

Ⅲ. 第二世代食道用カプセル内視鏡 PillCam ESO2

● PillCam ESO2 は、前後2方向で最大1秒18枚の写真撮影ができる。

第二世代の食道用カプセル内視鏡 PillCam ESO2 (図5) は、2007年にアメリカのFDA (Food and Drug Administration) に認可された。そのシステムは、PillCam ESO2 カプセル本体と、センサアレイおよびデータレコーダ DR2, RAPID ワークステーションに加え、RAPID リアルタイムの四つのサブシステムからなる⁸⁾。PillCam ESO2 カプセルは、前後2方向で最大1秒18枚の写真撮影することができ、また RAPID リアルタイムによって、検査中の画像が観察可能である^{7),8)}。

PillCam ESO に比べて自動調光機能を備えて画質や撮影範囲が格段に向上し、画像解析機能も進歩したことから、PillCam ESO2 は GERD の診断において大いに期待できそうである。

おわりに

食道用カプセル内視鏡のシステムと検査法、GERD の診断について、PillCam ESO を中心に紹介した。またさまざまな点で改良が加えられた第二世代の食道用カプセル内視鏡 PillCam ESO2 の最新情報についても触れた。

カプセル内視鏡の進歩は目覚ましく、機器や検査法の改良によって近い将来には食道用カプセル内視鏡が GERD など食道疾患の診断を目的とした検査法になるものと思われる。

文 献

1) Iddan, G., Meron, G., Glukhovsky, A., et al.: Wireless capsule endoscopy. *Nature* 405; 417, 2000

- 2) Waye, J. D.: The development of the swallowable video capsule (M2A). *Gastrointest. Endosc.* 52; 817-819, 2000
- 3) Eliakim, R., Sharma, V. K., Yassin, K., et al.: A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J. Clin. Gastroenterol.* 39; 572-578, 2005
- 4) Eliakim, R., Fireman, Z., Gralnek, I. M., et al.: Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 38; 963-970, 2006
- 5) Nakamura, T., Terano, A.: Capsule endoscopy: past, present, and future. *J. Gastroenterol.* 43; 93-99, 2008
- 6) Fernandez-Urien, I., Carretero, C., Armendariz, R., et al.: Esophageal capsule endoscopy. *World J. Gastroenterol.* 14; 5254-5260, 2008
- 7) Nakamura, T., Yamagishi, H., Oinuma, T., et al.: Esophageal capsule endoscopy versus magnifying endoscopy for detecting esophageal lesions. *Proceedings of 11th World Congress of the International Society for the Disease of the Esophagus, Budapest (Hungary), Sept. 10-13, 2008*
- 8) Gralnek, I. M., Adler, S. N., Yassin, K., et al.: Detecting esophageal disease with second-generation capsule endoscopy: initial evaluation of the PillCam ESO 2. *Endoscopy* 40; 275-279, 2008

Summary

Diagnosis of Esophageal Disease (Especially GERD) Using Esophageal Capsule Endoscopy

Tetsuya Nakamura*, Takeshi Oinuma**,
Hidetsugu Yamagishi**, Hideyuki Hiraishi**
and Akira Terano*³

The first esophageal capsule endoscopy, PillCam™ ESO (Given Imaging Ltd., Yoqneam, Israel), was approved by the U. S. Food and Drug Administration (FDA) in 2004. It consists of an imaging device and light sources at both ends of the video capsule (11 mm × 26 mm). It takes up to 14 images per second, while passing down the esophagus.

Recently, a second generation of esophageal capsule endoscopy, PillCam ESO2, was approved by the U. S. FDA. It is the same size as the PillCam ESO capsule, but has a wider angle of view and automatic light control. The PillCam ESO2 is able to take 18 images per second (maximum). With improvements in technologies and methodologies, the indications for esophageal capsule endoscopy may become widely accepted as screening for esophageal diseases including GERD in the near future.

Key words: esophageal capsule endoscopy, GERD (gastro-

esophageal reflux disease), PillCam™ ESO, PillCam™ ESO2

**Department of Medical Informatics, **Department of Gastroenterology, Dokkyo Medical University School of Medicine, 880 Kita-kobayashi, Mibu, Shimotsuga, Tochigi 321-0293, Japan*

***The president, Dokkyo Group of Academic Institutions and Dokkyo Medical University*

ご 案 内

第 4 回 広島消化管内視鏡ライブセミナーの御案内

代表世話人：茶山 一彰 (広島大学消化器・代謝内科教授)

田中 信治 (広島大学内視鏡診療科教授)

会 期：2009年8月22日(土曜日)12時～17時

場 所：広島大学医学部霞キャンパス第5講義室(240名収容)
(広島大学病院光学医療診療部から会場へ実況中継)

会 費：医師1万円, コメディカル5千円

内視鏡術者：

後藤田卓志(国立がんセンター中央病院)

小山 恒男(佐久総合病院)

田中 信治(広島大学)

司会・コメンテーター：

山野 泰穂(秋田赤十字病院)

吉田 智治(小倉記念病院)

連絡申込先：下記 Web にて受け付けます。なお、定員になり次第締め切らせて頂きます。
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/hirolive/>

事務局：広島大学内視鏡診療科 岡 志郎

実務担当：秋山住子(広島大学内視鏡診療科教授室秘書)

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

電話：082-257-5538, FAX：082-253-2930

E-mail：hirolive@hiroshima-u.ac.jp

カプセルはまだか

When can we use capsule endoscopy of the colon?

2006年6月にパリで開催されたICCE (International Conference on Capsule Endoscopy)において、世界で初めて大腸用カプセル内視鏡 (PillCam™ COLON; Given Imaging Ltd.)の画像が公表され、その鮮明な画像は大変な驚きで、「これで辛い大腸内視鏡は過去の話になる。」と会場に居合わせた誰もが思ったに違いない。

カプセル内視鏡とは、被検者が自ら飲み込んだ後、消化管の蠕動に従って進みながら、その内部を撮影していくカプセル型の小型内視鏡である。そのため患者にとってほとんど苦痛がなく、生理的に近い状態の消化管内腔を比較的容易に観察することができる。

世界最初に実用化されたカプセル内視鏡 PillCam™MSB (旧名M2A™)は、小腸用として2001年に欧米で認可され、本邦でも2007年に保険適用となった。2004年に食道用カプセル内視鏡 PillCam™ESOが、2006年には大腸用カプセル内視鏡 PillCam™COLONが開発され、最近では第二世代のカプセル内視鏡である PillCam™MSB2 や PillCam™ESO2 が実用化されている。

大腸用カプセル内視鏡 PillCam™COLON (図)は、大きさが31×11 mmと、小腸用カプセル内視鏡 PillCam™MSBの26×11 mmより大きく、両方向に透明ドームを持ち、1秒に4枚の写真を撮影する。カプセルが動き始めて5分間は食道と胃の一部を撮影し、その後2時間休止モードになる。再び動き出してから、10時間写真撮影するように設計されている。

自動調光機能を備えているうえに両方向とも360度の画像撮影が可能で、大腸内の透明な液中をカプセルが進むため、ひだの裏側でも非常に鮮明な画像が撮影される。

大腸内視鏡との前向き比較試験^{1,2)}が行われた結果、2006年にヨーロッパで認可され、アメリカでも

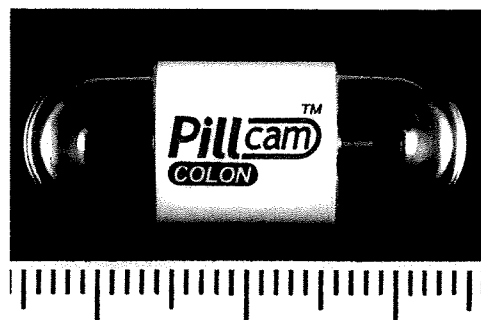


図 大腸用カプセル内視鏡 PillCam™COLON (Given Imaging Ltd.)のサンプル外観

認可されると思われた。ところが、アメリカのFDA (Food and Drug Administration)は PillCam™COLONの申請を却下した³⁾。どうしてだろうか？

大腸内で鮮明な画像を撮影するためには、前処置が重要である。前日にポリエチレングリコールを2~3l飲み、当日の朝さらに1l以上追加し、その後もブースターと称して下剤や大量の水を飲むという前処置を行っても、17~26%でカプセルが予定時間内に排出されなかったと報告されている^{1,3)}。

大腸用カプセル内視鏡で撮影されたポリープなどの大きさが、正確に測定できないことや、カプセル内視鏡所見での偽陽性率が高いことなども問題になっている。現時点で論文化された大腸用カプセル内視鏡 PillCam™COLONを用いた臨床経験が少ないことと、PillCam™COLONは診断用であるため、どのような所見が得られても結局は大腸内視鏡による生検やポリペクトミーが必要になること³⁾などが、アメリカで認可されなかった理由のようである。

