

ORIGINAL ARTICLE

高分解能 CT と FDG-PET/CT による肺腺癌の悪性度予測

吉川真生¹・田尾裕之¹・水谷尚雄¹

Predicting Malignancy Grade of Lung Adenocarcinoma by Preoperative Diagnostic Imaging

Mao Yoshikawa¹; Hiroyuki Tao¹; Hisao Mizutani¹¹Department of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Society Himeji Hospital.

ABSTRACT — **Objectives.** This study verified whether or not high-resolution computed tomography (CT) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)/CT are useful for predicting the tumor malignancy grade in lung adenocarcinoma. **Materials and Methods.** We identified 78 patients with cTis/T1 adenocarcinoma of the lung who underwent FDG-PET/CT at the same hospital and received surgery between April 2016 and February 2021. We classified them into three groups based on the 5th WHO grade classification. The relationships between the groups and clinicopathological factors, including the consolidation tumor ratio (CTR) and maximum standardized uptake value (SUVmax), were investigated. The cut-off values of the CTR and SUVmax, which predict high-grade malignant tumors, were obtained by a receiver operating characteristic (ROC) analysis, and we combined both values for the evaluation. **Results.** There were significant differences in the CTR and SUVmax values among the three groups. The rates of lymphovascular invasion and lymph node metastasis were higher in the high-grade group than in the low-grade group. The cut-off values for predicting high-grade malignancy were 97.6% and 3.35 for the CTR and SUVmax, respectively. When the CTR of the tumor was $\geq 98\%$ and the SUVmax was > 3.35 , the sensitivity and specificity for the detection of high-grade lesions were 87.5% and 85.5%, respectively. **Conclusion.** High-grade malignant cTis/T1 lung adenocarcinoma can be detected by high-resolution CT and FDG-PET/CT.

(JLCC. 2022;62:299-303)

KEY WORDS — Lung cancer, Invasive adenocarcinoma, Consolidation tumor ratio: CTR, FDG-PET, SUVmax

Corresponding author: Hiroyuki Tao.

Received October 1, 2021; accepted May 2, 2022.

要旨 — **目的.** 肺腺癌の悪性度予測における高分解能 CT 検査および FDG-PET/CT 検査の有用性を検証する。 **方法.** 2016 年 4 月から 2021 年 2 月までに、当院で充実径 3 cm 以下 (cTis/T1) の肺腺癌に対して切除を行った症例を対象とした。WHO 第 5 版のグレード分類に基づいて症例を 3 群に分け、consolidation tumor ratio (CTR), SUVmax を含む臨床病理学的因子との関係を調査した。また、高悪性度を予測する CTR, SUVmax のカットオフ値を ROC 解析で求め、両者を組み合わせた評価方法について検討した。 **結果.** 対象は 78 例で、3

群間で CTR および SUVmax 値に有意な差を認めた。高悪性度を検出するカットオフ値は、CTR が 97.6%、SUVmax が 3.35 であった。CTR $\geq 98\%$ かつ SUVmax > 3.35 を選択基準とすると、高悪性度群検出の感度、特異度はそれぞれ 87.5%、85.5% であった。 **結論.** 高悪性度の cTis/T1 肺腺癌は、高分解能 CT 検査と FDG-PET/CT 検査の結果を組み合わせることにより高い精度で検出し得ることが示唆された。

索引用語 — 肺癌, 浸潤性腺癌, Consolidation tumor ratio : CTR, FDG-PET, SUVmax

¹姫路赤十字病院呼吸器外科。
論文責任者：田尾裕之。

受付日：2021 年 10 月 1 日，採択日：2022 年 5 月 2 日。

はじめに

肺腺癌は低悪性度から高悪性度の組織亜型が種々の割合で混在し、組織学的に多様性を有する腫瘍である。WHO は 2015 年、浸潤性腺癌を置換型/腺房型/乳頭型/微小乳頭型/充実型の 5 型に分類し、各亜型の占有率を 5% 単位で記載することとした。¹ これらの亜型のうち、微小乳頭型と充実型は高悪性度とされる。² また、置換型は予後良好であることから、低悪性度と考えられている。³ 組織亜型の構成に基づいたグレード分類が予後を反映することはこれまでも報告されていたが、⁴ 国際肺癌学会は最近、優勢な組織亜型と 20% 以上を占める高悪性度成分のパターンによるグレード分類を提唱し、予後をよく反映することを示した。⁵ この分類は最新の WHO 第 5 版に採用されている。

