

肺癌の病期診断と治療方針決定における FDG-PET の有用性の検討

奈良県立医科大学医学部医学科

森本陽子, 宮川 希

奈良県立医科大学放射線腫瘍医学講座

長谷川 正 俊

IMPACT OF FDG-PET ON STAGING AND DECISION OF TREATMENT STRATEGY IN LUNG CANCER

YOKO MORIMOTO and NOZOMI MIYAGAWA

Faculty of Medicine, Nara Medical University School of Medicine

MASATOSHI HASEGAWA

Department of Radiation Oncology, Nara Medical University

Received February 17, 2010

Abstract : CT images and FDG-PET images of 31 cases from 30 patients with histologically proven lung cancer were reviewed. The clinical stages and treatments determined by CT images alone (CT-stages and CT-treatments) were compared with those by CT and FDG-PET images (PET-stages and PET-treatments). The CT-stages were different from the PET-stages in 11 cases (35%). The CT-treatments were different from the PET-treatments in 10 cases (32%). These results suggest that the additional use of FDG-PET to the standard clinical staging by CT may have a great influence on the choice of optimal treatment strategies for lung cancer.

Key words : FDG-PET, CT, staging, treatment strategy, lung cancer

はじめに

医療における画像診断技術の進歩には目覚ましいものがあり、近年ではPET(特にFDG-PET)の普及が目ざされている。さらにPETとCTを一体化したPET/CTでは、PETによって得られる機能画像とCTで得られる形態画像を同時に評価することができるので、癌の病期診断・治療方針の決定において、従来よりも正確な情報を得られる可能性がある。例えば無気肺を合併した肺癌に放射線治療を行う場合、無気肺部分と腫瘍部分の境界がCTでは不明瞭な例でも、PET/CTでは腫瘍部分が明瞭

になる場合がある^{1,2)}。これに伴い、治療計画上の肉眼腫瘍体積(GTV)と計画標的体積(PTV)が変化する可能性があり^{3,7)}、結果として腫瘍部分への適切な照射および正常組織への影響の減少が可能になる。また、CTでは転移ありと判定することが困難なリンパ節転移をPETで陽性と判定できる場合もあり、これによっても病期診断が変化することもありうる^{7,12)}。しかしその一方で、PETの正診率が必ずしもCTよりも優れているというわけではないので注意が必要である^{13,14)}。本研究では、従来からの最も標準的な画像診断である造影CT単独での判定と比較して、PET/CTを併用することが病期診断や治療

方針決定に与える影響を、現在PET検査が比較的良好に行われている肺癌で検討した。

対象と方法

奈良県立医科大学附属病院放射線治療・核医学科を2009年4月から2009年12月までに受診した肺癌患者で、1)病理組織学的に肺癌と確定している、2)治療開始前の3週間以内にFDG-PETと造影CTの両者が実施されている症例をまず抽出した。次にこれらの症例について、年齢、性別、全身状態、合併症の有無、実際に行われた治療とは全く無関係に、CT画像のみによる検討、そしてCT画像とPET画像の両者による再検討を別々に実施して、それぞれ臨床病期診断とこれに基づく標準的な治療方針決定を行った。即ち、CTのみでの病期診断(CT-stage)と標準治療(CT-treatment)、CTにPETを併用した場合の病期診断(PET-stage)と標準治療(PET-treatment)を決定し、これらの相違を検討した。

TNM分類は、TNM悪性腫瘍の分類第6版を使用した。なお、CT画像所見に基づくCT-stageにおけるNでは、所属リンパ節の短径が10mm以上のものを転移とした。FDG-PETを併用したPET-stageでは、CT画像での評価に加えて、腫瘍の進展範囲やリンパ節転移の有無等をFDG集積で再評価して、新たな病期とした。ただし、PETの判定にStandardized Uptake Value (SUV)値は原則として使用せず、定性的に背景と比較して有意なFDG集積を陽性と判定したが、生理的集積との鑑別が困難な例は陰性とした。

治療方針の決定は原則として、肺癌診療ガイドライン2005年版¹⁵⁾に従ったが、放射線治療の適応については放

射線治療計画ガイドライン2008¹⁶⁾も参考にした。なお、今回の検討では、ⅢA期のN2症例は化学放射線療法、ⅢB期で対側肺門リンパ節転移例および悪性胸水例は化学療法の適応とした。