切望されている大腸用カプセル内視鏡が広く使われるようになるには、まだもう少し時間がかかるであろう。

文献

1. Schoofs N, Devière J, Van Gossum A: PillCam colon

- capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: A prospective study. *Endoscopy* **38**: 963-968, 2006
2. Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM et al: Evaluation of the PillCam colon-capsule in the detection of colonic pathology: Results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* **38**: 963-970, 2006
3. ASGE Technology Committee, Adler DG, Chand B,

Conway JD et al: Capsule endoscopy of the colon. *Gastrointest Endosc* **68**: 621-623, 2008

(執筆者: 中村哲也*, 寺野 彰**)

Tetsuya Nakamura, Akira Terano

* 獨協医科大学医療情報センター

[〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880]

** 獨協学園理事長・獨協医科大学学長

第7回 がん医療マネジメント研究会シンポジウムのご案内

日 時: 2009年6月6日(土) 13:30~18:00 ※開場12:30

会 場: 品川インターシティホール

(JR品川駅下車, 港南口より品川インターシティスカイウェイ[歩行者専用通路]にて徒歩5分,
〒108-6105 東京都港区港南2-15-4)

テ ー マ: キャンサーボードに期待するもの—その理念と実際—

プログラム: 第1部 特別講演「がん対策におけるキャンサーボードの役割(仮)」

第2部 各施設のキャンサーボードの紹介および討論

各施設からの講演とパネルディスカッション

※プログラムは予告なく変更される場合がありますのでご了承お願いいたします。

参加受付締切: 6月1日(月)

参 加 費: 3,000円(当日, 受付にてお支払いください)

希望者には, 当日, 受付にて参加証を発行いたします。

申込み方法: ホームページ(<http://www.medi-net.or.jp/cdm/>)のフォームをご利用されるか, 必要事項(氏名, 勤務先名/住所, 職種, 聴講券送付先住所)を記入のうえ, FAXまたはメールでお申し込みください。

共 催: 大鵬薬品工業株式会社

後 援: あいおい損害保険株式会社, (社)東京都病院薬剤師会

問い合わせ先: がん医療マネジメント研究会事務局 株式会社シナジー内

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台3-4-2 日専連朝日生命ビル6F

TEL 03-5209-1851 FAX 0120-773-685 E-mail: cdm@syg.co.jp

カプセル内視鏡

中村哲也・寺野 彰*

獨協医科大学医療情報センター・*獨協学園理事長・獨協医科大学学長／なかむら・てつや てらの・あきら

はじめに●

カプセル内視鏡は、従来の内視鏡とはメカニズムが全く異なる。絶食しただけの患者がカプセル内視鏡本体を飲み込むと、カプセルは蠕動に従って消化管を通過しながらその内部を撮影していく。そのため患者にとってほとんど苦痛がなく、そのうえ生理的な状態の消化管、特に小腸を比較的容易に観察することができる。Given Imaging Ltd.によって世界で初めて開発された小腸用カプセル内視鏡(PillCam SB, 旧名 M2A)^{1, 2)}は、2001年に欧米で認可され、臨床応用が始まった。その後、急速に開発が進み、食道用や大腸用のカプセル内視鏡も実用化され臨床応用されている³⁾。日本では2009年3月現在、小腸用カプセル内視鏡のみが保険適用となっている。

本稿では、最も代表的な小腸用カプセル内視鏡である PillCam SB について、その概要と診断法の現状について紹介し、カプセル内視鏡による上部消化管疾患に対する診断についても触れる。

カプセル内視鏡について●

システムは、大きく分けて三つのサブシステムで構成されている。それは、1) カプセル内視鏡本体、2) カプセル内視鏡本体から送信された画像データを受信するセンサアレイと外部記憶装置であるデータレコーダ、3) 患者のデータや撮影された画像を処理し解析する専用の RAPID (Reporting and Processing of Images and Data) ワークステーションである。

カプセル内視鏡本体で撮影された内視鏡画像は、患者の腹部に貼りつけたセンサアレイを介してデータレコーダに送信され保存される。センサアレイは8個あり、それを患者の腹部の所定位置に貼付する。カプセル内視鏡本体からのシグナルを、それぞれのセンサが受信する際、その強弱に

よってカプセル内視鏡の体内での位置がわかるようになっている。

カプセル内視鏡の検査法と診断法●

8時間以上絶食させた患者の腹部にセンサアレイを貼りつけ、専用ベルトを装着させて、データレコーダをセットする。機器の動作を確認してから、カプセル内視鏡本体を適量の水とともに飲み込ませる。患者はカプセルを嚥下して2時間後には水分が飲み、4時間後には軽い食事もとれる。カプセル内視鏡本体は、作動開始後1秒に2回発光すると同時に写真撮影を開始する。カプセル内視鏡を飲み込ませた8時間後にデータレコーダなどの機器をはずし、撮影された画像データを RAPID ワークステーションに転送する。ワークステーションで、撮影された静止画像は特殊フォーマットのビデオ画像に変換される。

医師はワークステーションにインストールされているソフトウェア RAPID を用いて、撮影された画像を動画もしくは静止画として解析し、診断する。その画面は4画面にすると最大で1秒に160コマの早送りが可能である。経験に応じて画像スピードを調整し、異常が疑われた部分で停止し、コマ送りあるいはコマ戻しを行うことによって病変を確認する。それらの病変は、参照画像(サムネイル)として保存し、所見やコメントを記入する。RAPID には、オートマチックモードやクイックビューなどの CAD (computer aided diagnosis) の機能や、海外で実際に診断された症例を集めた RAPID Atlas が備わっているため、診断の際には大変都合が良い。

カプセル内視鏡による上部消化管疾患の診断●

小腸用カプセル内視鏡 PillCam SB で診断可能であった逆流性食道炎の症例を図1に、胃炎の症

カプセル内視鏡は、患者の苦痛なしに生理的な状態の消化管を
観察することができる。

小腸用カプセル内視鏡 PillCam SB は、食道や胃の診断には不向きである。

食道用カプセル内視鏡 PillCam ESO2 は、上部消化管疾患の診断に期待できる。

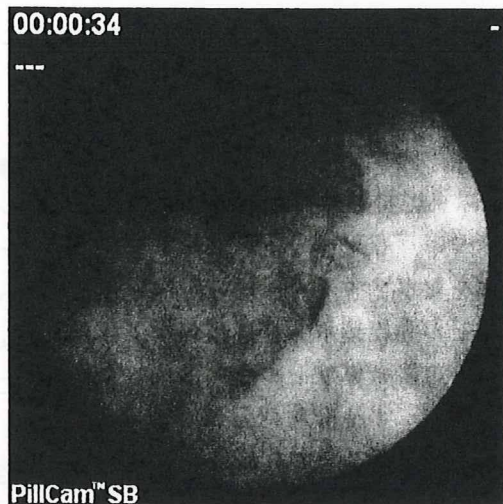


図1 カプセル内視鏡で診断された逆流性食道炎
胃・食道接合部が明瞭に撮影され、粘膜傷害の一部から軽
度の出血を認める。

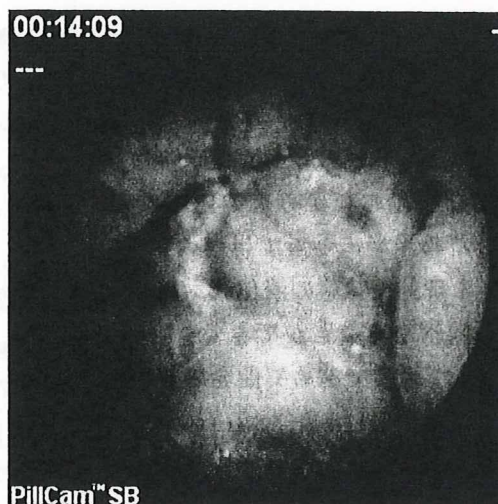


図2 カプセル内視鏡で診断された胃炎
胃大彎のひだ上に点在する粘膜発赤を認める。

例を図2に示す。しかし、現在の小腸用カプセル
内視鏡は食道を非常に素早く通過するので撮影枚
数がきわめて少ない。また胃はその一部しか撮影
することができないため、食道や胃の診断には不
向きである。

最近、新しい食道用カプセル内視鏡 PillCam
ESO2が開発された⁴⁾。そのシステムは、PillCam
ESO2カプセル本体と、センサアレイおよびデー
タレコーダ、RAPIDワークステーションに加え、
RAPIDリアルタイムの四つのサブシステムから
なる⁴⁾。PillCam ESO2カプセルは、前後2方向
で最大1秒18枚の写真を撮影することができ、
またRAPIDリアルタイムによって、検査中の画
像が観察可能なことから、上部消化管疾患の診断
に大いに期待できそうである。

おわりに●

小腸用カプセル内視鏡 PillCam SB のシステム

と検査・診断法について紹介し、カプセル内視鏡
による上部消化管疾患の診断についても触れた。

カプセル内視鏡の進歩はめざましく、新しい食
道用カプセル内視鏡 PillCam ESO2などの機器の
改良や検査法の工夫により、カプセル内視鏡によ
る上部消化管疾患の診断がスタンダードとなる日
も遠くないと思われる。

