

結節の大きさが測定できる機能、b) 発見された微小結節を、面談時に担当医師が受診者に説明する場合、微小結節の存在診断が困難な場合が少なくなかったため、検診画像上の結節部位に矢印をつけてレポート画面に drag & drop できる機能、c) CAD 開発にあたり肺結節の部位を工学側に伝える必要が生じ、X 座標、Y 座標、Z 座標の 3 つの情報と同時に出力できる機能である。

結節データベースの機能拡張としては、結節の種類毎の経過観察の進捗状況、検診肺外来以外の診療科での受診状況、読影実験や CAD の対象者などの検索機能を開発した。

2) MSCT による肺がん検診で発見され切除された肺がん例と小結節にて経過観察中の症例を用いて、胸部 CT スクリーナー養成のための読影教育ソフトウェアの開発を行った。読影後、診断結果を自己点検でき、該当する肺がん結節の thin-section CT 画像や病理組織像を review できる設計とした。

各地で実施されている肺がん CT 検診プロジェクトで発見された肺がん症例を CT 画像も含めて収集できるソフトウェア AtlasMaker を開発した。経過観察した例では、検査日とその時の大きさを入力していけば腫瘍倍加時間が自動計算され症例リスト上に表示される設計とした。

3) 「Solid 結節の場合 5mm 以上、すりガラス陰影 (pure GGO: ground-glass opacity) の場合 10mm 以上の肺結節の存在診断に関して、5mm 再構成画像は、2mm 再構成画像と比較してどの程度診断能に差が出るのか検討する。」ためと、「読影トレーニングを経た診療放射線技師の結節の局在診断能は、1cm 以上の結節であれば、CT 検診の読影をしている放射線科医師と差がない。」のか検討するために、5mm 再構成の検診 CT 画像を 78 症例 (約 5,000 スライス) を MSCT 検診の読影に従事している医師 11 人と読影トレーニングを経た診療放射線技師 10 人に読影をしてもらい、肺結節の局在診断を評価した。2mm 再構成画像の読影は、2006 年度に予定している。

4) 結節データベース上で、CAD 開発のための対象者を選択できるようにし、該当受診

者の CT 画像から、胸郭部分の CT 画像を抽出できるように撮影範囲を出力可能とした。それらの文字情報にもとづき研究用画像サーバーより CAD 開発対象となる画像を呼び出し匿名化するシステムを開発した。CAD 開発のためイギリスの Medicsight 社と共同研究を開始した。CAD のアルゴリズム開発のため、最初の研究対象として結節を有する 100 例と結節がない 30 例の gold standard 読影を進行中である。

#### D. 考察

拡大計測機能や、結節座標の出力機能などの Viewer 機能の拡張は、検診 CT 画像の読影能率向上と、CAD 開発の共同研究を推進する上で有用であったと考える。肺結節データベースの検索機能の拡張により、発見した結節の経過観察の状況の把握がより容易となり有用であった。MSCT 発見の肺がん症例を中心に作成した読影教育ソフトウェアは、胸部 CT スクリーナーの養成のみならず、肺がん CT 検診の読影医師の養成にも役立つものと考えられる。また、AtlasMaker を公開することにより、日本の各地で実施されている肺がん CT 検診で発見された肺がんの集計解析の基盤作りに寄与すると考える。現在進行中の読影実験により、solid 結節の場合 5mm 以上、pure GGO の場合 10mm 以上の結節を target とした場合、検診能率の向上をはかる観点より、結節の局在診断能が 2mm 再構成画像と 5mm 再構成画像で差がないとしたら、読影枚数を減らすことにより読影能率の向上に寄与することが期待される。また、この実験の結果が、放射線科医師のマンパワーが不足する中で、肺がん CT 検診を効率よく実施するために、診療放射線技師が、従来の 1 次読影に相当する部分を担当する胸部 CT スクリーナー制度のエビデンスになることが期待される。

#### E. 結論

肺がん CT 検診の効率的実施をはかるため、viewer の拡張機能および結節データベースの拡張検索機能を開発した。胸部 CT スクリーナー養成のための MSCT による肺がん CT 検診の読影教育用ソフトウェアを開発するとともに、診療放射線技師の肺結

節の存在診断能を評価するための読影実験を実施中である。CAD 開発のための CT 画像匿名化システムを構築した。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yoshida J., Kakinuma R., et al. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. J Thorac Cardiovasc Surg 129: 991-996, 2005
2. Travis W. D., Kakinuma R., et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. J Clin Oncol 23: 3279-3287, 2005
3. 柿沼龍太郎、他 肺癌の画像診断法：最近の展開 肺癌の CT 画像診断におけるコンピュータ診断支援システムの現状と展望 日本胸部臨床 65(1): 47-55, 2006
4. 柿沼龍太郎 特集・癌検診の現状と問題点 Low-dose helical CT のよる肺癌検診 成人病と生活習慣病 35(5): 495-500, 2005
5. 菅原真人、柿沼龍太郎、他 Multi-slice CT による肺癌検診の初期成績 胸部 CT 検診 12(2): 238-243, 2005
6. 菅原真人、柿沼龍太郎、他 マルチスライス CT による肺癌検診の撮影条件、読影方法、情報の管理について - 当施設における撮影方法・読影方法・データ管理- 胸部 CT 検診 12(3): 279-283, 2005
7. 五味志穂、柿沼龍太郎、他 診療放射線技師による肺がん CT 検診の一次読影 (動画を用いた読影法の検討) 胸部 CT 検診 12(3): 302-306, 2005
8. 松本徹、柿沼龍太郎 トピックス 医療技術者による CT 画像読影の潜在性の評価 日本放射線技術学会雑誌 61(6): 791-799, 2005
9. 柿沼龍太郎 III. 診断の進歩 10. 低線

量 CT による肺癌検診のガイドライン。Annual Review 呼吸器 185-192, 工藤翔二、土屋了介、金沢実、大田健編集 中外医学社 2006

### 2. 学会発表

Kakinuma R., et al. Helical CT screening for lung cancer “Anti-Lung Cancer Association Project”: The Simulation. InfoRad at the Radiological Society of North America, 2005.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 情報発信システムに関する研究

分担研究者 金子昌弘 国立がんセンター中央病院  
内視鏡部咽喉内視鏡室室長

研究要旨 肺がん検診の効果および、CTでの検診の総合的な効果を向上の方法について検討を行った。肺がん検診は画像診断が中心であるが、呼気中の微量揮発性物質による診断の研究もあることを紹介した。CTは微小肺がんの早期発見のみならず肺気腫などの早期発見にも有効で、このような画像を示しての禁煙指導は有効と言われている。禁煙は発がんの防止にも役立ち、集団自体の肺がん死亡の減少にも貢献すると考えられる。検診は疾患の早期発見のみならず、そのハイリスクを抽出することで、発症前の予防にも役立つ可能性のあることを示した。

### A. 研究目的

CTでの肺がん検診の総合的な効果を向上させるための方法と、肺がんおよびその他のがん検診に対する新たな方法の導入を研究する。

### B. 研究方法

内外のがんの診断および早期発見に関する学術論文を検索し、検診に応用可能な方法を模索する。また肺癌検診の目的で撮影した胸部CTにより発見できる、他の悪性腫瘍あるいはその他の生命予後に関わる疾患の発見方法、さらにはこれらの疾患の高危険群の抽出に対する効果について検討した。

### C. 研究成果

肺癌検診に関して、画像診断では現在の間接および直接撮影あるいはCTに代わる方法としてはMRIとPETの研究が進められている。MRIはCTに比べ画質は劣るが機能的な面の診断も可能で、発見能は劣るものの臨床的に問題となる肺癌の発見に関しては遜色がないという研究もある。PETも1cm以上の充実性の結節

は指摘可能のようであるが炎症でも陽性になり、撮影時間もかかり検診への応用は不可能と思われる。

画像診断以外としては喀痰細胞診は以前より行われているが、施設間での診断精度の差が大きい。血液やその他の体液からの定量的な評価が可能な指標の模索が続いているが、ユニークな研究では呼気の実験による早期発見法の研究も一部で行われている。

一方、胸部CTは肺癌の他に、心筋梗塞のハイリスクである冠動脈石灰化の早期発見に有効であることは以前から知られていましたが、肺気腫の診断や定量的な評価、内臓脂肪の評価も可能で、これらの所見を示しての禁煙や食事、運動の指導の効果も高いことが示されている。