結 果

2009年4月から12月までに奈良県立医科大学附属病院、放射線治療・核医学科を受診した肺癌患者で今回設定した条件、1)病理組織学的に肺癌と確定、2)治療開始前の3週間以内にFDG-PETと造影CTの両者を実施、の両者を満たした症例は延べ31例(30例、うち1例は肺原発の二重癌)であった。

CT単独での病期診断CT-stageを、CTにPETを併用した場合の病期診断PET-stageと比較すると、TNM分類におけるTは1例、Nは10例、Mは3例、計14例(45%)で何らかの不一致を認めた(Fig.1)。特にN分類では10例(32%)が一致しなかったが、このうち3例では、CTで確認困難であった鎖骨上窩リンパ節やCTでの計測で10mm未満のリンパ節にPETで有意なFDG集積が認められ、PET-stageでNが上がった。逆に7例では(原発巣がFDG陽性であったにもかかわらず)、CTで短径10mmをわずかに超えていたリンパ節に、PETでは有

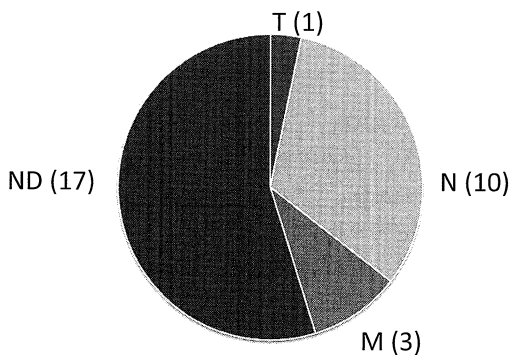


Fig.1. Comparison of CT-stages and PET-stages. In 14 cases, the TNM in CT-stages were different from those in PET-stages. (): number of cases, ND: not different

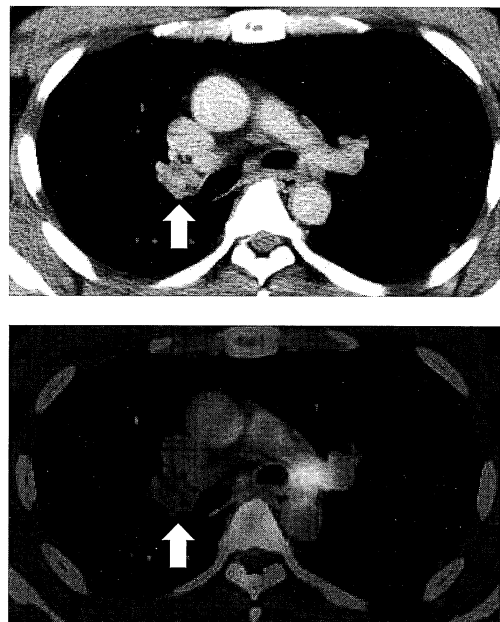


Fig.2. Comparison of CT image (a) and FDG-PET/CT image (b). The right hilar lymph node (arrow) was FDG-negative.

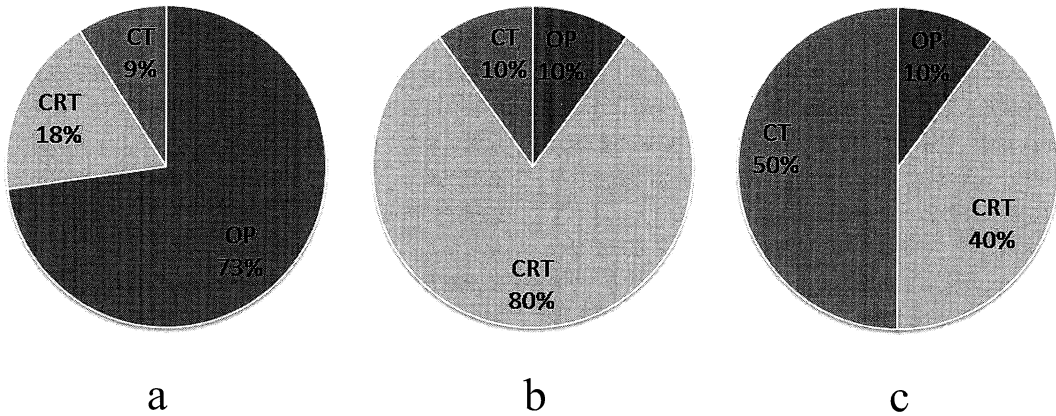


Fig.3. Comparison of CT-treatments and PET-treatments.