文 献

- 1) Iddan, G. et al. : Wireless capsule endoscopy. Nature 405 : 417, 2000
- 2) Waye, J.D. : The development of the swallowable video capsule (M2A). Gastrointest Endosc 52 : 817-819, 2000
- 3) Nakamura, T. et al. : Capsule endoscopy : past, present, and future. J Gastroenterol 43 : 93-99, 2008
- 4) Gralnek, I.M. et al. : Detecting esophageal disease with second-generation capsule endoscopy : initial evaluation of the PillCam ESO2. Endoscopy 40 : 275-279, 2008

カプセル内視鏡の臨床応用に関する研究会

1. 組織構成など

カプセル内視鏡は、患者にとって苦痛がほとんどなく、生理学的な消化管内腔を撮影することができる新しい検査法であり、今後の発展が期待される。しかし従来の内視鏡検査とはメカニズムが異なるため、その検査精度の向上や検査法の標準化が求められている。現在世界で最も多く使用されている画像撮影専用の小腸用カプセル内視鏡を中心に、各種の新しいカプセル内視鏡についても多施設で研究を行うことが急務である。

平成19年10月1日付けで、ギブン・イメージング株式会社の小腸用カプセル内視鏡「M2A カプセル/PillCam SB カプセル」が保険適用となった。カプセル内視鏡は、事前に上部消化管検査および下部消化管検査を実施し、原因不明の消化管出血を伴う小腸疾患の診断を行うために使用した場合に特定保険医療材料価格77,200円を算定でき、小腸ファイバースコピー(D310)に準じて1,700点が算定できる。これを契機に、小腸用カプセル内視鏡の導入施設および検査件数が飛躍的に増加している。

本研究会は、カプセル内視鏡の小腸を中心とした臨床応用について研究し、時勢や社会の要請に対応したカプセル内視鏡検査の進歩を図ることを目的として活動している。

その組織構成は、以下に示す通りである。

代表世話人：寺野 彰（獨協学園・獨協医科大学）

世話人： 日比紀文（慶応義塾大学）

田尻久雄（東京慈恵会医科大学）

（順不同）高橋信一（杏林大学）

櫻井幸弘（さくらい消化器内科）

坂本長逸（日本医科大学）

後藤秀実（名古屋大学）

千葉 勉（京都大学）

荒川哲男（大阪市立大学）

勝 健一（大阪医科大学）

飯田三雄（九州大学）

中村哲也（獨協医科大学）

顧問： 高添正和（社会保険中央総合病院）、榎 信廣（東京都保健医療公社荏原病院）

2. 平成20年度における附置研究会開催日とその内容の概略

平成20年5月26日(月)の14:00から16:30まで、パシフィコ横浜の第2会場(570席)において、名古屋大学大学院消化器内科学、後藤秀実教授を当番世話人として第3回の研究会が開催された。

当番世話人による開会の辞に続き、中村哲也（獨協医科大学医療情報センター）による基調報告「海外におけるカプセル内視鏡の最新情報」がなされた。その中で、第二世代の食道用・小腸用カプセル内視鏡（PillCam ESO2・PillCam SB2）およびそれらに対応する新しい読影ソフト RAPID5、消化管狭窄を予知するいわばダミーカプセルである Agile Patency Capsule（以上、ギブン・イメージング社）や、韓国製のカプセル内視鏡 MiroCam、さらに中国製のカプセル内視鏡 OMOM などについて紹介された。

研究会の主題テーマとして「カプセル内視鏡の保険診療によって小腸検査は変わったか？」が掲げられ、【Part 1】カプセル内視鏡の現状（座長：九州大学病態機能内科学、松本主之先生）、【Part 2】カプセル内視鏡の臨床（座長：名古屋大学消化器内科学、大宮直木先生）、【Part 3】症例報告その他（座長：大阪市立大学消化器器官制御内科学、渡辺憲治先生）に分かれて計9演題の発表に対して活発な質疑応答がなされ、国内における小腸用カプセル内視鏡についての現状や問題点が明らかにされた。

3. 1年間の成果の概要

平成20年度の保険診療報酬改定によって、小腸ファイバースコピー(D310)は、1. ダブルバルーン内視鏡によるもの(2,000点)、2. カプセル型内視鏡によるもの(1,700点)、3. その他のもの(1,700点)に分けられた。小腸ファイバースコピーは、2種類以上行った場合は主たるもののみ算定されるが、カプセル型内視鏡の後に診断の確定または治療を目的としてダブルバルーン内視鏡を行った場合のみいずれの点数も算定されることになった。これにより、カプセル内視鏡で診断してダブルバルーン内視鏡で確定診断もしくは内視鏡治療を行うという診療の流れが、保険診療上も認められたことになる。

また、平成 20 年 10 月 1 日付けでオリンパス社の小腸用カプセル内視鏡「EndoCapsule」も保険適用となったことから、カプセル内視鏡を導入する施設がさらに増加している。

一方、カプセル内視鏡の読影に時間がかかることから、現在の診療報酬のままでは少ないという意見が非常に多い。そこで、日本消化器内視鏡学会を始めとする関連諸学会を通じて、カプセル内視鏡の保険診療報酬の増額を申請している。

4. 今後の予定

ギブン・イメージング社とオリンパス社の小腸用カプセル内視鏡がともに保険適用となり、カプセル内視鏡は一般臨床の現場に急速に普及しつつある。従って、その検査精度の向上や検査法の標準化を推進することが急務である。一方、目覚ましい機器開発の進歩により、食道用や大腸用、消化管狭窄の有無を事前に検知する Agile Patency Capsule などの新しいカプセル内視鏡が次々と実用化されている。これらの新しいタイプのカプセル内視鏡を国内に導入し、小腸だけでなく他臓器への適応拡大をめざしていく必要がある。

そこで、カプセル内視鏡の小腸を中心とした臨床応用について研究するとともに、新しいタイプのカプセル内視鏡の導入を図り、食道や大腸など他の臓器への適応拡大について検討することを目的として再編成された本研究会は、平成 21 年度以降も活動を継続していくこととなった。

平成 21 年度以降における本研究会の組織構成は、以下の通りである。

代表世話人：寺野 彰（獨協学園・獨協医科大学）

世話人： 日比紀文（慶応義塾大学） 田尻久雄（東京慈恵会医科大学）

（順不同） 高橋信一（杏林大学） 坂本長逸（日本医科大学）

後藤秀実（名古屋大学） 荒川哲男（大阪市立大学）

樋口和秀（大阪医科大学） 飯田三雄（九州大学）

中村哲也（獨協医科大学）

顧問： 高添正和（社会保険中央総合病院）、榊 信廣（東京都保健医療公社荏原病院）

第 4 回研究会は、大阪市立大学大学院消化器内科学、荒川哲男教授が当番世話人となり、第 77 回日本消化器内視鏡学会会期中の平成 21 年 5 月 23 日（土）に、名古屋国際会議場を会場として開催された。今後は、カプセル内視鏡に関する用語の統一を目指し、また多数の演題応募が見込まれることから毎回ひとつのトピックに絞って研究会を行っていく予定である。

（文責：獨協医科大学医療情報センター：中村哲也、獨協学園理事長・獨協医科大学学長：寺野 彰）

Combined evaluation of preoperative FDG uptake on PET, ground-glass opacity area on CT, and serum CEA level: identification of both low and high risk of recurrence in patients with resected T1 lung adenocarcinoma

Kotaro Higashi · Tsutomu Sakuma · Kengo Ito ·
Seiji Niho · Yoshimichi Ueda · Takeshi Kobayashi ·
Ryuzo Sekiguchi · Tomoko Takahashi · Takashi Kato ·
Hisao Tonami

Received: 1 June 2008 / Accepted: 3 September 2008 / Published online: 18 October 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract

Purpose Patients with the same pathological stage of lung adenocarcinoma display marked variability in postoperative recurrence. The aim of this study was to predict the postoperative prognosis in patients with small-sized pulmonary adenocarcinoma on the basis of FDG uptake on PET, the extent of ground-glass opacity (GGO) on CT, and serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels.

Methods We evaluated 87 patients (40 men, 47 women; mean age 64 years, age range 42–84 years) with lung adenocarcinoma of 3.0 cm or smaller. The level of FDG uptake (low or high), the extent of GGO (GGO or solid), and serum CEA levels (<20 ng/ml or ≥20 ng/ml) were correlated with the pathological findings of cell dedifferentiation, aggressiveness, N factor, and the incidence of relapse.

Results The patients were divided into the following four groups: those with the GGO pattern (group I, 13 patients), those with solid pattern and low FDG uptake (group II, 35 patients), those with solid pattern, high FDG uptake, and CEA <20 ng/ml (group III, 32 patients), and those with solid pattern, high FDG uptake, and CEA ≥20 ng/ml (group IV, 7 patients). The incidence of cell dedifferentiation, aggressiveness, and lymph node metastasis were significantly different among the groups ($p < 0.0001$); the 5-year disease-free survival rates were 100% in group I, 80.1% in group II, 43.7% in group III, and 16.7% in group IV ($p < 0.0001$).