### D. 考察

がん検診は単にがんを早期に発見し、外科的に治療するだけでなく、より侵襲の少ない方法で治療可能な時期での発見方法、前がん状態での予防的な治療の可能な時期での発見方法、さらにはハイリスクを抽出し、前がん状態よりも更に前の状態で発がん

んを予防する生活指導などを行い、肺癌で死亡しないだけでなく肺癌の発生自体を抑制できる検診の実施が必要と思われる。

また画像診断にこだわることなく、血液、喀痰、呼気などでの分析による診断方法、あるいはハイリスクの抽出方法を検討することで、更に精度の高い検診が可能になると思われる。

#### E. 結論

がん検診はより侵襲の少ない検査で、全国どこでも均質に行えることが必要である。このためには画像診断よりも血液、喀痰、呼気などの定量的な検査方法の開発が必要と思われる。

多少とも侵襲的である画像診断を行った場合には、がんを発見するためだけにその情報を使うのではなく、他の疾患の診断にも利用することや、ハイリスクを抽出し重点的な生活指導を行うことにより、検診受診者の余命の延長をはかるために総合的に利用する必要がある。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 楠本昌彦、金子昌弘、他 高分解能 CT による診断、Mebio、2005、22(1)：14-20
2. 菅原真人、金子昌弘、他 Multi-slice CT による肺癌検診の初期成績、胸部 CT 検診、2005、12(2)：238-241
3. 土田敬明、金子昌弘、他 縦隔・肺門部病変に対する CT ガイド下気管支鏡生検、気管支学、2005、27(2)：110-113
4. 小林寿光、金子昌弘、他 CT ガイド下気管支鏡による抹消肺野病変の診断、気管支学、2005、27(4)：302-306
5. 楠本昌彦、金子昌弘、他 肺がん検診の方法、効用と問題点、medicina、2005、42：1926-192
6. 楠本昌彦、金子昌弘、他 マルチスライス CT による肺がんの診断、癌と化学療法、2005、32(6)：759-764
7. 小林寿光、金子昌弘、他 肺腫瘍の CT ガイド下気管支鏡検査、からだの科学

[増刊]、2005、7：13-16

8. 金子昌弘、外 肺癌の概念・定義と疫学、最新医学・別冊、2005、34：9-16
9. 金子昌弘、他 CT による肺がん検診の有用性「東京から肺がんをなくす会」の活動の進展、新医療、2006、33(2)：88-90
10. 柿沼龍太郎、金子昌弘、他 低線量 CT による肺癌検診のガイドライン、呼吸器 2006、185-192

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 乳がん検診におけるPET検査の有効性に関する研究

分担研究者 村松幸男

国立がんセンターがん予防・検診研究センター検診部部長

研究要旨 がん予防・検診研究センターでマンモグラフィと超音波とPETを併用した乳がん検診を受けた1590名を対象に、PETの診断的有効性について検討した。PETの乳がん検出率、感度、特異度、陽性的中率、正診率はそれぞれ0.44%、43.75%、99.43%、87.5%、99.37%であった。PETのFDG集積性と病理学的進行度、画像所見との検討によりPETは腫瘍を有する浸潤性乳がんの診断に有用であったが、石灰化を有する非浸潤性乳がんの診断に無力であることが明らかとなった。近年PETによるがん検診が普及しつつあるが、乳がん検診にはマンモグラフィと超音波が不可欠でPETは付加的な検査法であると結論された。

### A. 研究目的

乳がん検診における検査体系を構築するためにFDG-PETの診断的有効性に関する研究を行なった。

### B. 研究方法

2004年2月1日から2005年9月30日まで、国立がんセンター、がん予防・検診研究センターでマンモグラフィと超音波とPETによる乳がん検診を受けた40～82歳までの女性1545名を対象にして、乳がん検診におけるFDG-PETの診断的有効性について検討した。使用機種：乳腺X線撮影装置にMammomart 3000 NOVA (シーメンス社)、記録系装置にFCR 500MA、PROJECT (富士フィルム社)、読影モニターにDiagnosis Mammo Report Plus (シーメンス社)を用いた。超音波装置はAplio-80 (東芝メディカル社)で乳房検査には10MHz リニア型電子走査の探触子を用いた。PET装置にAquiduo (東芝)、ECAT ACCEL (シーメンス社)を用いた。

検査方法：マンモグラフィの撮影方向は

CC (頭尾側)とMLO (内外斜側)の2方向であり、適宜圧迫スポット撮影を追加した。超音波では乳房全体と腋窩を撮影範囲とした。マンモグラフィの読影は2名の放射線専門医が独立して行い、診断が異なった場合は協議して診断を確定した。超音波の読影は専門技師が所見入力し、放射線専門医が確定診断した。PET検査は5時間の絶食の後に0.1mCi/kgのFDGを静脈注射した。Uptake時間は60分で3D収集し、吸収補正は外部線源またはCT-PETで行った。PETの読影は放射線専門医1名が行い、FDGの集積が強い場合はSUV (standardized uptake value)の測定を追加した。

検討事項：①FDGの乳腺集積性を4段階(判定1：乳腺に集積なしまたは極淡い集積を認めるもの。判定2：乳腺に軽度の集積が認められるもの。判定3：乳腺に軽度の限局性またはスポット状の集積が認められ、乳腺腫瘍が疑われるもの。判定4：乳腺に中～強度の限局性またはスポット状の集積が認められ、悪性腫瘍が疑われるもの。)に分類し、PETの乳がん検出

率、感度、特異度、陽性的中率、正診率についての検討②FDGの集積性と病理学的進行度との関係についての検討③FDGの集積性と乳がん画像所見との関係についての検討④FDG集積性と腫瘍サイズとの関係についての検討⑤腫瘍を形成する乳がんのSUVの検討。なお2005年9月30日までの時点で乳癌と病理診断されたものを“がん”として以上の項目について検討した。検診を受けるための条件および倫理面への配慮：40歳以上の女性で研究のための検診を受けることに同意された方。ただし、過去一年以内にがんと診断された方やがんの治療を受けた方は検診の対象から除外した。また検査当日にIC(説明と同意)を行い、検査同意書、研究同意書が得られた方のみを対象とした。研究に関しては倫理審査委員会の承認を得たうえで、匿名化などにより個人情報の保護に努めた

### C. 研究結果

FDGの乳腺集積性は判定1：1545名、判定2：36名、判定3：5名、判定4：3名でマンモグラフィと超音波によりそれぞれから9名、0名、4名、3名の乳がんが発見された。またがんと診断されなかった1574名中1573名は集積なし(判定1, 2)、残り1名には集積(判定3)が認められた。これらのデータより乳がん検出率、感度、特異度、陽性的中率、正診率はそれぞれ0.44%, 43.75%, 99.43%, 87.5%, 99.37%であった。

FDG集積性と病理学的進行度との検討では乳がん16名中、非浸潤がんは6名で何れもFDG集積が陰性であった。しかし、浸潤がんの10名中7名はFDG集積が陽性であった。FDG集積性と画像所見との関係では腫瘍を有する浸潤がん9名中7名にFDGの集積が認められた。しかし、マンモグラフィで微細石灰化像を示す6名の非浸潤がんと1名の浸潤がんにはFDG集積は認められなかった。これらの結果よりFDG-PETは腫瘍を有する浸潤がんの検出に有用であるが、微細石灰化像を示す非浸潤がんの診断に無力であることが明らかとなった。超音波で測定し

た腫瘍サイズとFDG集積性の関係では15mm以上の腫瘍径を有する浸潤がんは全てFDG集積が認められた。乳がんのSUVは最低0.94、最大5.03で平均 $2.6 \pm 1.2$ であった。

### D. 考察

マンモグラフィと超音波で発見され、病理で確定診断された乳がんをゴールドスタンダードとして乳がん検診におけるPETの診断的有効性について検討した。乳がん検診におけるPETの感度は43.75%と低く、またマンモグラフィや超音波で発見されず、PET単独で発見された乳がんも皆無であった。これらの結果より、PETの乳がん検診への応用は時期尚早と結論された。しかし、PETは核種により腫瘍の検出能が一変する可能性があり、今後は新たな核種を用いた検討や対費用効果、検査効率についての検討が必要となる。