a. cases of surgery by CT, b. cases of chemoradiotherapy by CT, c. cases of chemotherapy by CT.
 OP: surgery by PET, CRT: chemoradiotherapy by PET, CT: chemotherapy by PET.

Table 1. Comparison of CT-stages and PET-stages.
 The TNM in CT-stages were different from those PET-stages in 14 cases. DA: disagreement, (): number of cases

CT-stage	PET-stage	DA rate %
I A (1)	I A (1)	0
II A (3)	II A (1) III A (2)	67
II B (6)	I B (2) II B (3) IV (1)	50
III A (3)	I B (1) II B (1) III A (1)	67
III B (12)	II B (1) III A (1) III B (9) IV (1)	25
IV (6)	III B (1) IV (5)	17

判定してM0となった。

以上の結果をまとめると、CT-stage 全体では I A:1 例, II A: 3 例, II B: 6 例, III A: 3 例, III B: 12 例, IV: 6 例であったが、これが PET の併用で Table 1 に示すように変化して、PET-stage は、I A: 1 例, I B: 3 例, II A: 1 例, II B: 5 例, III A: 4 例, III B: 10 例, IV: 7 例となった。

さらにこれらの病期変更とともに治療方針も変化した症例が10例(32%)あった。CT-stageに基づいて決定した治療方針は、外科手術 11 例, 化学放射線療法 10 例, 化学療法 10 例であった。それに対して、PET-stageによる治療方針は、外科手術 10 例, 化学放射線療法 14 例, 化学療法 7 例となった。CT-stageによる治療方針とPET-stageによる治療方針を比較したところ、最も変化したのはCT-stageで化学療法とされたもので、逆に最も変化が少なかったのは化学放射線療法であった(Fig.3a-c)。具体的には、CT-stageによる治療方針が外科手術とされたものがPET-stageによって異なる方針に変わったものは3例(27%)；化学放射線療法2例, 化学療法1例, CT-stageによる治療方針が化学放射線療法とされたものがPET-stageで異なる方針に変わったものは2例(20%)；外科手術1例, 化学療法1例, CT-stageによる治療方針が化学療法とされたものがPET-stageで異なる方針に変わったものは5例(50%)；外科手術1例, 化学放射線療法4例であった。

意な FDG 集積を認めず、N が下がった(Fig.2)。M は 3 例で変化した。このうち 2 例では PET 併用によって遠隔転移が見つかり M0 が M1 になった。一方、1 例では CT で異常陰影が見られ、転移(M1)が疑われたが、PET では FDG 集積をまったく認めず、陳旧性肉芽腫と

考 察

CT 画像に FDG-PET を併用することによって病期診

断が変わる例が多く、さらにそれに伴って治療方針が様々に変化する可能性が考えられる。本研究における画像のみの検討ではPETの併用によって、病期および治療方針が大きく変化し、TNMのいずれかが変更になった例が45%、治療方針が変更になった例が32%に達した。ただし今回のそれぞれの病期別、治療方針別の総数には、相互に入れ替わっている例も含まれていること、すべての病変について病理学的な確認ができていないことに注意する必要がある。さらにTNMが同一でも、個々の内容(例えば同じN3でも対側肺門リンパ節転移の有無等)によって治療方針が変わる場合もありうること等への配慮も必要である。

T分類においてはPET併用によって診断が変化した症例は1例のみであったが、無気肺を伴っている症例ではPETとCTの融合画像で腫瘍実質と無気肺部分との境界が明確に描出され、的確な放射線治療体積の決定が可能であった。PET併用による利点として、放射線治療計画者間のばらつき⁴⁵⁾の減少、CTで描出されている軟部陰影の一部に存在している腫瘍の明瞭化等が報告されている¹⁴⁾。ただし、放射線治療計画における標的決定におけるPETの有用性についてはさらに検討が必要である^{13,17,18)}。

