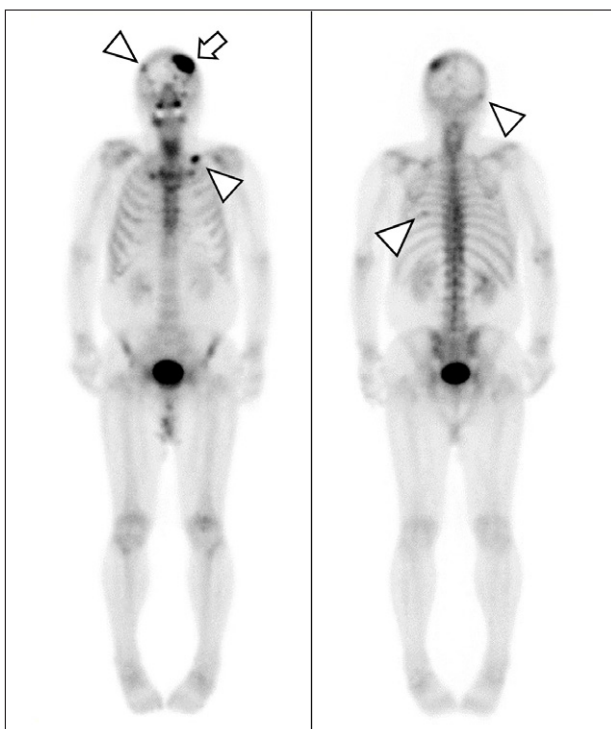


Fig.4 Whole-body static image of bone scintigraphy (^{99m}Tc -HMDP) shows mass-like uptake in the left frontal bone (arrow), as well as other focal uptake spots in the right frontal bone, left parietal bone, left clavicle, and left 8th rib (arrowheads).

手術・病理所見, 術後経過

左前頭部腫瘍に対し開頭腫瘍摘出術を施行した。左前頭部の膨隆部を中心に左耳介前方～右前額部を弧状に皮膚切開し、皮膚および側頭筋を翻転して開頭した。その際に同部の骨片を摘出した。開頭野の硬膜の中心部は一部欠損していた。腫瘍附着部を中心に硬膜を円状に切開し、腫瘍内減圧を施行して一塊で摘出した。周囲との癒着は見られたが、剥離の際の出血は少量であった。

腫瘍は弾性硬で、断面は全体に褐色調を呈し、一部に血液と思われる茶褐色を含んでいた。骨の腫瘍部分は内部に出血を認めず、白色～褐色調を呈していた。

顕微鏡所見では、ヘマトキシリン・エオジン染色にて腫瘍細胞が胞巣状・柵状に配列し、形質細胞に類似した偏在性楕円形～円形核、両染色細胞質を持つ細胞で構成されていた。少数の核分裂像を認めたが、壊死はみられなかった。免疫染色では、シナプトフィジン・クロモグラニンA陽性、somatostatin receptor subtype (SSTR)-2: score 2, MIB-1: 6.6%の結果となり、neuroendocrine tumor (NET) Grade2に相当した。

以上は、過去の肺カルチノイド (atypical carcinoid) の病理所見と相違なく、肺カルチノイドの頭蓋骨・硬膜転移に矛盾しなかった。

術後、左前頭骨の残存病変にガンマナイフを、右前頭骨転移に対しては局所放射線治療を施行した。全身化学療法としては、分子標的薬である mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤 (Everolimus) 投薬が開始され、 ^{177}Lu -oxodotreotide を用いたペプチド受容体核医学内用療法 (peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) を4回施行した。治療開始1年半の時点で、肝転移、左肺転移は軽度縮小している。多発骨転移については、両側前頭骨および左頭頂骨病変は放射線治療の効果もあり、サイズの軽度縮小と造影効果の低下を認めている。左鎖骨、左肋骨の病変はCTにて明らかな変化を認めていない。

考 察

肺カルチノイドはNENsの一つで、typical carcinoid (TC), atypical carcinoid (AC) に分類される低～中悪性度の腫瘍である¹⁾。同じNENsに含まれる神経内分泌癌の小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma: SCLC) や大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) と異なり、喫煙との関連性に乏しく、60歳未満の若年者や女性に多い。肺悪性腫瘍の0.5～2.0%で、年間発症率は10万人に0.2～2人と稀な腫瘍であるが、近年は診断能の向上により患者数は増加傾向にある^{2,3)}。

Table 1 Comparison of somatostatin receptor scintigraphy and bone scintigraphy for bone lesions (+: Positive, -: Negative).

	left frontal bone	right frontal bone	left parietal bone	left clavicle	left rib
SRS	+	-	-	-	-
BS	+	+	+	+	+

比較的緩徐に進行するため5年生存率はTCが約96%、ACが約78%と高い⁴⁾。一方で、治療完遂後に、TCは10~15%、ACは最大50%と高い確率で晩期再発するため、長期の外来経過観察が必要となる⁵⁾。