### E. 結論

近年PETによるがん検診が普及しつつあるが、乳がん検診にはマンモグラフィと超音波が不可欠で現時点ではPETは付加的な検査であると結論された。

### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

### G. 研究発表

Hamashima C., Muramatsu Y., et al: Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the Research Center for Cancer Prevention and Screening Program. JJCO 2006 (in print)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 肺癌検診における分子マーカーモデルに関する研究

分担研究者 光富徹哉 愛知県がんセンター胸部外科部長

**研究要旨** 最近増加している末梢発生の肺腺癌の新しいバイオマーカーとして EGFR 遺伝子変異が報告された。本研究ではこの EGFR 変異と有意に相関している CT 画像上の所見を検索した。89 例の腺癌症例において、EGFR 変異を検索し、直径、Consolidation、胸膜陥凹、spiculation、air bronchogram の有無などとの関連を検討した。しかし、以上のどの所見も EGFR 変異とは有意な相関は認められず、CT 画像所見から EGFR 変異を予測することは困難であると考えられた。

### A. 研究目的

現在肺癌は日本人のがん死亡の第一位であり、肺癌対策は国家的急務であると考えられる。特に最近是非喫煙者に生じる腺癌が増加している。当院では 1965-1995 年の 975 例の手術例中 54% があったが、1996-2000 年の 522 例では 69% となっており、さらに 2001-2003 年の 407 例では実に 76% となっている。また、腺癌患者の約半分は非喫煙者であり。特に女性の肺癌患者では非喫煙者は 80% となる。最近このような非喫煙者に生じる腺癌のバイオマーカーとして EGFR 遺伝子変異が報告された。EGFR 変異の検索は特に非手術症例ではしばしば困難である。EGFR 変異の有無を術前 CT 画像上の特徴から予測できるか否かを検討した。このような肺癌が画像上どのような所見を呈するかを理解することは、このような肺癌の効率的な発見につながることを期待される。

### B. 研究方法

当院で 2001 年に手術を施行した原発性肺癌症例のうち、腺癌症例 89 例を対象とした。術前化学療法を施行されている症例は除外した。これら 89 例について EGFR 変異の有無はすでに決定されている。今回はこ

れらの症例の CT 画像を用いて、Consolidation 部分の割合、胸膜陥凹、spiculation、air bronchogram と EGFR 変異の有無の関係について検討した。  
(倫理面への配慮)

遺伝子検索を行う症例についてはすでに患者本人より遺伝子検索の同意が得られている症例を対照とした。画像との対比に関しては retrospective な観察研究であり倫理的問題は生じない。

### C. 研究成果

男性 44 例、女性 45 例、EGFR 遺伝子に mutation を認めたものが 42 例、wild type 47 例であった。喫煙指数は変異ありで 226、なしで 676 ( $P=0.0003$ ) と有意差を認めたが、CEA 値、腫瘍径には有意差を認めなかった。Consolidation の割合が 50%未満/50%以上別に、EGFR 変異あり/なし 39/43 と 3/4 ( $P>0.999$ )、胸膜陥凹 あり/なしでそれぞれ 29/29 と 13/18 ( $P=0.804$ )、spiculation のあり/なしでそれぞれ 20/28 と 22/19 ( $P=0.292$ )、air bronchogram のあり/なしでそれぞれ 25/22 と 17/25 ( $P=0.289$ ) であった。

#### D. 考察

今回の研究から腺癌の中から EGFR の変異ある症例を CT 画像所見から指摘することは困難である。われわれは肺末梢の II 型肺胞上皮やクララ細胞から発生している肺腺癌を TRU (terminal respiratory unit) type と呼ぶことを提唱し、これらの肺癌では TTF1 やサーファクタントが発現していること、肺胞置換型増殖パターンをしめすことなどを報告している。EGFR 変異をもつ肺腺癌の 91/97 は TRU タイプで非常に特異性が高いが、逆に TRU タイプの 91/149 にしか EGFR 変異はない。また、肺腺癌の 149/195 は TRU タイプであった。このことは EGFR 変異をもつ腺癌が TRU タイプ肺癌のサブセットであることを示している。従って、TRU タイプを画像所見からある程度予測できたとしても、EGFR 変異をさらにその中から予測することは困難であろうと理解できる。

#### E. 結論

EGFR mutation の有無を CT 画像診断から予測することは困難である。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yatabe Y., Kosaka T., Takahashi T., and Mitsudomi T. EGFR Mutation Is Specific for Terminal Respiratory Unit Type Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 29: 633-639, 2005.
2. Toyooka S., Kiura K., and Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 352: 2136, 2005.
3. Tomida S., Yatabe Y., Yanagisawa K., Mitsudomi T., and Takahashi T. Throwing new light on lung cancer pathogenesis: Updates on three recent topics. *Cancer Sci*, 96: 63-68, 2005.
4. Mitsudomi T., Kosaka T., Endoh H., et al. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Predict

Prolonged Survival After Gefitinib Treatment in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer With Postoperative Recurrence. *J Clin Oncol*, 23: 2513-2520, 2005.

5. Karube Y., Mitsudomi T., et al. Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Cancer Sci*, 96: 111-115, 2005.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。



## 発見がんについての観察値と予測値の比較検討

分担研究者 濱島ちさと  
国立がんセンター がん予防・検診研究センター  
癌情報研究部診療支援情報室室長

研究要旨 国立がんセンターがん予防検診研究センターでの1年間の成績をもとに、観察値と予測値を比較した。対象期間内の受診者は、男性2,063人、女性1,726人であった。観察値が予測値を上回ったのは、男性では胃がんと前立腺がん、女性では肺がんと乳がんであった。観察値/予測値は、男性の前立腺がん3.4、女性肺がん6.7が最も高かった。今回の検討から、過剰診断の可能性が示唆された。

### A. 研究目的

国立がんセンターがん予防・検診研究センターでは、新たな検診方法の開発や効果の検討を目的とした検診が行われている。同センターにおける検査方法は、胃は胃内視鏡、大腸は大腸内視鏡あるいは大腸X線、肺はCTと喀痰細胞診、乳房はマンモグラフィ、超音波、視触診の併用、前立腺はPSAが行なわれている。しかし、これらの検査方法については、がん検診の不利益となる過剰診断の可能性も高い。そこで、1年間の成績をもとに、観察値と予測値の比較検討を行なった。

### B. 研究方法

対象は2004年2月から2005年1月までの国立がんセンターがん予防検診研究センターの受診者である。全受診者にアンケート調査を行っており、この中には、過去1年以内の検査歴が含まれている。調査項目は、胃X線、胃内視鏡、便潜血、大腸内視鏡、大腸X線、胸部X線、マンモグラフィである。検査歴に基づき、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、前立腺がんについて以下の3群に分類し、文献に基づき、感度及び滞在時間を仮定し、予測値を算出した。罹患率は地域がん登録の全国推計値を利用

した。1) 1年以内の検査歴がない、初回受診群、2) 1年以内に同じ検査法による検査歴を有する群、3) 1年以内に同じ臓器について、別の検査法による検査歴を有する群。さらに、予測値(E: expected numbers)と観察値(O: observed numbers)から、O/Eを算出した。両者の比較検討には $\chi^2$ 乗検定を用いた。

### C. 研究結果

#### 1) 受診者の特性

対象期間内の受診者は、男性2,063人、女性1,726人であった。40歳以上を対象としているが、男女とも60-64歳が25%以上を占めていた。選択性である大腸がん検診では、大腸内視鏡の選択が男性88.6%、女性77.7%であった。

1年以内の検査の既往は、男女共に便潜血検査が最も高く、男性52.7%(1,076/2,042)、女性40.7%(685/1,685)であった。マンモグラフィの検査率は、18.5%(317/1,685)であった。

#### 2) 検診結果

対象期間内のがん発見率は、男性5.7%(117/2,063)、女性3.7%(64/1,726)であった。臓器別では、男女とも大腸がんが最も高く、男性1.51%(31/2,042)、女性

は最も高く、0.95% (16/1,685)であった。

### 3) 観察値と予測値の比較 (表 1)

観察値が予測値を上回ったのは、男性では胃がんと前立腺がん、女性では肺がんと乳がんであった。観察値/予測値は、男性の前立腺がん(3.4)、女性肺がん(6.7)が最も高かった。