Conclusion Combined evaluation of preoperative FDG uptake, GGO, and serum CEA level may enable patients with T1 lung adenocarcinoma at low risk and at high risk of postoperative recurrence to be identified.

K. Higashi
Department of Radiology, Asanogawa General Hospital,
Ishikawa, Japan

K. Higashi (✉) · T. Takahashi · H. Tonami
Department of Radiology, Kanazawa Medical University,
1-1, Daigaku, Uchinada, Kahokugun,
Ishikawa 920-0293, Japan
e-mail: h550208@kanazawa-med.ac.jp

T. Sakuma
Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University,
Ishikawa, Japan

K. Ito · T. Kato
Department of Biofunctional Research,
National Institute for Longevity Sciences,
Obu, Japan

S. Niho
Division of Thoracic Oncology,
National Cancer Center Hospital East,
Kashiwa, Japan

Y. Ueda
Department of Pathology,
Kanazawa Medical University,
Ishikawa, Japan

T. Kobayashi
Department of Radiology, Ishikawa Prefectural Hospital,
Ishikawa, Japan

R. Sekiguchi
Division of Image Diagnosis,
Tochigi Prefectural Cancer Center,
Tochigi, Japan

Keywords Lung adenocarcinoma · Metastasis · Recurrence · FDG PET · GGO area · CEA level

Introduction

Lung cancer is the most common cause of mortality due to cancer worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 80% of lung cancers. Despite the potential benefits of surgical resection, patients with the same pathological stage of disease display marked variability in recurrence and survival. Moreover, the outcome after treatment in many cases is dismal. The poor results attained so far are, at least in part, related to the high potential of NSCLC to metastasize as well as to locally recur. These events, in turn, are not easy to predict. If the very high-risk patients could be identified before surgery, indications for intensive pre- or postoperative treatment, including radiotherapy and chemotherapy, could be determined, and if the very low-risk patients could be identified before surgery, appropriate surgical treatment, especially less-invasive surgical intervention, could be planned.

Better knowledge of the molecular biology or morphology of NSCLC might improve our ability to predict the outcome for any individual patient, which in turn would help to define subgroups of patients for adjuvant treatment or for less-invasive surgical intervention. Recently, FDG uptake in NSCLC has been correlated with the growth rate and proliferative capacity of the tumour [1] and has also been identified as an independent prognostic factor correlated with tumour aggressiveness [2] and survival [3–5] in patients with lung cancer. The more metabolically active the tumour, the more aggressive it is and the worse the outcome. CT findings, especially the extent of ground-glass opacity (GGO) within the tumour, are also inversely correlated with aggressiveness and survival in patients with lung adenocarcinoma [6–8]. The fewer GGO areas within the tumour, the more aggressive it is. Serum CEA level is also an independent prognostic factor in patients with NSCLC [9, 10].

On the basis of these findings, we determined FDG uptake, the extent of GGO, and the serum CEA level in patients with pulmonary adenocarcinoma of 3 cm or smaller. The aim of the study was to predict postoperative prognosis and histological features (dedifferentiation, aggressiveness, N factor) before surgery in small-sized pulmonary adenocarcinomas according to FDG uptake on PET, the extent of GGO on CT, and serum CEA levels, and to select not only a subgroup of very low-risk patients who could in the future benefit from a less-aggressive surgical procedure, but also a subgroup of very high-risk patients who could benefit from intensive preoperative treatment, including radiotherapy and chemotherapy.

Materials and methods

Patient preparation

This study was approved by the ethics committees of Kanazawa Medical University. The retrospective study included 87 consecutive patients (40 men, 47 women; mean age 64 years, age range 42–84 years) with lung adenocarcinoma of 3 cm or smaller who had undergone surgery between April 1997 and January 2005, and had been followed up to estimate local recurrence or distant metastasis. All patients underwent a lobectomy with hilar and mediastinal lymphadenectomy. Patients who underwent only a wedge resection of their lung cancer were excluded from this study, because the relapse rate in these patients is higher than that in patients who undergo a lobectomy with hilar and mediastinal lymphadenectomy. None of the patients had received neoadjuvant therapy prior to resection.

Imaging protocol

PET scanning was performed with one of the following dedicated PET cameras: a Headtome IV (Shimadzu, Kyoto, Japan), an Advance (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI), or an ECAT HR (Siemens/CTI PET Systems, Knoxville, TN). All patients fasted for 6 h before scanning. Blood was drawn for baseline blood glucose determination, and the data were recorded. FDG was administered intravenously. The average injection activity of FDG was 370 MBq. After an uptake period of 50–60 min, an emission scan was acquired. Two-dimensional acquisition was used in two of the PET centres, and three-dimensional acquisition was used in the third PET centre. Transmission scans were obtained in all subjects for attenuation correction. In two of the PET centres, filtered back-projection with measured attenuation correction was used for reconstruction. In the third PET centre, iterative reconstruction with segmented attenuation correction was used, applying the expectation maximization algorithm with ordered subsets (28 subsets and two iterations).

CT scanning was performed on an X-vision (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan), an X-force (Toshiba Medical Systems), a Somatom Plus (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany), or a Sensation (Siemens Medical Systems) scanner. Routine scanning of the entire lung was first performed in the helical mode with a table speed of 10 mm/s and a section thickness of 10 mm. Additional thin sections of thickness 2.0 mm to image the tumour were acquired in all patients. CT images were reconstructed with a high spatial frequency algorithm and were printed with fixed window settings (lung centre –700 HU and width 1,500 HU).

Data analysis

FDG accumulation within the primary lung cancer on the attenuation-corrected images was graded. Two nuclear medicine doctors retrospectively analysed the PET findings. The readers were blind to the outcome, patient status, and the findings observed with the other modality. A two-point visual scoring system (low or high grade) was used to interpret the FDG uptake within the primary lesions: low grade was defined as activity less than or equal to that of the mediastinal blood pool, and high grade as activity greater than that of the mediastinal blood pool. This method is a modification of that used by Cheran et al. [11], and is the same method as previously reported [12]. Visual interpretation is sufficient for characterizing solitary pulmonary nodules, and quantitative analysis does not improve the accuracy [13, 14].

Two chest radiologists retrospectively analysed the CT findings on thin-section CT scans. The readers were blind to the outcome, patient status, and the findings observed with the other modality. The tumour contents were semiquantitatively classified according to the area occupied by GGO within the whole tumour. GGO was defined as a hazy and amorphous increased lung attenuation without obscuration of the underlying vascular markings and bronchial walls. The percentage of GGO area was calculated as $[(D_{\text{GGO}} - D)/D_{\text{GGO}}] \times 100$, where D_{GGO} is the greatest diameter of the tumour including the GGO area, and D is the greatest diameter of the tumour without the GGO area. The tumours were classified into two groups according to the area of GGO: less than 50% (solid pattern) and more than 50% (GGO pattern), using a method modified from that of Aoki et al. [7].

Serum CEA levels

We studied the effects of setting the serum CEA level threshold at 5, 10, and 20 ng/ml, and found that a threshold at 20 ng/ml was the best predictive parameter for disease-free survival calculated with the Kaplan-Meier method. The threshold for serum CEA level was fixed at 20 ng/ml. The patients were classified into those with a serum CEA level <20 ng/ml and those with a CEA level ≥ 20 ng/ml.

Clinical-pathologic correlation

A pathologist retrospectively analysed the histopathologic findings.

Histopathological features All 87 lung cancers were histopathologically proven to be primary lung adenocarcinoma. All surgical specimens were stained with haematoxylin and eosin, and elastica van Gieson stains. Cell dedifferentiation (bronchioloalveolar carcinoma, well-differentiated adenocarcinoma, or moderately/poorly differentiated adenocarcinoma),

aggressiveness (positive or negative), pathological N factor (positive or negative) were evaluated in all surgical specimens. Vascular (blood and lymphatic vessels) invasion and pleural invasion were evaluated to estimate aggressiveness.

Tumour size The size of each of the 87 primary lesions was recorded as the largest diameter at surgical resection. All 87 lung cancers were histopathologically proven to be 3 cm or less than 3 cm in size.