画像診断法の進歩や診断機器の普及に伴い、小型肺癌の発見機会は増えている。また、社会の高齢化によって予備能の十分でない患者も多い。必然的に、楔状切除や区域切除といった縮小切除を検討する機会も増加するが、悪性度の高い腫瘍に対する縮小手術では不完全切除や術後の局所再発が懸念される。限られた生検材料から組織亜型の構成まで診断することは困難であるが、上述のグレード分類を術前画像より推定出来れば治療計画に役立てることが出来る。

今回われわれは、当院で手術を行った充実径 3 cm 以下 (cTis/T1) の肺腺癌症例を WHO 第 5 版のグレード分類に基づいて 3 群に分け、術前画像所見を含む臨床病理学的因子との関係について調査した。また、高悪性度の腫瘍を検出する consolidation tumor ratio (CTR), SUVmax のカットオフ値を求め、さらに両者を組み合わせることでより精度の高い肺腺癌の悪性度予測が可能かどうかを検討した。

対象と方法

2016 年 4 月から 2021 年 2 月までに、当院で肺腺癌に対し切除を行った患者のうち、術前 4 週間以内の高分解能 CT 画像で cTis/T1 と診断 (肺癌取扱い規約第 8 版⁶) され、FDG-PET/CT 検査を同じく術前 4 週間以内に受けた症例を対象とした。CT 画像はキヤノンメディカルシステムズ (株) 製 Aquilion ONE/NATURE Edition

の装置で仰臥位、吸気時に撮影し、胸部の thin スライス画像を 1 mm 厚で作成した。肺野条件の水平断で病変の最大径と充実径を測定して記録した。FDG-PET/CT 検査は横河メディカルシステム (株) 製 Discovery ST の機種で、FDG 静注から 50 分後に撮影した。本研究を行うに当たって、CT 画像は全て呼吸器外科専門医 2 名で改めて確認し、FDG-PET/CT 画像に関しては放射線科専門医が読影した。FDG-PET/CT 検査は単一施設で施行されたものに限定し、SUVmax 値が不明な症例は解析から除外した。また、視覚的に集積が確認出来ない病変については SUVmax = 0 と定義した。

肺腺癌の診断は、2015 年の WHO 第 4 版および肺癌取扱い規約第 8 版に則って行った。Moreira ら⁵ のグレード分類 (Table 1) を用いて、病理所見を基にグレード 1 (高分化, 低悪性度), グレード 2 (中分化, 中悪性度), グレード 3 (低分化, 高悪性度) の 3 群に症例を分けた。病理検査で上皮内腺癌, 微小浸潤性腺癌と診断された症例は、本研究ではグレード 1 として扱った。浸潤性粘液腺癌などの特殊型腺癌は解析から除外した。各群における CTR, SUVmax を含む臨床病理学的因子との関係を統計学的に解析した。3 群間の比較には Fisher の正確検定および Kruskal-Wallis 検定を使用し、多重検定には Bonferroni 法を用いた。各因子間で Spearman の順位相関係数を求め、交絡の有無を確認した。

さらに、高悪性度群の腫瘍学的な性質を明らかにするため、脈管侵襲およびリンパ節転移の有無について、高悪性度群/非高悪性度群間の差をカイ二乗検定で調べた。また、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて、高悪性度を検出する CTR および SUVmax のカットオフ値を算出した。全ての解析は統計解析ソフト Easy R (EZR) を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意 (Bonferroni 法を用いた場合は補正後) とした。

結果

条件に該当する症例は 78 例であった。グレードの内訳はグレード 1/低悪性度: 17 例, グレード 2/中悪性度: 45 例, グレード 3/高悪性度: 16 例であった。各群の臨床病理学的背景因子を Table 2 に示す。年齢, 腫瘍の最大径に有意な差はなかったが、充実成分径, CTR は悪性度の高い群ほど有意に増大した (Figure 1A)。また、SUVmax

Table 1. Lung Adenocarcinoma Grading

Grade	Differentiation	Patterns
1	Well-differentiated	Lepidic predominant with <20% high-grade patterns (including AIS, MIA)
2	Moderately differentiated	Acinar or papillary predominant with <20% high-grade patterns
3	Poorly differentiated	Any tumor with \geq 20% high-grade patterns