## D. 考察

国立がんセンターがん予防・検診研究センターの1年間の成績をもとに、観察値と予測値の比較検討を行った。がん発見率は、男性 5.7%、女性 3.7%と高かったが、その主たる原因として以下の2点が考えられる。当センターで行われている検診方法は、通常は精密検査で用いるものであり、市区町村で行われている一般的ながん検診の方法に比べ感度が高い。また、こうした検査は、70%以上の受診者にとって、検査の既往歴がなく、初回の検査であった。このため、当センターにおけるがん検診は、incidence screenではなく、prevalence screenであることから、がん発見率が高い結果となった。

がん検診の有効性を評価するためには、死亡率減少効果を証明することが必要であり、がん発見率は中間的な代替指標にすぎない。がん発見率は対象集団や検査の既往に左右され、過剰診断の場合には高くなる。今回の検討においても、女性の肺がんは予測値の6倍、前立腺がんは予測値の3倍の観察値が得られた。両者はいずれも、現段階では死亡率減少効果が証明されていない方法によっている。今回の研究は、先行研究のデータに基づく簡易モデルの検証ではあるが、感度分析により、感度や滞在時間を変化させた場合にも同様の結果が得られた。これらのがんは過剰診断を含んでいる可能性が極めて高い。過剰診断は、本来、生命予後には影響がないがんが多数発見され、そのための診断や治療による偶発症が増加する可能性があることから、がん検診の不利益とされている。特に、前立腺がん検診は急速な普及を見る一方で、治療に伴い合併症が問題視されている。CTによる肺がん検診は米国で、PSAによる前立腺がん検診は米国とECにおいて無作為化

比較対象試験が現在進行中である。今回の検討は限定的であるが、これらの新たな検診方法の問題点を示すものであり、各検診の有効性を評価するのは、上記の無作為化比較対象試験を待たねばならない。

## E. 結論

国立がんセンターがん予防検診研究センターでの1年間の成績をもとに、観察値と予測値を比較した。対象期間内の受診者は、男性 2,063 人、女性 1,726 人であった。観察値が予測値を上回ったのは、男性では胃がんと前立腺がん、女性では肺がんと乳がんであった。観察値/予測値は、男性の前立腺がん 3.4、女性肺がん 6.7 が最も高かった。今回の検討から、過剰診断の可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特記すべき情報は得られなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 濱島ちさと：がん検診の有効性評価：新たなガイドライン作成にむけて、日本がん検診・診断学会誌、12(2):99-106 (2005.7)
- Sano H, Hamashima C: Comparison of Laryngeal Cancer Mortality in Five Countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO Mortality Database (1960-2000), Jpn J Clin Oncol. 35(10): 626-629 (2005.10)
- 濱島ちさと (分担) I 総論 2. 高齢社会におけるスポーツ・身体運動の意義 C. 医療行政の立場から、臨床スポーツ医学、22:17-22 (2005.11)
- 飯沼元、濱島ちさと、斎藤博：コモンキョウザンズ最新情報【胃がん】胃がん検診の方法、効果と問題点、内科臨床誌メヂチーナ、42 (11) : 1941-1943 (2005.11)

### 2. 学会発表

- 濱島ちさと：消化器癌の集団検診における費用効果～がん検診における経済評価の考え方～、第91回日本消化器病

- 学会総会公開学術講座 (2005. 4)
2. 濱島ちさと：大腸がん検診ガイドラインをめぐって. 第44回日本消化器集団検診学会総会付置研究会 (2005. 05)
  3. 濱島ちさと：シンポジウム1 各種がん検診の精度管理；胃がん検診の精度管理. 第13回日本がん検診・診断学会 (2005. 7)
  4. Hamashima C, Sobue T. Critical appraisal of economic evaluation of colorectal cancer screening in Japan. International Health Economics Association 5th World Congress. (2005. 7)
  5. 濱島ちさと：シンポジウム胃がん検診の理想像；有効性評価に基づく胃がん検診ガイドラインの作成. 第65回日本消化器集団検診学会関東甲信越地方会 (2005. 9)
  6. 由良明彦、佐野洋史、濱島ちさと：シンポジウム胃がん検診の理想像；胃がん検診におけるペプシノゲン法の利用と限界. 第65回日本消化器集団検診学会関東甲信越地方会 (2005. 10)
  7. 佐野洋史、濱島ちさと、祖父江友孝、斎藤博、中山富雄、渡邊能行：地域住民を対象としたがん検診に関するニーズ調査. 第64回日本公衆衛生学会総会 (2005. 9)
  8. 濱島ちさと：消化器がんミニレクチャー；消化器がん検診の医療経済～がん検診における経済評価の考え方～、第43回日本消化器病学会集団検診学会 (2005. 10)
  9. 渡邊能行、濱島ちさと、斎藤博：文献検索による大腸がん検診受診率向上対策の検討. 第43回日本消化器集団検診学会大会 (2005. 10)
  10. 佐野洋史、濱島ちさと、祖父江友孝：がん検診における精度管理指標の検討. 第43回日本病院管理学会学術総会 (2005. 10)
  11. Hamashima C, Yoshimi I, Sobue T. Recognition and use of cancer screening guidelines in Japan. 3rd Guidelines International Network Annual Conference (2005. 12)
  12. 渡邊能行、中山富雄、濱島ちさと、斎藤博：文献レビューによる胃がん・大腸がん検診の受診率向上対策. 第27回臨床研究・生物統計研究会 (2005. 12)
  13. 中山富雄、佐野洋史、濱島ちさと、祖父江友孝、斎藤博、渡邊能行：地域住民を対象としたがん検診に関するニーズ調査. 第27回臨床研究・生物統計研究会 (2005. 12)
  14. 佐野洋史、濱島ちさと、祖父江友孝：胃がん検診の精度評価—老人保健事業報告を基に—. 第27回臨床研究・生物統計研究会 (2005. 12)
  15. 佐野洋史、濱島ちさと、祖父江友孝：大腸がん検診の精度評価の検討. 第16回日本疫学会学術総会 (2006. 1)
  16. 濱島ちさと：パネルディスカッション2 胃がん死亡率の減少を加速するために；胃がん検診の現状と課題～エビデンスに基づく対策の観点から～. 第78回日本胃癌学会総会 (2006. 3)
3. 書籍
- 濱島ちさと (分担). 第6章 予防医学領域における分析事例. 医療技術・医薬品 (池上直己、西村周三編著). pp. 141-162. 勁草書房、東京 (2005. 11)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特になし。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名 巻号: ページ	出版年
Suzuki K., <u>Tsuchiya R.</u> , et al.	Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact.	Ann Thorac Surg 81: 413-420	2006
Shibata T., <u>Tsuchiya R.</u> , et al.	Genetic classification of lung adenocarcinoma based on array-based comparative genomic hybridization analysis: its association with clinicopathologic features.	Clin Cancer Res 11(17): 6177-6185	2005
Watanabe S., <u>Tsuchiya R.</u> , et al.	Institutional report- Thoracic general The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread.	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 4: 106-109	2005
<u>Eguchi K.</u> , et al.	Meeting summary of the 12th international conference on screening for lung cancer: Nara, Japan April 2005.	Journal of Thoracic Oncology 1(2); 190-197,	2006
Kawata Y., <u>Kakinuma R.</u> , <u>Eguchi K.</u> , <u>Kaneko M.</u> , et al.	Growth-rate estimation of pulmonary nodules in three-dimensional thoracic CT images based on CT density histogram analysis and its application to nodule classification.	Proc SPIE 6143: (in press)	2006
Saita S., <u>Eguchi K.</u> , et al.	Algorithm of pulmonary emphysema extraction using low dose thoracic 3D CT images.	Proc SPIE 6143: (in press)	2006
Abe Y., <u>Eguchi K.</u> , et. al.	A computer-aided diagnosis (CAD) system in lung cancer screening with computed tomography.	Anticancer Research 25: 483-488	2005
宮下和人、 <u>江口研二</u> 、 他	胸部X線CT像における小結節像からの炎症性小結節の自動認識の1手法	Medical Imaging Technology 23: 161-71	2005
近藤哲郎、 <u>児玉哲郎</u> 、 他	CTで発見された末梢小型肺病変への対処	内科、95:113-116	2005
Mori K., <u>Kodama T.</u>	Development of a novel computer-aided diagnosis system for automatic discrimination of malignant from benign solitary pulmonary nodules on thin-section dynamic computed tomography.	J Comput Assist Tomogr 29:215-222	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名 巻号: ページ	出版年
Hirano T., <u>Ikeda N.</u> , et al.	Identificcation of postoperative adjuvant chemotherapy responders in non- small cell lung cancer by novel biomarker.	Int. J. Cacer 117, 460- 468	2005
<u>Ikeda N.</u> , et al.	Present strategy of lung cancer screening and surgical treatment	Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery 11: 363-366	2005
<u>池田徳彦</u>	画像無所見肺癌（喀痰細胞診陽 性）の局在診断	肺癌の臨床2004-2005 99- 104	2005
中川俊明、 <u>遠藤登喜子</u> 、 他	乳房X線写真における腫瘍陰影の自 動良悪性鑑別システムの開発 - 腫瘍辺縁形状認識のための鋸歯形 状領域検出法-	生体医工学 43(3): 437- 446	2005
<u>遠藤登喜子</u>	乳がん早期発見の画像診断 (2)	明日の臨床 17(1): 21-28	2005
<u>遠藤登喜子</u> 、 他	各領域で最近話題となっている疾 患 乳腺-硬化性腺症およびその 関連病変と乳癌の画像診断-	臨床放射線 50(12): 1649-1658	2005
<u>遠藤登喜子</u>	微小乳がんの診断法 マンモグラ フィ	臨床と研究 82(10): 1612-1618	2005
大岩幹直、 <u>遠藤登喜子</u> 、 他	juvenile papillomatosis of the breastの2例	日本画像医学雑誌 24(1): 46-53	2005
古妻嘉一、 <u>遠藤登喜子</u>	マンモグラフィ読影講習会の教育 効果と精度管理	新医療12月号 : 122-124	2005
Yoshida J., <u>Kakinuma R.</u> , et al.	Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience.	J Thorac Cardiovasc Surg 129: 991-996	2005
Travis W. D., <u>Kakinuma R.</u> , et al.	Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma.	J Clin Oncol 23: 3279- 3287	2005
<u>柿沼龍太郎</u> 、 他	肺癌の画像診断法: 最近の展開 肺癌のCT画像診断におけるコン ピュータ診断支援システムの現状 と展望	日本胸部臨床 65(1): 47- 55	2006
<u>柿沼龍太郎</u>	特集・癌検診の現状と問題点 Low-dose helical CTによる肺癌検 診	成人病と生活習慣病 35(5): 495-500	2005
菅原真人、 <u>柿沼龍太郎</u> 、 <u>村松幸雄</u> 、 <u>金子昌弘</u> 、 <u>土屋了介</u> 、 他	Multi-slice CTによる肺癌検診の 初期成績	胸部CT検診 12(2): 238- 243	2005