Table 1 Patient and tumour characteristics

Characteristic	No. (%) of patients
Age (years)	
≤ 65	43 (49.4)
> 65	44 (50.6)
Gender	
Male	40 (46.0)
Female	47 (54.0)
GGO	
GGO pattern	13 (14.9)
Solid pattern	74 (85.1)
FDG uptake	
Low	47 (54.0)
High	40 (46.0)
Serum CEA level (ng/ml)	
< 20	80 (92.0)
≥ 20	7 (8.0)
Tumour size (cm)	
≤ 1	5 (5.7)
1.1–2	39 (44.8)
2.1–3	43 (49.5)
Clinical stage	
IA	72 (82.8)
IIA	2 (2.3)
IIIA	13 (14.9)
Pathological stage	
IA	68 (78.2)
IB	4 (4.6)
IIA	3 (3.4)
IIB	0 (0)
IIIA	10 (11.5)
IIIB	2 (2.3)
Dedifferentiation	
Bronchioloalveolar carcinoma	15 (17.2)
Well-differentiated adenocarcinoma	43 (49.5)
Moderately/poorly differentiated adenocarcinoma	29 (33.3)
Aggressiveness	
Negative	55 (63.2)
Positive	32 (36.8)
Lymph node involvement	
Negative	72 (82.8)
Positive	15 (17.2)
Recurrence	
Negative	69 (79.3)
Positive	18 (20.7)

Pathological stage Pathological results were used assign a final pathological stage according to the revised international system for staging lung cancer [15].

Disease-free survival data Follow-up consisted of clinical and radiological examination every 6 months in the first 2 years after surgery, then once a year; clinical and radiological examination was carried out after surgery. We chose to evaluate the time to relapse considering either local recurrence or distant metastasis. Cancer recurrence was defined as the period ranging from the date of surgery to the date when a relapse was diagnosed. An observation was censored at the last follow-up if the patient was alive.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS software system (SPSS for Windows, version 10.0; SPSS, Chicago, IL). Multivariate analysis was performed with the Cox proportional hazards model to assess the joint effects and interactions of the variables on disease-free survival. An exact χ^2 test was used to evaluate the relationship between histopathological findings, risk of recurrence, and PET, CT and CEA level results. Disease-free survival was calculated using the Kaplan-Meier method, and groups were compared using the log-rank test. The intra- and interobserver variabilities of each method were determined using the kappa statistics for visual scores according to FDG uptake and for groups according to the area of GGO. The level of significance was $p < 0.05$.

Results

The patient and tumour characteristics are shown in Table 1.

Clinical-pathological correlation

The patients were divided into the following four groups: those with the GGO pattern (group I, 13 patients), those with the solid pattern and low FDG uptake (group II, 35 patients), those with the solid pattern, high FDG uptake, and CEA < 20 ng/ml (group III, 32 patients), and those with the solid pattern, high FDG uptake, and CEA ≥ 20 ng/ml (group IV, 7 patients) (Table 2). The incidence of cell dedifferentiation, aggressiveness, and lymph node metastasis were significantly different among the groups ($p < 0.0001$). No patient with the GGO pattern on the CT scan had a high FDG uptake on the PET scan or a CEA ≥ 20 ng/ml. In group I, cell dedifferentiation, aggressiveness, and lymph node metastasis were not seen. In contrast, the incidence of cell dedifferentiation, aggressiveness, and lymph node metastasis were highest in group IV.

Disease-free survival data

Of the 87 patients, 18 (20.7%) suffered a recurrence during follow-up at a median time of 11 months after surgery. The time to recurrence varied between 2 and 47 months. The remaining 69 patients had not suffered a recurrence at the time of data analysis. Follow-up for these patients was available for a median period of 18 months after surgery.

Multivariate analysis was performed with the Cox proportional hazards model to assess the joint effects and interactions of the variables on disease-free survival. In 13 patients with the GGO pattern on CT, recurrence was not seen. Therefore, in 74 patients with the solid pattern on CT, we performed a multivariate analysis. Age (≤ 65 or > 65 years), gender (male or female), FDG uptake (high or low), and serum CEA level (< 20 or ≥ 20 ng/ml) were selected as parameters. Both FDG uptake and serum CEA level were independent parameters in patients with a solid pattern on the CT scan ($p = 0.009$ and $p = 0.032$, respectively).

Table 2 Risk of dedifferentiation, aggressiveness, and lymph node involvement based on GGO pattern, FDG uptake, and serum CEA level (numbers in parentheses are percentages)

Group	Dedifferentiation			Aggressiveness ^a		Lymph node involvement	
	Bronchioloalveolar carcinoma	Well-differentiated adenocarcinoma	Moderately/poorly differentiated adenocarcinoma	Negative	Positive	Negative	Positive
I GGO	6 (46.2)	7 (53.8)	0 (0)	13 (100)	0 (0)	13 (100)	0 (0)
II Solid, low FDG	8 (22.9)	23 (65.7)	4 (11.4)	29 (82.9)	6 (17.1)	33 (94.3)	2 (5.7)
III Solid, high FDG, CEA < 20 ng/ml	1 (3.1)	12 (37.5)	19 (59.4)	13 (40.6)	19 (59.4)	25 (78.1)	7 (21.9)
IV Solid, high FDG, CEA ≥ 20 ng/ml	0 (0)	1 (14.3)	6 (85.7)	0 (0)	7 (100)	1 (14.3)	6 (85.7)

^a Vascular invasion and/or pleural invasion.

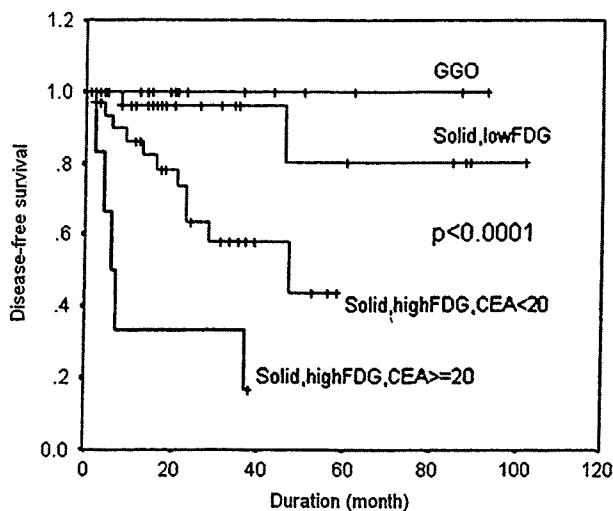


Fig. 1 Disease-free survival in four groups of patients ($n=87$) with T1 lung adenocarcinoma: 13 patients with the GGO pattern on CT (group I), 35 patients with solid pattern on CT and low FDG uptake on PET (group II), 32 patients with solid pattern on CT, high FDG uptake on PET, and CEA <20 ng/ml (group III), and 7 patients with solid pattern on CT, high FDG uptake on PET, and CEA ≥ 20 ng/ml (group IV). Disease-free survival was calculated using the Kaplan-Meier method, and the groups were compared using the log-rank test. The disease-free survival rates were significantly different among the four groups ($p<0.0001$)

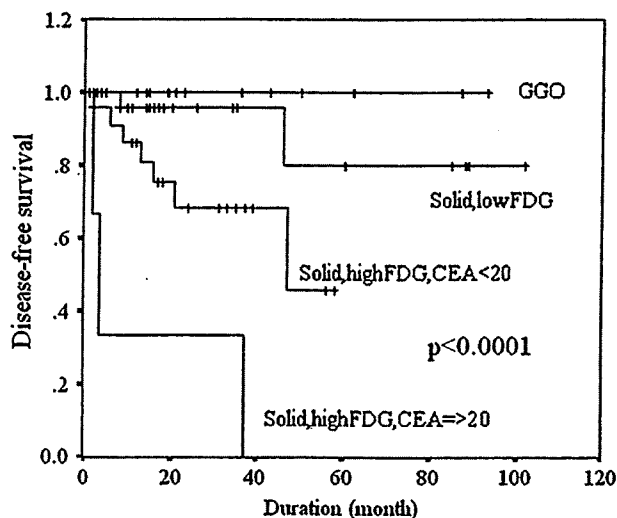


Fig. 2 Disease-free survival in four groups of patients ($n=72$) with clinical stage IA (T1N0M0) lung adenocarcinoma: 12 patients with GGO pattern on CT (group I), 33 patients with solid pattern on CT and low FDG uptake on PET (group II), 23 patients with solid pattern on CT, high FDG uptake on PET, and CEA <20 ng/ml (group III), and 4 patients with solid pattern on CT, high FDG uptake on PET, and CEA ≥ 20 ng/ml (group IV). Disease-free survival was calculated using the Kaplan-Meier method, and the groups were compared using the log-rank test. The disease-free survival rates were significantly different among the four groups ($p<0.0001$)

The 5-year disease-free survival rates were 100% in group I (GGO pattern on CT), 80.1% in group II (solid pattern on CT and low FDG uptake on PET), 43.7% in group III (solid pattern on CT, high FDG uptake on PET, and CEA <20 ng/ml), and 16.7% in group IV (solid pattern on CT, high FDG uptake on PET, and CEA ≥ 20 ng/ml), and the disease-free survival rates were significantly different among the four groups ($p<0.0001$; Fig. 1). In the patients with clinical stage IA or pathological stage IA lung adenocarcinoma, the disease-free survival rates were also significantly different among the four groups ($p<0.0001$, $p=0.0001$, respectively; Figs. 2 and 3). Representative cases are shown in Figs. 4, 5, 6 and 7.