Table 2. Patient Characteristics

	Grade 1 (n = 17)	Grade 2 (n = 45)	Grade 3 (n = 16)	p-value
Gender				
Male	6	25	13	0.02* ¹
Female	11	20	3	
Age (median, years)	76	72	76.5	0.04* ²
Tumor size (median, mm)				
Total	25	20	23.5	0.304* ²
Solid	8	18	23.5	0.002* ²
C/T ratio (median)	46.7	100	100	<0.001* ²
SUVmax (median)	0	2.43	5.56	<0.001* ²
LVI (+)	0	9	11	<0.001* ¹
pN (+)	0	5	6	0.006* ¹
p-Stage				
0	8	0	0	<0.001* ¹
I	9	40	8	
≥II	0	5	8	

LVI, lymphovascular invasion. *¹: Fisher's exact test. *²: Kruskal-Wallis test.

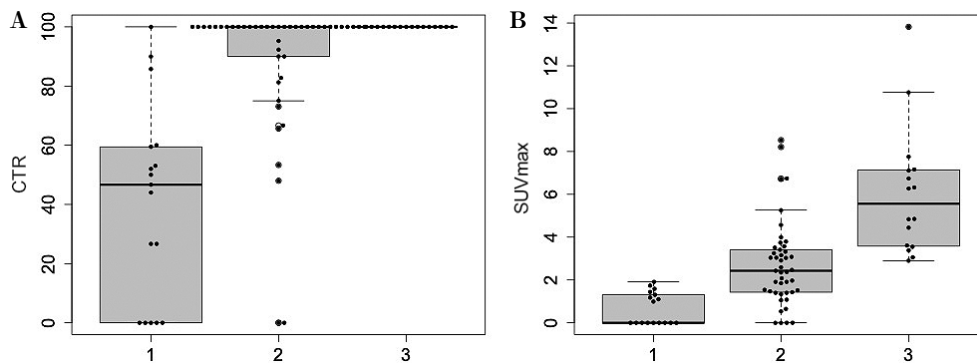


Figure 1. Box and beeswarm plots showing the correlation between the CTR ($p < 0.001$) and SUVmax ($p < 0.001$). Posthoc Bonferroni comparisons indicating that the SUVmax values in all between-groups were significantly different (Grade 1 vs. Grade 2: $p < 0.001$, Grade 1 vs. Grade 3: $p < 0.001$, Grade 2 vs. Grade 3: $p < 0.001$).

値の中央値は低悪性度群、中悪性度群、高悪性度群でそれぞれ0, 2.43, 5.56であり、3群間で有意差を認める ($p < 0.001$) とともに、多重検定でどの2群間においても有意な差を認めた (Figure 1B). Spearman の順位相関係数では、CTR と SUVmax の間に $\rho = 0.614$ の相関を認めた。脈管侵襲の頻度は、非高悪性度群と比較して高悪性度群で有意に高かった (14.5% 対 68.9%, $p < 0.001$)。リンパ節転移の頻度も同様であった (8.1% 対 37.5%, $p = 0.008$)。低悪性度群では脈管侵襲、リンパ節転移はいずれも認められなかった。

高悪性度腺癌検出のカットオフ値をROC解析で求めたところ、CTRは97.6% (AUC=0.7419, 感度100%, 特異度48.4%), SUVmaxは3.35 (AUC=0.8997, 感度87.5%, 特異度80.6%)であった (Figure 2)。この結果を

参考に、われわれはCTR \geq 98%かつSUVmax $>$ 3.35を高悪性度腺癌の予測条件として設定した。この条件に該当する症例は23例で、内訳は高悪性度14例、中悪性度9例であった。感度は87.5%でSUVmax単独と同様であったが、特異度は85.5%と改善した。また、条件に該当した中悪性度9例のうち4例 (44.4%) はリンパ節転移および脈管侵襲陽性、2例 (22.2%) は脈管侵襲陽性であった。なお、高悪性度予測条件に適合しなかった55例中、リンパ節転移陽性は1例 (1.8%) のみ、脈管侵襲陽性は4例 (7.3%) であった。