## 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号: ページ	出版年
菅原真人、 柿沼龍太郎、 他	マルチスライスCTによる肺癌検診の撮影条件、読影方法、情報の管理について -当施設における撮影方法・読影方法・データ管理-	胸部CT検診	12(3): 279-283	2005
五味志穂、 柿沼龍太郎、 土屋了介、 他	診療放射線技師による肺がんCT検診の一次読影（動画を用いた読影法の検討）	胸部CT検診	12(3): 302-306	2005
松本徹、 柿沼龍太郎	トピックス 医療技術者によるCT画像読影の潜在性の評価	日本放射線技術学会雑誌	61(6): 791-799	2005
楠本昌彦、 金子昌弘、 他	高分解能CTによる診断	Mebio	22(1): 14-20	2005
土田敬明、 金子昌弘、 他	縦隔・肺門部病変に対するCTガイド下気管支鏡生検	気管支学	27(2): 110-113	2005
小林寿光、 金子昌弘、 他	CTガイド下気管支鏡による抹消肺野病変の診断	気管支学	27(4): 302-306	2005
楠本昌彦、 金子昌弘、 他	肺がん検診の方法, 効用と問題点	medicina	42: 1926-1928	2005
楠本昌彦、 金子昌弘、 他	マルチスライスCTによる肺がんの診断	癌と化学療法	32(6): 759-764	2005
小林寿光、 金子昌弘、 他	肺腫瘍のCTガイド下気管支鏡検査	からだの科学 [増刊]	7: 13-16	2005
金子昌弘、 土屋了介、 他	肺癌の概念・定義と疫学	最新医学・別冊	34: 9-16	2005
金子昌弘、 柿沼龍太郎、 土屋了介、 他	CTによる肺がん検診の有用性「東京から肺がんをなくす会」の活動の進展	新医療	33(2): 88-90	2005
Hamashima C., Muramatsu Y., et al.	Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the Research Center for Cancer Prevention and Screening Program.	JJCO (in press)		2006
Yatabe Y., Mitsudomi T., et al.	EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma.	Am J Surg Pathol	29: 633-639	2005
Toyooka S, Mitsudomi T., et al.	EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib.	N Engl J Med	352: 2136	2005
Tomida S., Mitsudomi T., et al.	Throwing new light on lung cancer pathogenesis: Updates on three recent topics.	Cancer Sci	96: 63-68	2005

### 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号: ページ	出版年
Mitsudomi T., et al.	Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence.	J Clin Oncol	23: 2513-2520	2005
Karube Y., Mitsudomi T., et al.	Reduced expression of dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients.	Cancer Sci	96: 111-115	2005
濱島ちさと	がん検診の有効性評価: 新たなガイドライン作成にむけて	日本がん検診・診断学会誌	12(2): 99-106	2005
Sano H., Hamashima C.	Comparison of laryngeal cancer mortality in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO Mortality Database (1960-2000)	Jpn J Clin Oncol	35(10): 626-629	2005
濱島ちさと	I 総論 2. 高齢社会におけるスポーツ・身体運動の意義 C. 医療行政の立場から	臨床スポーツ医学	22: 17-22	2005
飯沼元、 濱島ちさと、 他	コモンキャンサーズ最新情報【胃がん】胃がん検診の方法, 効果と問題点	内科臨床誌メディチーナ	42(11): 1941-1943	2005

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Endo T., et al.	Draft diagnostic guidelines for non-mass image forming lesions by the Japan Association of Breast and Thyroid Sonology (JABTS) and the Japan Society of Ultrasonics in Medicine.	Ueno E., Shiina T., Kubota M., Sawai K.	Research and Development in Breast Ultrasound	Springer	Japan	2005	89-100
柿沼龍太郎、 江口研二、 金子昌弘、 土屋了介	Ⅲ. 診断の進歩 10. 低線量CTによる肺癌検診のガイドライン	工藤翔二、 土屋了介、 金沢実、 大田健	Annual Review 呼吸器 2006	中外医学社	東京	2006	185-192
濱島ちさと	第6章 予防医学領域における分析事例.	池上直己、 西村周三	医療技術・医薬品	勁草書房	東京	2005	141-162



## GENERAL THORACIC SURGERY:

To participate in *The Annals of Thoracic Surgery* CME Program, please visit <http://cme.ctsnetjournals.org>.

# Radiologic Classification of Small Adenocarcinoma of the Lung: Radiologic-Pathologic Correlation and Its Prognostic Impact

Kenji Suzuki, MD, Masahiko Kusumoto, MD, Shun-ichi Watanabe, MD, Ryoosuke Tsuchiya, MD, and Hisao Asamura, MD

Thoracic Surgery Division and Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

**Background.** A new radiologic classification for small adenocarcinoma is necessary for discussions of limited surgical resection for peripheral lung cancer.

**Methods.** Between 1999 and 2003, 1,697 consecutive patients underwent pulmonary resection for lung cancer. Three hundred forty-nine of these patients with clinical stage IA lung cancer who had lung peripheral adenocarcinoma, 2 cm or less in size, were investigated retrospectively. Radiologic classification was based on the findings of thin-section computed tomographic scan such as the presence of solid and ground-glass opacity (GGO). Type 1 (n = 22), type 2 (n = 26), type 3 (n = 25), and type 4 (n = 43) show a simple GGO, an intermediate homogeneous increase in density, a halo, and a mixed area of GGO and a solid, respectively. Type 5 (n = 54) shows a solid tumor with GGO, and type 6 (n = 179) shows a solid tumor.