Intra- and interobserver reproducibilities

The kappa statistics for intra- and interobserver reproducibilities in visual scoring of FDG uptake (low or high) were 0.87 and 0.83, respectively, indicating good agreement, and in classifying the area of GGO (GGO pattern or solid pattern) were 0.75 and 0.72, respectively, also indicating good agreement.

Discussion

The principal finding of this study was that combined evaluation of preoperative GGO area on CT, FDG uptake

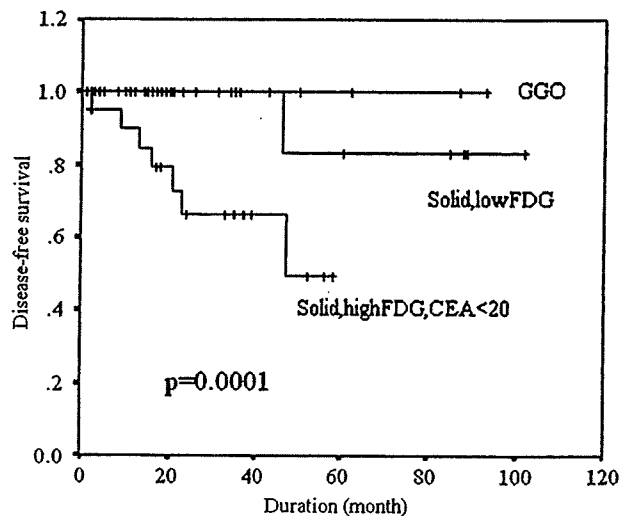
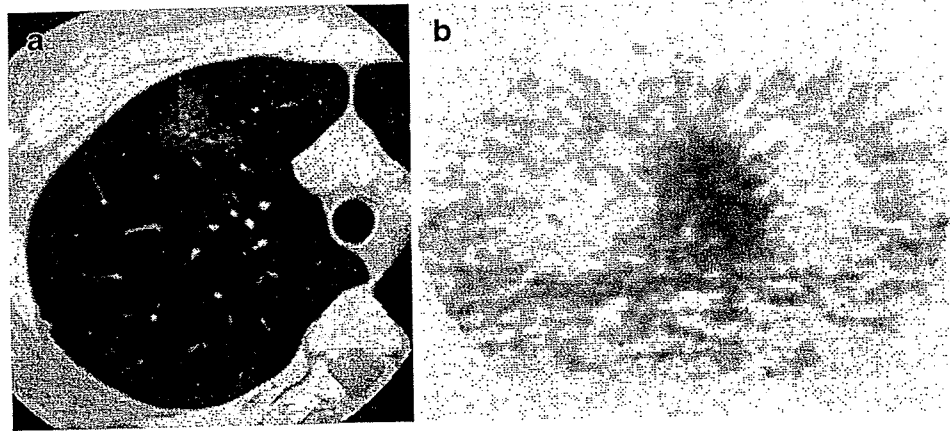


Fig. 3 Disease-free survival in four groups of patients ($n=68$) with pathological stage IA (T1N0M0) lung adenocarcinoma: 13 patients with GGO pattern on CT (group I), 33 patients with solid pattern on CT and low FDG uptake on PET (group II), and 21 patients with solid pattern on CT, high FDG uptake on PET, and CEA <20 ng/ml (group III). Disease-free survival was calculated using the Kaplan-Meier method, and the groups were compared using the log-rank test. Group IV (solid pattern on CT, high FDG uptake on PET, and CEA ≥ 20 ng/ml) is not shown because there was only one patient in this group. The disease-free survival rates were significantly different among the four groups ($p=0.0001$)

Fig. 4 A patient in group I: a CT image shows the GGO pattern; b PET image shows low FDG uptake. Cell dedifferentiation, aggressiveness, and lymph node metastasis were not seen. The patient showed no recurrence over a period of 93 months after surgery



on PET, and serum CEA level may enable patients with highly invasive lung adenocarcinomas with a poor prognosis to be identified. For example, the 5-year disease-free survival rate was 16.7% for patients with surgically resected T1 lung adenocarcinoma with the solid pattern on CT, high FDG uptake on PET, and a high CEA level (≥ 20 ng/ml), but 80.1% for patients with the solid pattern on CT and low FDG uptake on PET.

These findings can be explained by the fact that the greater the FDG uptake, the higher the malignancy grade. FDG is avidly taken up by tumour cells because cancer tissue consumes a large amount of glucose as an energy source. FDG uptake reflects cell dedifferentiation [16], proliferative potential [1], aggressiveness [2], and prognosis [3–5] in patients with lung cancer. Cheran et al. have also reported that lung cancers with negative PET findings are associated with a favourable prognosis [11]. These findings are compatible with our current results.

The patients with high FDG uptake lung adenocarcinoma were classified into two groups, those with a low CEA level (< 20 ng/ml) group and those with a high CEA level (≥ 20 ng/ml). The incidence of cell dedifferentiation, aggressiveness, lymph node metastasis, and recurrence were high in the group with high CEA levels (≥ 20 ng/ml).

Several studies have shown that preoperative high serum CEA levels are associated with poor survival after surgical resection in lung cancer [9, 10, 17, 18]. These findings are also compatible with our current results.

In this study, 20.7% of patients with resected T1 lung adenocarcinoma presented with tumour recurrence. The ability to predict recurrence is an important contribution to treatment planning. If the postoperative prognosis can be determined before surgery, indications for intensive pre- or postoperative treatment, including radiotherapy and chemotherapy, can be determined, and appropriate surgical treatment, especially less-invasive surgical intervention, can be planned. Thus, FDG PET appears to be useful in determining the optimal therapeutic policy and in contributing to improving the postoperative prognosis. For example, the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery examined the efficacy of an oral 5-fluorouracil derivative as a postoperative adjuvant therapy for pathological stage I NSCLC [19], and concluded that postoperative adjuvant therapy might be effective in patients with pathological stage IA (T1N0M0) adenocarcinoma.

In our study, high FDG uptake identified a subgroup of patients with the worst prognosis for recurrence, and this parameter seemed to be more important in stage IA disease.

Fig. 5 A patient in group II: a CT image shows the solid pattern; b PET image shows low FDG uptake. Cell dedifferentiation, aggressiveness, and lymph node metastasis were not seen. The patient showed no recurrence over a period of 85 months after surgery

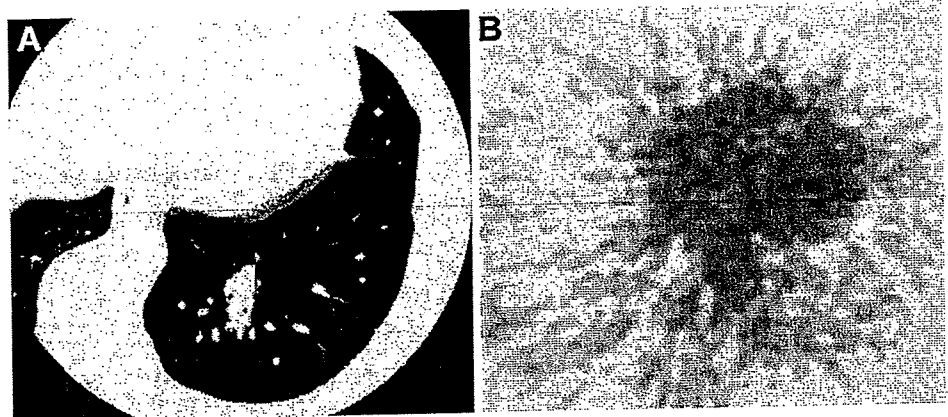
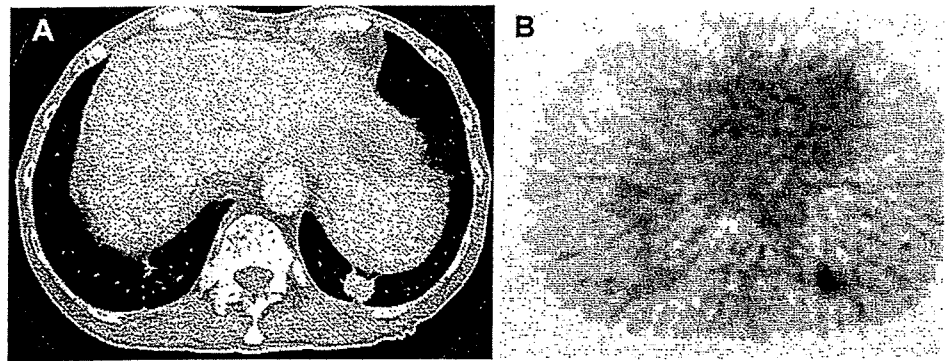


Fig. 6 A patient in group III: a CT shows the solid pattern; b PET image shows high FDG uptake. The CEA level was 3.6 ng/ml. Cell dedifferentiation, and aggressiveness (vascular invasion) were seen. The patient showed recurrence 2 months after surgery



Therefore, it is suggested that patients with hypermetabolic lesions may benefit more from pre- or postoperative adjuvant therapy. As another example, in a prospective randomized trial comparing limited resection with lobectomy for the management of patients with clinical T1N0 [20], the limited resection group had a significantly higher recurrence rate than the lobectomy group. The authors therefore concluded that limited resection cannot be recommended as the resection of choice for patients with T1N0 disease. Ichinose et al. [21] reported that 44% of tumours showed intratumoral vessel invasion in patients with resected NSCLC classified as pathological stage I located on the periphery of the lung. They speculated that this was the main reason that the limited resection group had a higher recurrence rate. Others have reported that intratumoral vessel invasion is correlated with a poor prognosis in patients with NSCLC [22, 23].