カルチノイドは初発例だけでなく再発例であっても、切除可能な部位であれば外科的治療の適応となる²⁾。転移の好発部位は主に肝臓・肺・骨が挙げられるが、切除不能となりうる骨転移の正確な把握は、過剰な侵襲的治療を回避する上で重要である³⁾。また、骨転移の部位は主に脊椎に多く、患者の日常生活動作や生活の質を低下させるため、骨関連事象の予防も含めて、骨転移の早期発見・治療介入が望まれる。しかし、骨転移による症状を訴える患者は半数程度とされ、加えて画像診断も難渋することで、しばしば見逃されている^{6,7)}。

カルチノイドの骨転移を診断する上で、局所評価や形態評価を主とするCT・MRI、機能評価が可能である核医学検査のSRS、BS、¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT (¹⁸FDG-PET/CT) が挙げられる。SRSは、2015年に¹¹¹In-pentetreotide (オクトレオキサン®) が承認されて以降、全国で広く施行されるようになった。SSTRの5つのサブタイプのうち、SSTR-2およびSSTR-5に強い親和性を有し、受容体を発現する腫瘍を描出する。全身評価が可能で、病期診断や治療効果判定、再発巣の同定に用いられる。また、受容体の有無を評価することから、治療法の一つであるPRRTの適応も知ることが出来る。感度は約80~90%で、特に受容体発現の多い高分化な腫瘍の同定に長けている⁸⁾。次に、BSは骨転移の検索において代表的な検査の一つで、全身の骨代謝やリモデリングを反映した機能画像である。病変検出感度は高いが、疾患特異性は低い。比較的どの施設でも施行可能で、アクセスしやすい点は利点の一つである。また、¹⁸FDG-PET/CTも悪性腫瘍の検索や病期診断に欠かせない検査である。NENsにおいては悪性度が高いSCLCやLCNECの診断に有用であるが、比較的分化度が高いカルチノイドについては陽性率が約13~53%と高くない^{9~11)}。その他、近年ではソマトスタチン受容体のPETイメージングである⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide (⁶⁸Ga-DOTATOC) や⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotate (⁶⁸Ga-DOTATATE) の高い精度が評価されて

いる^{9,12,13)}。SRSに比して感度・特異度ともに高く、一回あたりの全身の実効線量も低い¹⁴⁾が、本稿執筆時点では保険適用外であり、施行できる施設も限られる。

骨転移を診断する上で、CTでの全病変の同定は実際に難しく、BSと比べても正診率が高くない¹⁵⁾。MRIは感度・特異度ともにBSよりも高いが¹⁵⁾、全身撮像の対象疾患が前立腺癌の骨転移に限られており、通常診療では局所の評価に留まる。全身評価が可能な点でも核医学検査は有用である。

本症例においては局所および形態評価にCT・MRI、全身評価にSRS・BSを施行した。SRSでは2.5cm大の左前頭部病変と3cm大の肝転移に一致して有意な集積を認めたが、小さな骨病変や肺病変には認めなかった。一方BSでは、骨集積に限定されるが、頭蓋骨の多発病変や左鎖骨、肋骨の小病変にも集積を認めた (Table 1)。

本症例でSRS陰性の骨転移に対しBSが貢献した理由として、一つは病変のサイズ、もう一つは骨病変の性状が挙げられる。先に述べた通りSRSの感度は高いが、サイズの小さい腫瘍の感度は高くない。本症例でも、SRS陰性を呈した腫瘍は、1cm前後の小さい病変であった。過去にもガストリノーマの症例にSRSを施行し、2cm以上の病変の感度は約96%、1.1~2cmでは約64%、1.1cm以下では約30%程度の検出に留まったとの報告もあり、腫瘍のサイズとSRSの検出率は密に相関している¹⁶⁾。また、NENsの骨転移は一般的に造骨型が優位であり^{7,17)}、本症例もそれに合致していた。これもBSで小病変を拾い上げることができた一因と推測できる。

今回はBSがより貢献する結果となったが、過去の報告をふまえても、SRSとBSのどちらかがより優れているということを述べているわけではない。BSは骨代謝の程度、SRSは腫瘍の受容体発現度と、両検査が相補的な役割を果たすことで、より正確な診断に繋がったと考えられる^{18,19)}。また、仮に本症例に⁶⁸Ga-DOTATOCや⁶⁸Ga-DOTATATEを施行していたならば、小さな骨転移も見えていたかもしれない^{20,21)}。本稿執筆時点では保険適用外だが、⁶⁸Ga-DOTATATEにおいては国内での臨床試験第Ⅲ相試験も開始されており、保険適用となった際にはさらなる検討の余地がある。