**Results.** There was no difference in the maximum tumor dimension among the six groups. All but 1 patient had no lymph node metastases among type 1 to 4 tumors, whereas these were found in 5% and 24% of the patients with type 5 and 6 tumors, respectively. Lymphatic invasions were rarely found in patients with type 1 to 4 tumors ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Types 1, 2, 3, and 4 are considered to be radiologic early adenocarcinoma of the lung, and their pathologic features were minimally invasive. On the other hand, type 5 and 6 tumors could have lymph node metastases and are considered to be invasive adenocarcinoma. Although limited surgical resection may be enough for type 1 to 4 tumors, anatomic pulmonary resection should be recommended for type 5 or 6 tumor.

(Ann Thorac Surg 2006;81:413-20)

© 2006 by The Society of Thoracic Surgeons

Several authors have reported that the incidence of adenocarcinoma of the lung has been increasing [1, 2]. The introduction of computed tomography (CT) for screening of lung cancer has made it possible to detect smaller pulmonary nodules. Most of those pulmonary nodules are peripherally located adenocarcinoma of the lung, and such early detection may be associated with attainment of cure through early intervention [3, 4]. Although there is a general consensus regarding the pathologic diagnosis of early adenocarcinoma of the lung [5-8], the clinical and radiologic diagnosis of early adenocarcinoma with favorable prognosis is still controversial. Several authors have reported that adenocarcinoma of the lung that shows a wide area of ground-glass opacity (GGO) has a good prognosis [4, 9-15]. However, there is no generally accepted method for measuring the area of GGO, as it is sometimes difficult to divide peripherally located adenocarcinomas according to the existing classification. Thus, a new classification of peripherally located adenocarcinoma of the lung is necessary, and in this study we sought to determine how

to best classify peripherally located adenocarcinoma of the lung retrospectively.

## Patients and Methods

### Patient Characteristics

Between January 1999 and December 2003, 1,697 consecutive patients underwent pulmonary resection for lung cancer. Among them, 349 patients with clinical stage IA lung cancer who had peripherally located adenocarcinoma of the lung 2 cm or less in size were investigated in this study. Patients who received preoperative treatment, such as radiotherapy or chemotherapy, or who had multiple lung cancers were excluded from the study. Informed consent was obtained from the patients. Of these, 167 were men and 182 were women. Their ages ranged from 23 to 89 years, with a median of 64 years.

### Radiologic Evaluation

Contrast-enhanced CT scan was performed using a TCT 9005 or X-Vigor (Toshiba, Tokyo, Japan), and 10-mm-thick contiguous collimation was used to evaluate the entire lung for preoperative staging. The size of tumors was determined digitally based on the findings of thin-section CT

Accepted for publication July 18, 2005.

Address correspondence to Dr Suzuki, Thoracic Surgery Division, National Cancer Center Hospital, 1-1, Tsukiji 5-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; e-mail: kjsuzuki@ncc.go.jp.



*Table 1. Radiologic Classification of Small Adenocarcinoma of Lung by Means of Thoracic Thin-Section Computed Tomography*

Class	Radiologic Findings
Type 1	Pure (simple) GGO
Type 2	Semiconsolidation (an area of intermediate homogeneous increase in density)
Type 3	Halo (area consisting of solid part and surrounding GGO halo)
Type 4	Mixed (an area consisting of GGO and solid part having air-bronchogram)
Type 5	Solid pattern with GGO <sup>a</sup>
Type 6	Solid pattern

<sup>a</sup> The area of GGO should be less than 50%.

GGO = ground-glass opacity.

scan. We perform thin-section cuts for every lung tumor 2.0 cm or less in maximal dimension. All tumors were subsequently evaluated with thin-section CT scan. Helical scans with 2-mm collimation were performed through a primary tumor. Images were reconstructed with a high-frequency algorithm, and photographed with a window level of -600 H and a window width of 2,000 H, as a "lung window." Radiologic findings were evaluated by two observers (M.K. and K.S.), who were not informed of the pathologic and prognostic outcome, on thin-section CT scan.

*Radiologic Criteria for Grouping*

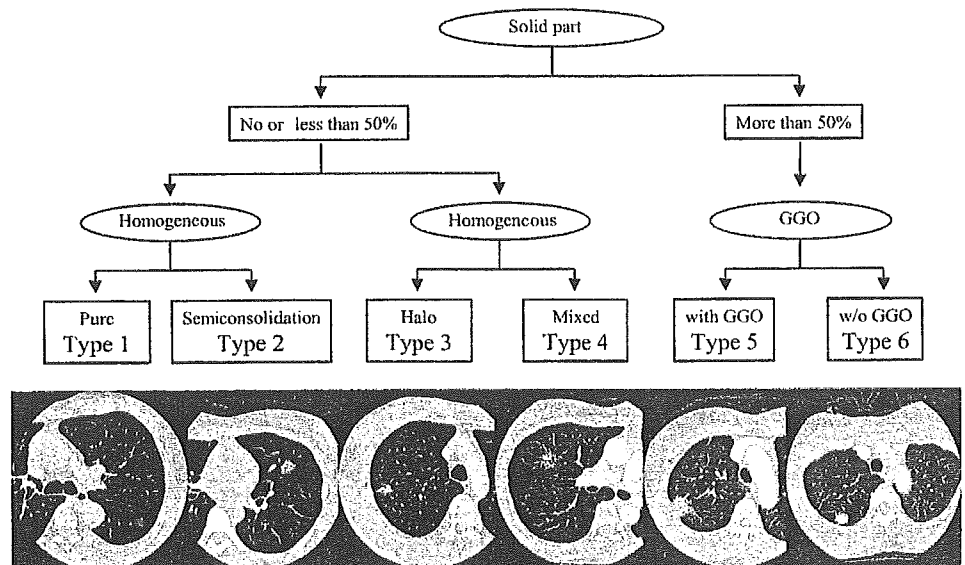
The radiologic findings evaluated were as follows: the maximal tumor dimension, the presence and extent of solid or GGO component in tumor, and homogeneity of tumor. The solid (or consolidation) component was defined as an area of increased opacification more than 5 mm in diameter, which completely obscured underlying vascular markings. Ground-glass opacity was defined as an area of a slight, homogeneous increase in density, which did not obscure underlying vascular markings. Semiconsolidation

was defined as an area of an intermediate homogeneous increase in density, which did not obscure underlying vascular markings. A halo was an area that consisted of a solid part and a surrounding GGO halo. Mixed was an area with a heterogeneous increase in density, which consisted of GGO and a solid part with an air-bronchogram. We divided the 373 small adenocarcinomas of the lung into six groups based on the extent of the solid component, presence of GGO, and homogeneity of the tumors (Table 1, Fig 1). Type 1 and 2 tumors are homogeneous in density, and lack a solid component (Figs 2, 3). The density of the tumor distinguishes type 1 from type 2. Type 3 and 4 tumors are heterogeneous in density, and the solid component comprises less than 50% of its diameter. The patterns of the solid component and GGO distinguish type 3 from type 4 (Figs 4, 5). Type 5 and 6 tumors are those that predominantly have a solid component. The presence of GGO distinguishes type 5 from type 6 (Figs 6, 7).