N分類においては、原発巣がFDG陽性にもかかわらず、CTで短径10mm以上のリンパ節に有意なFDG集積を認めず、変更になった例が多かった。一方で、CTでは10mm未満でリンパ節転移と判定されなかったが、PETではFDGの強い集積を認めて、転移と判定された例もあった。文献的にも径4mm以下のリンパ節転移のほとんどはFDG集積を示さないことが多いが、それ以上の大きさであれば、10mm未満のリンパ節でもFDG集積が見られることがあり、しかもそれらのリンパ節転移が真に陽性であることが多いと報告されている¹³⁾。なお、対側肺門リンパ節が10mm前後の場合、これを有意とみるかどうかによって(病期変更の有無にかかわらず)治療方針が変わることも多いので、この判定には特に注意が必要である¹⁶⁾。

M分類においてはCTでは見出せなかった遠隔転移がPETで見つかったM1になった例があったが、逆にM1が否定された例もあった。

本研究の治療方針決定においてCT単独による治療方針が化学療法とされた症例ではPET併用後に異なる治療方法に変化した症例が多く、その一方で化学放射線療法から異なる治療方針に変化した症例は少なかった。化学療法から異なる治療方法に変化した理由としては、PETを併用することによって、CT所見で陽性と思われ

た対側肺門リンパ節がFDG陰性であった例が代表的である。ただし、治療方針が化学療法単独の場合は本来、放射線治療科に紹介されない場合が多く、放射線治療科を紹介受診した患者を対象にした本研究では、研究対象症例にかなりのバイアスがかかっていることも考慮する必要がある。一方で、CT単独での治療方針が化学放射線療法であった症例では、PET併用でも方針があまり変化しなかったが、対象患者は既にCTとPETを実施して治療方針の検討後に、放射線治療目的で紹介された患者であることから、こちらにもバイアスがかかっていると考えられる。

なお、本検討は肺癌を対象としたFDG-PETによる検討であるが、頭頸部癌、悪性リンパ腫、食道癌等種々の悪性腫瘍でも同様の報告が散見され¹⁾、今後さらに他の腫瘍にも応用範囲が広がっていくと思われる。また、その一方でFDG以外の核種を用いた検討も研究レベルでは注目されており、今後の発展が期待される¹⁹⁾。

結 語

肺癌の病期および治療方針決定においてFDG-PETの有用性は高く、現在の標準的な画像診断であるCTにPETを併用することが望ましいと思われる。ただし、炎症へのFDG集積、脳・心臓・腎・膀胱のような生理的集積部位との鑑別が困難な例も少なくないので、PET以外の画像診断も併せて検討すべきであり、慎重な対応が望まれる。

謝 辞

本論文の執筆にあたり、症例の収集にご協力いただきました、浅川勇雄先生、本津茂人先生をはじめとする、奈良県立医科大学放射線腫瘍医学講座、第二内科学講座、高井病院放射線科の諸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) MacManus, M., Nestle, U., Rosenzweig, K.E., Carrio, I., Messa, C., Belohlavek, O., Danna, M., Inoue, T., Deniaud-Alexandre, E., Schipani, S., Watanabe, N., Dondi, M. and Jeremic, B. : Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother. Oncol.* **91** : 85-94, 2009.
- 2) Nestle, U., Walter, K., Schmidt, S., Licht, N., Nieder, C., Motaref, B., Hellwig, D., Niewald, M., Ukena, D., Kirsch, C.M., Sybrecht, G.W. and Schnabel, K. : ¹⁸F-deoxyglucose positron

- emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **44** : 593-597, 1999.
- 3) **Messa, C., Ceresoli, G.L., Rizzo, G., Artioli, D., Cattaneo, M., Castellone, P., Gregorc, V., Picchio, M., Landoni, C. and Fazio, F.** : Feasibility of [18F]FDG-PET and coregistered CT on clinical target volume definition of advanced non-small cell lung cancer. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **49** : 259-266, 2005.
 - 4) **Ashamalla, H., Rafla, S., Parikh, K., Mokhtar, B., Goswami, G., Kambam, S., Abdel-Dayem, H., Guirguis, A., Ross, P. and Evola, A.** : The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63** : 1016-1023, 2005.
 - 5) **Caldwell, C.B., Mah, K., Ung, Y.C., Danjoux, C.E., Balogh, J.M., Ganguli, S.N. and Ehrlich, L.E.** : Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **51** : 923-931, 2001.
 - 6) **Brianzoni, E., Rossi, G., Ancidei, S., Berbellini, A., Capocchetti, F., Cidda, C., D'Avenia, P., Fattori, S., Montini, G.C., Valentini, G., Proietti, A. and Algranati, C.** : Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **32** : 1392-1399, 2005.
 - 7) **Bradley, J., Thorstad, W.L., Mutic, S., Miller, T.R., Dehdashti, F., Siegel, B.A., Bosch, W. and Bertrand, R.J.** : Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **59** : 78-86, 2004.
 - 8) **Halter, G., Buck, A.K., Schirrmeister, H., Aksoy, E., Liewald, F., Glatting, G., Neumaier, B., Mühling, B., Nüssle-Kügele, K., Hetzel, M., Sunder-Plassmann, L. and Reske, S.N.** : Lymph node staging in lung cancer using [18F]FDG-PET. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* **52** : 96-101, 2004.
 - 9) **Dwamena, B.A., Sonnad, S.S., Angobaldo, J.O. and Wahl, R.L.** : Metastases from non-small cell lung cancer : mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* **213** : 530-6, 1999.
 - 10) **Fischer, B., Lassen, U., Mortensen, J., Larsen, S., Loft, A., Bertelsen, A., Ravn, J., Clementsen, P., Høgholm, A., Larsen, K., Rasmussen, T., Keiding, S., Dirksen, A., Gerke, O., Skov, B., Steffensen, I., Hansen, H., Vilmann, P., Jacobsen, G., Backer, V., Maltbaek, N., Pedersen, J., Madsen, H., Nielsen, H. and Højgaard, L.** : Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N. Engl. J. Med.* **361** : 32-39, 2009.
 - 11) **Gupta, N.C., Graeber, G.M. and Bishop, H.A.** : Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest* **117** : 773-778, 2000.
 - 12) **Ebihara, A., Nomori, H., Watanabe, K., Ohtsuka, T., Naruke, T., Uno, K., Kuwahira, I. and Eguchi, K.** : Characteristics of advantages of positron emission tomography over computed tomography for N-staging in lung cancer patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **36** : 694-698, 2006.
 - 13) **Nomori, H., Watanabe, K., Ohtsuka, T., Naruke, T., Suemasu, K. and Uno, K.** : The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **127** : 1087-1092, 2004.
 - 14) **長谷川正俊, 宇都文昭, 浅川勇雄, 梶谷千香枝, 片山絵美子, 岡田博司, 本津茂人, 玉本哲郎** : 放射線治療における PET の応用. *Jpn. J. Cancer Chemother.* **36** : 2537-2541, 2009.
 - 15) **日本肺癌学会** : EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版. 第 2 版, 金原出版株式会社, 東京, 2005.
 - 16) **日本放射線科専門医会・医会, 日本放射線腫瘍学会, (社)日本医学放射線学会** : 放射線治療計画ガイドライン 2008. 第 2 版, 日本放射線科専門医会・医会, 埼玉, 2008.

- 17) **Biehl, K.J., Kong, F.M., Dehdashti, F., Jin, J.Y., Mutic, S., El Naqa, I., Siegel, B.A. and Bradley, J.D.** : 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *J. Nucl. Med.* **47** : 1808-1812, 2006.
- 18) **Uto, F., Shiba, E., Onoue, S., Yoshimura, H., Takada, M., Tsuji, Y., Fukugami, S., Asakawa, I., Tamamoto, T. and Hasegawa, M.** : Phantom study on radiotherapy planning using PET/CT. *J. Radiat. Res.* (in press).
- 19) **Nimmagadda, S., Ford, E.C., Wong, J.W. and Pomper, M.G.** : Targeted molecular imaging in oncology : focus on radiation therapy. *Semin. Radiat. Oncol.* **18** : 136-148, 2008.