考察

本研究により、術前の画像情報を基に高悪性度のcTis/T1肺腺癌を推測し得ることが示された。区域切除

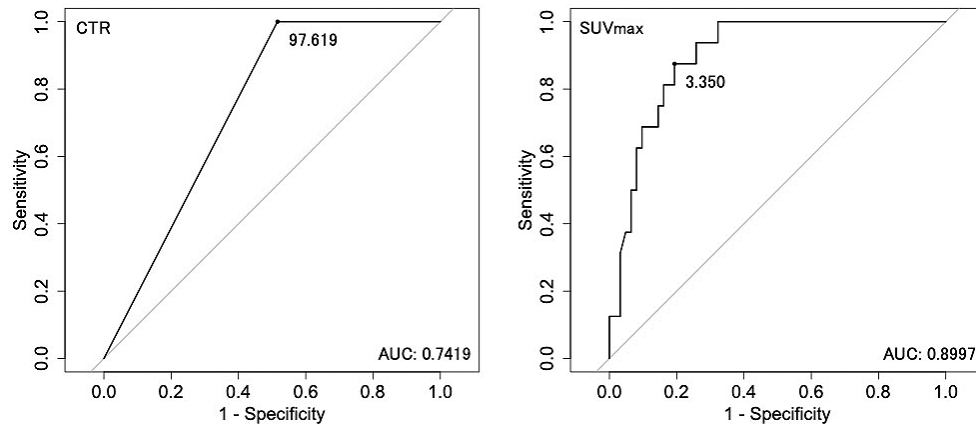


Figure 2. Results of a receiver operating characteristic analysis for the determination of cut-off values.

など、縮小手術の適応を決定する際には腫瘍径や CTR が考慮されるが、CTR と SUVmax 値を組み合わせることで評価することにより、縮小手術の選択に際しては慎重に判断すべき症例を選択出来る可能性が示唆された。

末梢の小型肺腺癌に対する積極的縮小手術が良好な成績を示すことについては、これまでに多数の報告がある。Ye らは末梢型腺癌 988 病変の解析を行い、適切に選択された臨床病期 IA の部分充実型肺腺癌に対しては、区域切除または部分切除で肺葉切除と遜色ない予後が得られると報告した。⁷ Suzuki らは JCOG0201 試験の結果から、画像的非浸潤癌を「腫瘍径 2 cm 以下かつ CTR 0.25 以下」と定義した。^{8,9} 後に、この条件を満たす末梢小型肺腺癌に対する縮小手術が妥当であることが、JCOG0804 試験で示されている。¹⁰

積極的縮小手術後の局所再発は避けなければならないが、未だ解決すべき課題として残されている。Hattori らは、末梢小型の非小細胞肺癌に対する区域切除では、画像上部分充実型に比べて充実型腫瘍での局所再発率が有意に高く、充実型腫瘍に対する区域切除の施行には注意が必要と報告している。¹¹ 一方で、充実型腫瘍の全てで浸潤能が高く転移しやすいわけではないため、縮小手術の適応を決定する際には腫瘍径や CTR、SUVmax、CEA などの数値を考慮すべきという意見もあるが、¹² 現在のところ、これらの因子に関する明確なコンセンサスは得られていない。先ほど終了した JCOG0802 試験の詳細な解析により、区域切除後局所再発のリスク因子に関する新たな知見がもたらされるものと期待される。

Ito らは、病理病期 IA 肺腺癌 288 例の検討を行い、組織学的に高悪性度の肺腺癌では術式に関わらず（肺葉切除であっても）局所再発率が高く、脈管侵襲が局所再発の独立したリスク因子であったと報告している。³ 本研究でも高悪性度群は非高悪性度群と比較して有意に脈管

侵襲、リンパ節転移の頻度が高いことが示されており、高悪性度群の腫瘍は浸潤傾向の強い腫瘍と言える。高悪性度の肺腺癌を術前に選別し縮小手術の適応から除外するためには、SUVmax 値や腫瘍の充実径、CTR などを考慮する必要があることがこれまでに報告されており、^{13,14} 本研究と同様に、新たなグレード分類に対応する検証が今後行われると思われる。

現在のところ、CTR と肺腺癌の組織亜型との関連については明らかにされていない。¹⁵ われわれの検討では、CTR は悪性度が高いほど大きくなることが示されたが、グレード 1、2 の腫瘍では、様々な CTR を示すものが混在していることも確認された。なお、前述の JCOG0804 試験では、「画像的非浸潤癌」の中に病理学的浸潤癌が 23% も含まれていたと報告されており、CT 画像診断を根拠にした浸潤癌診断の難しさを示している。¹⁰