*Clinicopathologic Factors and Statistical Consideration*

The medical record of each patient was examined for age, sex, histologic tumor type, mode of surgery, serum carcinoembryonic antigen (continuous variable; nanograms per milliliter), pathologic nodal status, lymphatic invasion, vascular invasion, pleural invasion, and intrapulmonary metastasis. Skip metastasis was defined as any mediastinal lymph node involvement by lung cancer without N1 disease. The relationships between these pathologic factors and radiologic classification were investigated in this study to elucidate the prognostic significance of our radiologic classification of peripherally located adenocarcinoma of the lung. To compare two factors, Fisher's exact test was used for statistical analysis. Univariate and multivariate analyses were used to determine which clinical factors predict nodal involvement, such as N1 disease or skip metastasis. Univariate and multivariate analyses were performed by logistic regression analysis using StatView 5.0 (SAS Institute, Inc, Cary, NC). Forward and backward stepwise procedures

*Fig 1. Flow chart for the new classification of small adenocarcinoma of the lung. (GGO = ground-glass opacity; w/o = without.)*



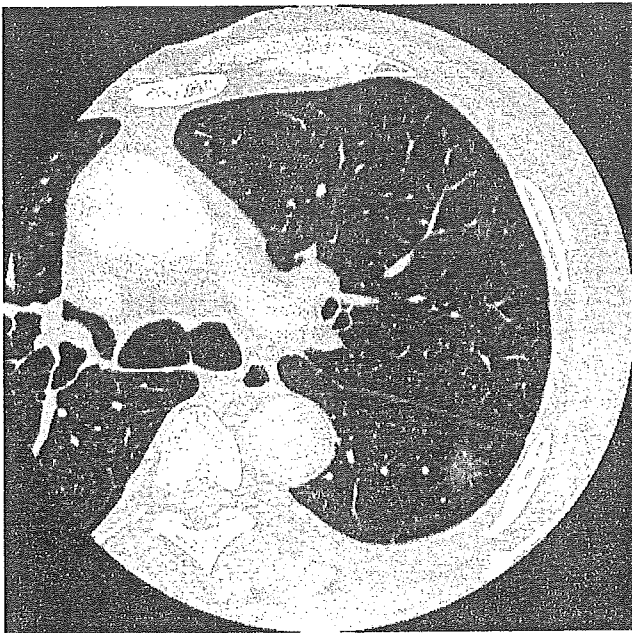


Fig 2. Type 1 tumor is homogeneous in density, and this tumor has been called "pure GGO" or "simple GGO." (GGO = ground-glass opacity.)

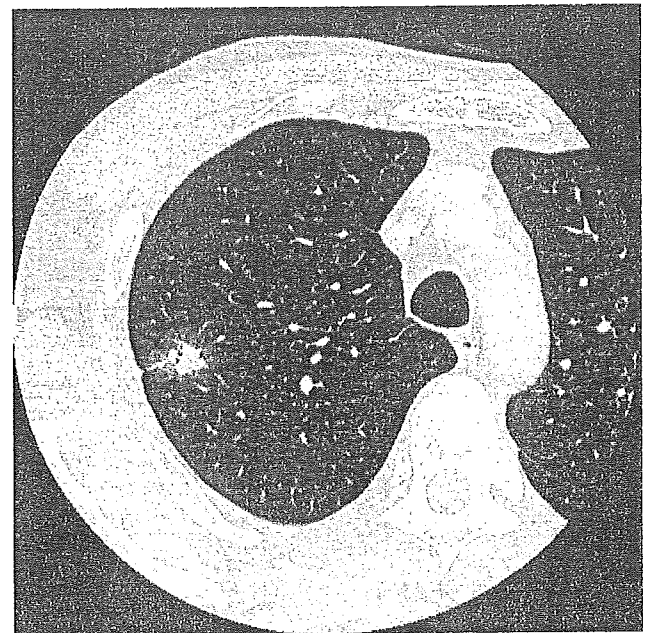


Fig 4. Type 3 tumor is heterogeneous in density, and the solid component comprises less than 50% of its diameter, and is composed of solid and surrounding GGO. (GGO = ground-glass opacity.)

were used to determine the combination of factors that were essential in predicting prognosis. Statistical analysis was considered to be significant when the probability value was less than 0.05. Although survival data are shown in this study, this information is considered to be merely suggestive because of the short median follow-up period (just 30 months) for the 341 surviving active patients.

## Results

### Clinical Characteristics by Radiologic Classifications

Patients with resected adenocarcinoma of the lung 2 cm or less in size were divided into six groups (Table 2). Type 1, 2, 3, 4, 5, and 6 tumors were found in 22 (5.9%), 26 (7.4%), 25 (7.2%), 43 (12.3%), 54 (15.5%), and 179 (51.3%)

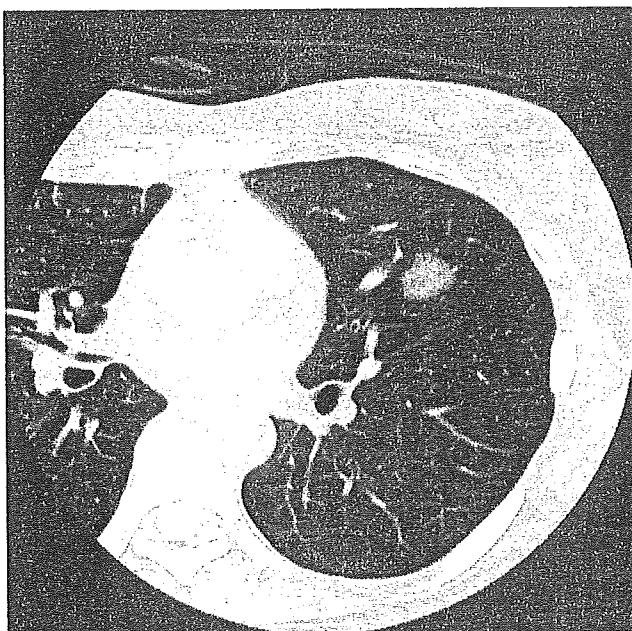


Fig 3. Type 2 tumor is homogeneous in density. It is too dense to call it "pure GGO." The density is much denser than type 1 tumor. (GGO = ground-glass opacity.)

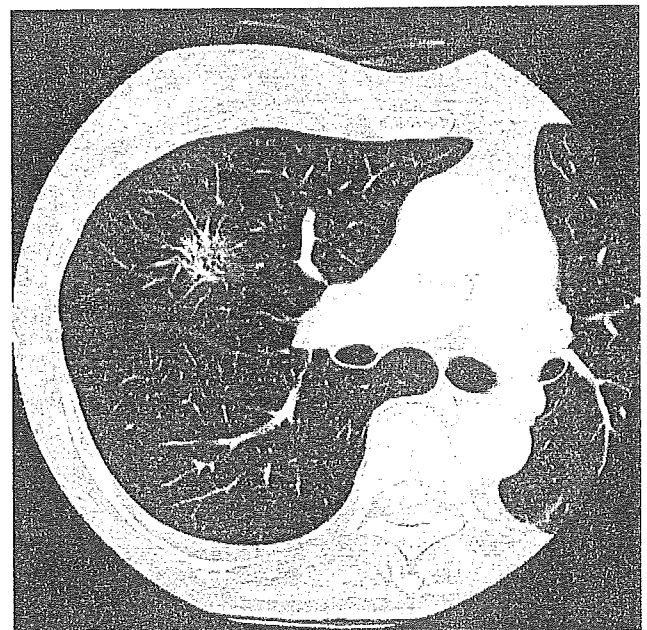


Fig 5. Type 4 tumor is heterogeneous in density, and the patterns of the solid component and GGO distinguish type 3 from type 4. (GGO = ground-glass opacity.)

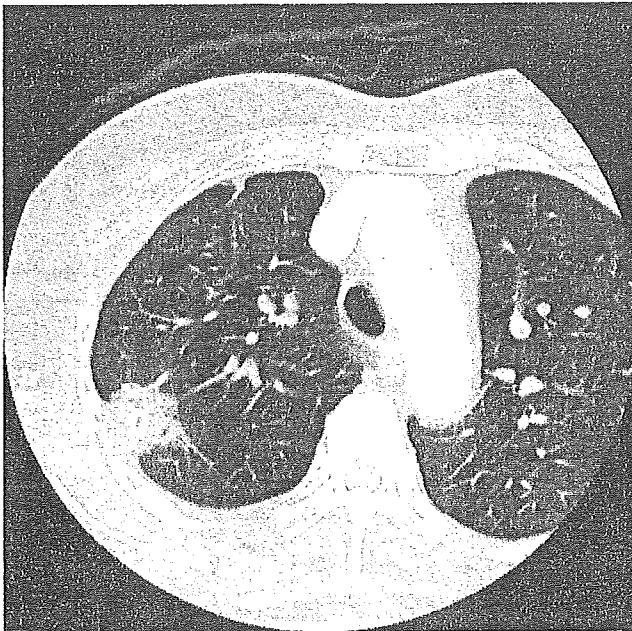


Fig 6. Type 5 tumor predominantly has a solid component and surrounding GGO. (GGO = ground-glass opacity.)