結 語

長期経過観察中に多発再発を認めた肺カルチノイドの症例を経験した。多発骨転移の正確な把握にSRSとBSの組み合わせが有用であった。

参考文献

- 1) Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al: The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022; 17: 362-87.
- 2) Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al: Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32: 439-51.
- 3) Zhang J, Yu Q, He Y, et al: The Cancers-Specific Survival of Metastatic Pulmonary Carcinoids and Sites of Distant Metastasis: A Population-Based Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2021; 20: 15330338211036528.
- 4) Goto Y, Motoi N: Neuroendocrine Tumor of Lung and Mediastinum: the Updated Pathological Diagnosis and Treatment. *Haigan*, 2019; 59: 37-45.
- 5) Mansoor W, Ferguson S, Ross V, et al: Diagnostic and Management Pathways for Pulmonary Carcinoid Tumours in the United Kingdom: Results from the National Lung Neuroendocrine Tumour Pathway Project. *International Journal of Endocrinology*. 2020; 2020: 1-9.
- 6) Hori T, Yasuda T, Suzuki K, et al: Skeletal metastasis of carcinoid tumors: Two case reports and review of the literature. *Oncology Letters*. 2012; 3: 1105-8.
- 7) Garcia-Torralba E, Spada F, Lim KHJ, et al: Knowns and unknowns of bone metastases in patients with neuroendocrine neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2021; 94: 102168.
- 8) Tan EH, Tan CH: Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol*. 2011; 2: 28-43.
- 9) Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al: A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009; 50: 1927-32.
- 10) Squires MH, Volkan Adsay N, Schuster DM, et al: Octreoscan Versus FDG-PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 2295-301.
- 11) Kubota K, Okasaki M, Minamimoto R, et al: Lesion-based analysis of (18)F-FDG uptake and (111)In-Pentetreotide uptake by neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med*. 2014; 28: 1004-10.
- 12) Graham MM, Gu X, Ginader T, et al: ⁶⁸Ga-DOTATOC Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med*. 2017; 58: 1452-8.
- 13) Hope TA, Calais J, Zhang L, et al: ¹¹¹In-Pentetreotide Scintigraphy Versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J Nucl Med*. 2019; 60: 1266-9.
- 14) Sandström M, Velikyan I, Garske-Román U, et al: Comparative Biodistribution and Radiation Dosimetry of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013; 54: 1755-9.
- 15) Liu T, Wang S, Liu H, et al: Detection of vertebral metastases: a meta-analysis comparing MRI, CT, PET, BS and BS with SPECT. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017; 143: 457-65.
- 16) Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, et al: Prospective Study of Somatostatin Receptor Scintigraphy and its Effect on Operative Outcome in Patients With Zollinger-Ellison Syndrome: *Annals of Surgery*. 1998; 228: 228-38.
- 17) Cives M, Rizzo F, Simone V, et al: Reviewing the Osteotropism in Neuroendocrine Tumors: The Role of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Neuroendocrinology*. 2016; 103: 321-34.
- 18) Meijer WG, Veer E van der, Jager PL, et al: Bone Metastases in Carcinoid Tumors: Clinical Features, Imaging Characteristics, and Markers of Bone Metabolism. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003; 44: 184-91.
- 19) Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, et al: Detection of Bone Metastases in Patients with Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors: Bone Scintigraphy Compared with Somatostatin Receptor Scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*. 1999; 40: 1602-8.
- 20) Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al: Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2018; 59: 66-74.
- 21) Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A: Pet Tracers for Somatostatin Receptor Imaging of Neuroendocrine Tumors: Current Status and Review of the Literature. *Future Oncology*. 2014; 10: 2259-77.

A Case in Which Combined Somatostatin Receptor Scintigraphy and Bone Scintigraphy Contributed to the Diagnosis of Multiple Bone Metastases from Pulmonary Carcinoid Tumors

Chihiro Kawada¹, Maya Honda¹, Hikaru Fukutomi¹, Hideki Nakajima²
Takashi Yoshimura³, Izumi Komoto⁴, Tsutomu Okada¹

¹Department of Diagnostic Radiology, Kansai Electric Power Hospital

²Department of Neurosurgery, Kansai Electric Power Hospital

³Department of Thoracic Surgery, Kansai Electric Power Hospital

⁴Department of Surgery, Kansai Electric Power Hospital

Abstract

Pulmonary carcinoid tumors are included among neuroendocrine neoplasms (NENs). As long as the lesion is in a resectable area, surgical treatment is often the first choice, even for recurrent or multiple lesions. Multiple bone metastases are likely to be unresectable, so accurate identification of bone metastases is required to avoid excessively invasive treatment.

A case of multiple bone recurrences 14 years after treatment of pulmonary carcinoid is presented. Some lesions showed no tracer uptake on somatostatin receptor scintigraphy (SRS), but showed tracer uptake on bone scintigraphy (BS).

SRS is a nuclear medicine test that visualizes somatostatin receptor expression specifically and allows whole-body evaluation. However, it is less sensitive when tumors have poor receptor expression or are small in size. BS can be used to detect multiple bone metastases from NENs, because bone metastases from NENs are predominantly osteogenic. The combination of SRS and BS can facilitate accurate identification of multiple bone metastases by depicting different aspects of bone metastases.

Keywords

neuroendocrine neoplasms, pulmonary carcinoid tumors, SPECT/CT, ¹¹¹In-pentetreotide, ^{99m}Tc-HMDP