FDG-PET/CT 検査における SUVmax 値は、肺腺癌の組織亜型、リンパ節転移、予後などと相関があると報告されてきた。^{4,16,17} 今回われわれは、新しく提案されたグレード分類も SUVmax 値と相関があることを確認した。SUVmax 単独でも、高悪性度 cTis/T1 肺腺癌の予測は高い精度で可能であるが、CTR と SUVmax を組み合わせることで、より高い特異度が得られることを見出した。この条件で偽陽性となった 9 例は全て中悪性度で、うち 6 例 (66.7%) はリンパ節転移もしくは脈管侵襲陽性と、浸潤癌の特徴が認められた。グレードが高悪性度でなくても、リンパ節転移や脈管侵襲を伴う腫瘍を検出し得るという点において、CTR と SUVmax を組み合わせた本評価法は、縮小手術の導入に慎重であるべき症例を検出する方法として有用であると思われる。なお、偽陰性となった高悪性度の症例は 2 例で、いずれもリンパ節転移を伴わず、充実型成分を 60% または 20% 含んでいた。前者は脈管侵襲陽性であった。偽陰性となる腫瘍の

特徴について本研究から見出すことは困難で、今後の検討課題である。

本研究は少数例を対象にして行われているため、今後症例数を増やしてさらに検討を行えば、より正確な条件を設定することが可能であると考えられる。但し、PET検査は施設間・機種間で定量値が異なっており、SUVmaxのカットオフ値については、各施設で設定する必要がある。

結 論

縮小手術の導入に慎重であるべきと考えられる高悪性度の肺腺癌は、高分解能CT検査とFDG-PET/CT検査の結果を組み合わせることにより検出し得ることが示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2015.
2. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*. 2011; 24:653-664.
3. Ito H, Nakayama H, Murakami S, Yokose T, Katayama K, Miyata Y, et al. Does the histologic predominance of pathological stage IA lung adenocarcinoma influence the extent of resection? *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65: 512-518.
4. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34:1155-1162.
5. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020;15:1599-1610.
6. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 第8版補訂版. 金原出版; 2021.
7. Ye T, Deng L, Wang S, Xiang J, Zhang Y, Hu H, et al. Lung adenocarcinomas manifesting as radiological part-solid nodules define a special clinical subtype. *J Thorac Oncol*. 2019;14:617-627.
8. Suzuki K, Koike T, Asakawa T, Kusumoto M, Asamura H, Nagai K, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol*. 2011;6:751-756.
9. Suzuki K, JCOG Lung Cancer Surgical Group. JCOG0201 defined "radiological early peripheral lung adenocarcinoma". *J Thorac Oncol*. 2011;6:1452-1453.
10. Suzuki K, Watanabe SI, Wakabayashi M, Saji H, Aokage K, Moriya Y, et al. A single-arm study of sublobar resection for ground-glass opacity dominant peripheral lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163:289-301.e2.
11. Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S, Suzuki K. Locoregional recurrence after segmentectomy for clinical-T1aN0M0 radiologically solid non-small-cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51:518-525.
12. Rao S, Ye L, Min L, Zhao G, Chen Y, Huang Y, et al. Meta-analysis of segmentectomy versus lobectomy for radiologically pure solid or solid-dominant stage IA non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14:197.
13. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et al. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting pathologic malignant grade of tumors in clinical stage IA lung adenocarcinoma: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143:607-612.
14. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et al. Prediction of pathologic node-negative clinical stage IA lung adenocarcinoma for optimal candidates undergoing sublobar resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:1365-1371.
15. Chen LW, Yang SM, Wang HJ, Chen YC, Lin MW, Hsieh MS, et al. Prediction of micropapillary and solid pattern in lung adenocarcinoma using radiomic values extracted from near-pure histopathological subtypes. *Eur Radiol*. 2021;31:5127-5138.
16. Nakamura H, Saji H, Shinmyo T, Tagaya R, Kurimoto N, Koizumi H, et al. Close association of IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes with glucose-uptake in positron emission tomography. *Lung Cancer*. 2015;87:28-33.
17. Lee HY, Jeong JY, Lee KS, Kim HJ, Han J, Kim BT, et al. Solitary pulmonary nodular lung adenocarcinoma: correlation of histopathologic scoring and patient survival with imaging biomarkers. *Radiology*. 2012;264:884-893.