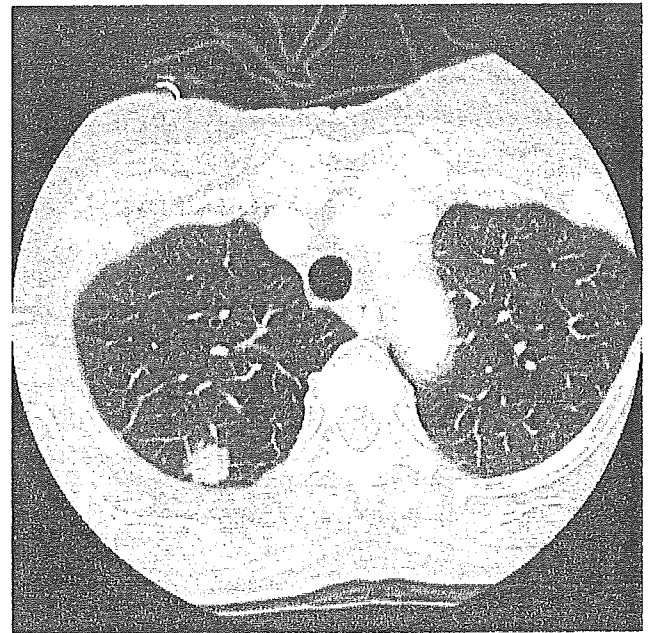


Fig 7. Type 6 tumors predominantly have a solid component. This tumor is so-called pure solid.

patients, respectively. With regard to sex differences, women outnumbered men in each category except type 6. The radiologic maximal tumor dimension ranged from 0.6 to 2.0 cm, with a mean of 1.5 cm, and there were no significant differences among the six categories. Although approximately 20% of patients with type 5 or 6 tumors did not have stage I disease, all but 1 patient with tumors in the other types had stage I disease ( $p < 0.001$ ).

*Pathologic Characteristics by the Radiologic Classifications*

No nodal involvement was observed among patients with type 1, 2, or 4 tumors. One (4%) patient in type 3 had

N1 disease, and 3 patients (5.6%) with type 5 tumors had nodal disease; one N1 and two N2. Type 6 tumors frequently metastasized to regional lymph nodes (43 [24%] patients). Lymphatic invasion was rarely found in patients with type 1, 2, 3, or 4 tumors, whereas this was frequently found in patients with type 5 or 6 tumors ( $p < 0.001$ ). Similar findings were observed for vascular and pleural invasion (Table 3). There were 7 overall deaths, and all died of cancer. All of these patients had lung adenocarcinoma, which showed just a solid component on thin-section CT scan, ie, type 6 tumors. There were no deaths in patients in types 1 to 5, although the median follow-up period for surviving patients is just 30 months.

Table 2. Radiologic Classification and Clinicopathologic Features in Adenocarcinoma of the Lung

Variable	Type 1 Pure GGO	Type 2 SC	Type 3 Halo	Type 4 Mixed	Type 5 Solid & GGO	Type 6 Solid
Number of cases	22 ( 6.3%)	26 ( 7.4%)	25 ( 7.2%)	43 ( 12.3%)	54 ( 15.5%)	179 ( 51.3%)
Mean age (y)	58.6	56.4	64.1	62.3	62.9	62.9
Sex (men/women)	9/13	7/19	11/14	19/24	22/32	99/80
CEA > 5 ng/mL	1	0	1	3	3	40
Radiologic tumor size (cm)						
Range	0.6-1.9	0.8-2.0	0.8-1.9	0.9-2.0	0.9-2.0	0.8-2.0
Mean	1.2	1.4	1.5	1.4	1.5	1.5
Pathologic stage						
IA	21	25	24	43	51	130
IB	1	1	0	0	0	5
IIA	0	0	1	0	0	19
IIB	0	0	0	0	0	4
IIIA	0	0	0	0	2	18
IIIB	0	0	0	0	1	3
IV	0	0	0	0	0	0

CEA = carcinoembryonic antigen; GGO = ground-glass opacity; SC = semiconsolidation.

Table 3. Relationship Between Radiologic Classification and Pathologic Characteristics in Resected Adenocarcinoma of the Lung

Variable	Type 1 Pure GGO	Type 2 SC	Type 3 Halo	Type 4 Mixed	Type 5 Solid & GGO	Type 6 Solid
Total cases	22 (6.3%)	26 (7.4%)	25 (7.2%)	43 (12.3%)	54 (15.5%)	179 (51.3%)
pT1/pT2-T4	21/1	26/0	25/0	43/0	53/1	165/14
Lymph node metastasis	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	3 (5.6%)	43 (24%)
pN1/pN2	0/0	0/0	1/0	0/0	1/2	23/20
Skip metastasis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.9%)	7 (4.0%)
Lymphatic invasion	1 (5%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	10 (18.5%)	84 (47%)
Vascular invasion	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	5 (9.3%)	86 (48%)
Pleural invasion	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	4 (7.4%)	48 (27%)

GGO = ground-glass opacity; SC = semiconsolidation.

*Clinical Predictors for Nodal Involvement, N1 Disease, and Skip Metastasis*

On the basis of multivariate analysis, preoperative carcinoembryonic antigen (nanograms per milliliter; continuous variable) and radiologic findings (types 1 through 4 versus types 5 and 6) were significant predictors for nodal involvement (Table 4). As to N1 disease, preoperative carcinoembryonic antigen (nanograms per milliliter; continuous variable), and radiologic findings (types 1 through 4 versus types 5 and 6) were again significantly associated with pathologic N1 disease (Table 5). None of the clinical factors were detected to be predictors for so-called skip metastasis.

**Comment**

Recent investigation of small adenocarcinoma of the lung has revealed the pathologic characteristics of these tumors detected by CT scan. Several authors insisted that the prognosis of lung adenocarcinoma with a large area of GGO on thin-section CT scan was much better than that of conventional adenocarcinoma of the lung regardless of the maximal tumor dimension (Table 6) [4, 9-15]. These reports provide interesting material for discussion. If adenocarcinoma with a good prognosis can be diagnosed preoperatively, major lung resection might not be required. Some authors have already adopted segmental resection for small-sized lung cancer, and have reported that it might be acceptable for patients with a tumor of 2.0 cm or less in diameter without nodal involvement [16, 17]. From these reports, a peripherally located lung cancer with no lymph node metastasis is the optimal indication for a more limited anatomic resection. However, it is difficult to determine the pathologic nodal status during surgical resection, and there could be some discrepancy between the results of intraoperative frozen-section diagnosis and the final pathologic

diagnosis of lymph node metastasis. Locoregional recurrence has been noted after extended segmental resection, and it is possible that such local recurrence might have been prevented by pulmonary lobectomy. Thus, the preoperative diagnosis of the biologic invasiveness of a lung cancer is crucial whenever surgeons dare to adopt a lesser anatomic resection for a resectable lung cancer, which could raise the question of compromised patients.

According to previous data, lung adenocarcinoma with a large area of GGO shows a good prognosis, and one of the most important prognostic factors is the extent of GGO. However, how can the extent of GGO be evaluated in patients with type 4 adenocarcinoma? Inasmuch as type 4 tumor is made up of a heterogeneous mixture of GGO and a solid part, it is difficult to measure the size of the solid part. As a result, there is considerable disagreement among physicians on the diagnosis. Some may diagnose such tumors as "noninvasive," and others may diagnose them as "invasive" based on CT findings. The reason for this inconsistency is probably that the former radiologic classification is ill-suited for evaluating peripheral lung adenocarcinoma. The extent of GGO is insufficient for the evaluation of all adenocarcinoma of the lung. It may still be difficult for some surgeons to classify small adenocarcinoma of the lung based on our classification.

Among the six types of peripheral small-sized adenocarcinoma, women were predominant in all types except among patients with type 6 tumors. This is an unexpected finding. Traditionally, lung cancer is found more often in men than women. There was no significant difference among the types with regard to the maximal tumor dimension. Regarding small-sized adenocarcinoma of the lung, Noguchi and colleagues [6] investigated prognostic factors based on the findings of central fibrosis. They stated that type A or B tumors should be considered "in-situ" adeno-

Table 4. Results of Multivariate Analysis for Predictors of Nodal Involvement

Variable	Risk Ratio	95% Confidence Interval	p Value
CEA (continuous variable; ng/mL)	1.088	1.025-1.155	0.0059
Radiologic classification (type 1-4 vs 5-6)	0.057	0.008-0.427	0.0052

CEA = carcinoembryonic antigen.