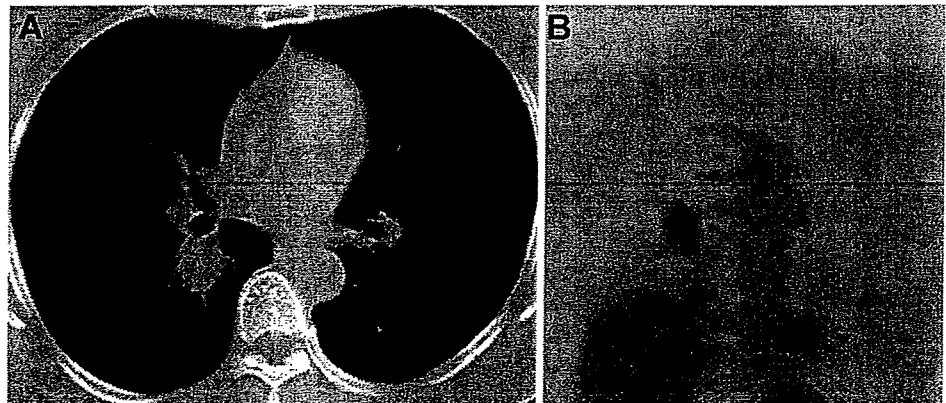
Therefore, if we could select patients with tumours without aggressiveness, and if we could select patients with a low risk of relapse and were able to predict relapse, limited resection might be successfully performed without recurrence. In our series, clinical stage IA tumours with the GGO pattern on CT or low FDG uptake on PET had a low rate of relapse, and clinical stage IA tumours with high FDG uptake on PET in patients with a high serum CEA level (≥ 20 ng/ml) had a high rate of relapse. These findings suggest that combined evaluation of preoperative GGO area on CT, FDG uptake on

PET, and serum CEA level is important when planning appropriate surgical treatment, especially less-invasive surgical intervention. Limited resection might be successfully performed without recurrence in patients with the GGO pattern or low FDG uptake lung cancer.

It has been reported that the proportion of GGO areas on thin-section CT scans is a strong predictor of recurrence and survival in patients with clinical T1N0M0 adenocarcinoma [6–8], and thus could be a useful index for planning a limited surgical resection in these patients [24]. A greater extent of GGO in a nodule correlates with improved prognosis. We found that the GGO area were well correlated with histological prognostic factors, such as vascular invasion and pleural invasion, and were well correlated with the risk of recurrence. The incidence of vascular invasion and pleural invasion, and the risk of recurrence in lung adenocarcinomas with the GGO pattern were significantly lower than in those with the solid pattern. The patients with the GGO pattern had a significantly better prognosis. These results are compatible with findings reported previously [6–8, 24].

Kim et al. [6] have reported that the extent of GGO in a nodule is greater in bronchioloalveolar carcinomas than in other adenocarcinomas and a greater extent of GGO correlates with an improved prognosis. Bronchioloalveolar carcinoma is, however, classified into three histological subtypes (goblet cell, Clara cell, and type 2 pneumocyte), and the Clara cell subtype shows the solid but not the GGO

Fig. 7 A patient in group IV: a CT image shows the solid pattern; b PET image shows high FDG uptake. The CEA level was 142 ng/ml. Cell dedifferentiation, aggressiveness (vascular invasion), and lymph node involvement were seen. The patient showed recurrence 4 months after surgery



pattern [25]. In our study, some bronchioloalveolar carcinomas showed the solid pattern on CT (Table 2). Therefore, some of the patients with lung adenocarcinoma with the solid pattern on CT had a favourable prognosis. In our study, there were also two groups of patients with lung adenocarcinoma and the solid pattern on CT, a relapse group and a non-relapse group. Among the patients with lung adenocarcinoma with the solid pattern on CT, the risk of recurrence in those with high FDG uptake was significantly higher than in those with low FDG uptake. Therefore, FDG uptake had significant value in predicting increased relapse in lung adenocarcinomas with the solid pattern on CT.

However, this study had limitations. First, a visual scoring system was used to interpret the FDG uptake within the primary lesions. Visual interpretation is, however, sufficient for characterizing solitary pulmonary nodules, and quantitative analysis does not improve the accuracy [13, 14]. Second, this was a multicentre study with large variations in the capacity of the machines and the image processing. It has been reported that SUV measurements are affected by the applied method for both image reconstruction and attenuation correction [26, 27]. Furthermore, it is uncertain whether and to what degree the geometry and specifications of different PET tomographs from different manufacturers might affect the accuracy and reproducibility of SUV measurements [27]. For these reasons, a visual grading system was used to interpret FDG uptake within the primary lesions, and the SUV threshold was not used. Third, the extent of GGO was derived from a crude linear estimate that ignored tumour shape and may not have truly depicted the percentage area of GGO. The diameter measure is meaningless for nonspherical tumours. More importantly, the ratio of diameters is not linearly related to the true volume ratio. However, our method modified from that of Aoki et al. [7] was simple, and intra- and interobserver reproducibilities were excellent.

The current results suggest that the combination of FDG uptake on PET, GGO area on CT, and serum CEA level may provide accurate information regarding risk of vascular invasion, pleural invasion, lymph node metastasis, and recurrence in clinical settings in which limited surgical resection or adjuvant therapy is desirable. Further studies assessing patient survival after limited surgical resection are recommended.

Conclusions

In patients with T1 lung adenocarcinoma, combined evaluation of preoperative FDG uptake, GGO area, and serum CEA level may enable patients at a low and at a high risk of postoperative recurrence to be identified. Our observations are of potential interest for the development

of rational pre- or postresection treatment strategies based on the estimated risk of recurrence of patients with surgically resected T1 lung adenocarcinoma.

Acknowledgements This work was supported by a Grant for Project Research from the High-Technology Center of Kanazawa Medical University (H2008-12, H2007-12, H2007-10, S2006-2, S2005-6), by a Grant-in-Aid for Cancer Research (16-5) from the Ministry of Health and Welfare, Japan, and by a Grant-in-Aid (19590370) for scientific research from the Ministry of Education.

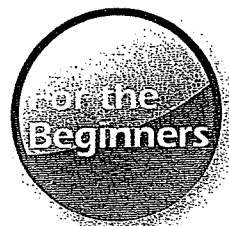
Conflicts of interest statement None.

References

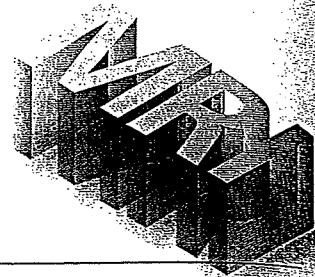
1. Tann M, Sandrasegaran K, Winer-Muram HT, Jennings SG, Welling ME, Fletcher JW. Can FDG-PET be used to predict growth of stage I lung cancer? *Clin Radiol* 2008;63:856–63.
2. Okada M, Tauchi S, Iwanaga K, Mimura T, Kitamura Y, Watanabe H, et al. Associations among bronchioloalveolar carcinoma components, positron emission tomographic and computed tomographic findings, and malignant behavior in small lung adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1448–54.
3. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systemic review. *Lancet Oncol* 2004;5:531–40.
4. Hanin FX, Lonnew M, Cornet J, Noirhomme P, Coulon C, Distexhe J, et al. Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:819–23.
5. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1136–43.
6. Kim EA, Johkoh T, Lee KS, Han J, Fujimoto K, Sadohara J, et al. Quantification of ground-glass opacity on high-resolution CT of small peripheral adenocarcinoma of the lung: pathologic and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1417–22.
7. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, Nakata H, Kasai T, Hashimoto H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology* 2001;220:803–9.
8. Matsuguma H, Nakahara R, Anraku M, Kondo T, Tsurua Y, Kamiyama Y, et al. Objective definition and measurement method of ground-glass opacity for planning limited resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:1102–6.
9. Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Serum carcinoembryonic antigen level in pN1 non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* 2005;25:3601–5.
10. Matsuguma H, Nakahara R, Igarashi S, Ishikawa Y, Suzuki H, Mizawata N, et al. Pathologic stage I non-small cell lung cancer with high levels of preoperative serum carcinoembryonic antigen: clinicopathologic characteristics and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:44–9.
11. Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1129–32.
12. Higashi K, Ito K, Hiramatsu Y, Ishikawa T, Sakuma T, Matsunari I, et al. 18F-FDG uptake by primary tumor as a predictor of intratumoral lymphatic vessel invasion and lymph node involvement in non-small cell lung cancer: analysis of a multicenter study. *J Nucl Med* 2005;46:267–73.

13. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Visual and semiquantitative analysis for F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size. *Ann Thorac Surg* 2005;79:984–8.
14. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007;46:214–20.
15. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710–7.
16. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:1016–20.
17. Takamochi K, Yoshida J, Nishimura M, Yokose T, Sasaki S, Nishiwaki Y, et al. Prognosis and histologic features of small pulmonary adenocarcinoma based on serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:877–83.
18. Sakao Y, Nakazono T, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Predictive factors for survival in surgically resected clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1157–61.
19. Nakagawa M, Tanaka F, Tsubota N, Ohota M, Takao M, Wada H. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I non-small-cell lung cancer: the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (WJSG) – the 4th study. *Ann Oncol* 2005;16:75–80.
20. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615–22.
21. Ichinose Y, Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H, Katsuda Y. The correlation between tumor size and lymphatic vessel invasion in resected peripheral stage I non-small cell lung cancer: a potential risk of limited resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:684–6.
22. Roberts TE, Hasleton PS, Musgrove C, Swindell R, Lawson RA. Vascular invasion in non-small lung carcinoma. *J Clin Pathol* 1992;45:591–3.
23. Maeshima AM, Niki T, Maeshima A, Yamada T, Kondo H, Matsuno Y. Modified scar grade: a prognostic indicator in small peripheral lung adenocarcinoma. *Cancer* 2002;95:2546–54.
24. Nakamura H, Saji H, Ogata A, Saijo T, Okada S, Kato H. Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection. *Lung Cancer* 2004;44:61–8.
25. Mihara N, Ichikado K, Johkoh T, Honda O, Higashi M, Tomiyama N, et al. The subtypes of localized bronchioloalveolar carcinoma: CT-pathologic correlation in 18 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:75–9.
26. Ramos CD, Erdi YE, Gonen M, Riedel E, Yeung HW, Macapinlac HA, et al. FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered back-projection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2001;28:155–64.
27. Schoder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, Yeung HW. Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *J Nucl Med* 2004;45:559–66.

12



造影MRIの意義 Revisited



Contrast
Enhanced
MRI

胸部

12. 乳腺

河野 晶子 栃木県立がんセンター画像診断部 / 臨床検査部病理診断科
黒木 嘉典 / 吉田 慶之 / 山邊裕一郎
山本 孝信 / 関口 隆三 栃木県立がんセンター画像診断部
黒木 聖子 国立がんセンターがん予防・検診研究センター

乳腺領域において、MRIは必須の検査となっている。主な目的は、ハイリスク群のサーベイランスから、日常臨床の良悪性鑑別、術前画像診断では進展範囲や多発病巣の評価などである。最近では、術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy: NAC) の治療効果判定にも用いられている。この乳腺MRI検査の中で、中心的な役割を果たすのは造影MRIである。本稿では、1.5T MRI装置における乳腺の造影MRIについて、撮像法と代表症例について概説する。

乳腺造影MRIの 歴史と現状

乳腺MRIの適応は、2006年改訂の米国放射線学会 (American College of Radiology: ACR) のガイドラインには12項目が挙げられている (表1)¹⁾。わが国における乳腺MRIは、主に術前の腫瘍進展度範囲診断に用いられてきたが、より進んだ欧米では、適応が非常に広く考えられていることがわかる。

乳腺MRIの中心は、造影検査である。乳腺の造影MRIの報告は、1986年のHeywangらが最初である²⁾。この時点では、スライス厚5mm、撮像時間は5分程度であった。それから3年後の1989年に、現在のダイナミックスタディ

の原型がKaiserらによって報告された³⁾。空間分解能よりも時間分解能を優先させた撮像法で、60秒撮像を10回繰り返す方法である。その後、主に欧州からダイナミックスタディの有用性が報告され^{4),5)}、次いで、造影パターンをより詳細にとらえることができるダイナミックカーブの重要性が認識され、診断手法として確立した⁶⁾。

一方、米国での乳腺MRIは、血流動態評価よりも形態診断を重要視して発達してきている^{7),8)}。撮像法は空間分解能を重要視する片側撮像 (患側矢状断) が基本であった。

このように、乳腺造影MRIの黎明期には2つの大きな潮流があったが、近年

のMRIの進歩により、高時間分解能と高空間分解能の両方を同時に達成することが可能となり、診断において乳腺ダイナミック造影MRIは最重要な地位を占めるようになった。そこで、以下に造影前と造影後 (早期相、遅延相) のセミ・ダイナミックスタディもダイナミックスタディに含めて、その有用性について述べる。

乳腺MRIの 撮像プロトコール

図1, 2に、当院における乳腺MRIの撮像プロトコールとダイナミックスタディの撮像条件を示す。使用するコイルは、通常の乳腺専用コイルではなく、表面コ

表1 ACRのガイドラインにおける乳腺MRIの現在の適応

1. Lesion characterization
2. Neoadjuvant chemotherapy
3. Infiltrating lobular carcinoma
4. Infiltrating ductal carcinoma
5. Axillary adenopathy, primary unknown
6. Postoperative tissue reconstruction
7. Silicone and nonsilicone breast augmentation
8. Invasion deep to fascia
9. Contralateral breast examination in patients with breast malignancy
10. Postlumpectomy for residual disease
11. Surveillance of high-risk patients
12. Recurrence of breast cancer

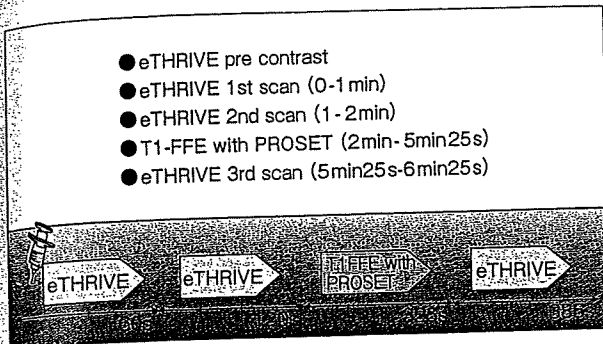


図1 当院における乳腺造影MRIプロトコール

- STIR : Bil.axial, 3min6s
- SPAIR-DWI : Bil.axial, 2min28s
b factor 0, 500, 1000, 1500, 2000
TR/TE 5702/84, NSA 2
- T1WI w/o Fat Suppression : Bil.axial, 1min36s
- 3D-Dynamic study : Bil.axial, 1min × 4
Actual voxel size 1mm × 1mm × 2mm
Recon. voxel size 1mm × 1mm × 1mm
- High resolution T1FFE w/ PROSET : Lateral Sag., 3min25s
Actual voxel size 0.52mm × 0.68mm × 2mm
Recon. voxel size 0.29mm × 0.29mm × 1mm
- MRS : about 10min

図2 当院における乳腺MRIの撮像条件

使用装置: Achieva 1.5T R2.5.3 (フィリップス社製)
使用コイル: Flex SコイルとFlex Mコイルを使用
造影剤: Gd-DTPA製剤 (0.2mL/kg)
ダイナミック施行時は、自動注入器を用いて2mL/sで注入後、
生理食塩水20mLを同速度でフラッシュ。

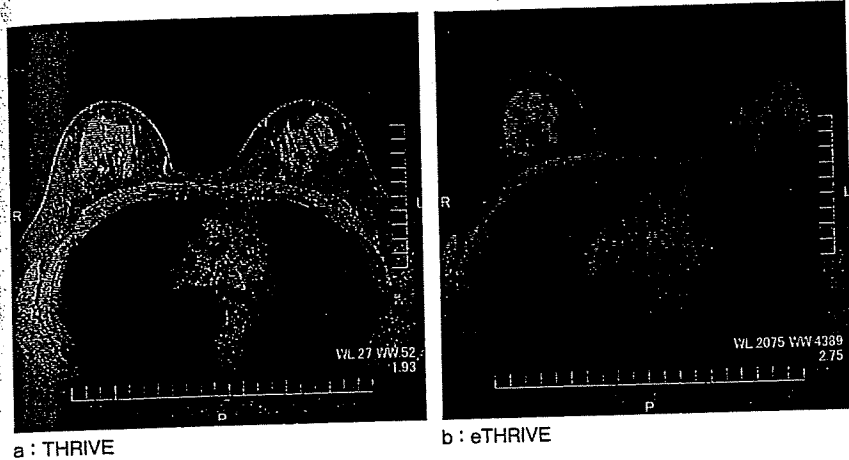


図3 同位置症例のNAC前後におけるeTHRIVEとTHRIVEの脂肪抑制効果の比較

イルであるFlex SコイルとFlex Mコイルを使用し、4 channel dual surface coil systemにて撮像している。撮像の中心はダイナミックスタディで、ACRのBI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) -MRIを念頭に置いている。造影剤は通常のカドミウム造影剤を規定量使用している。あらかじめ静脈注射用ラインを前腕から確保した後、自動注入器で2mL/sの注入速度で静注し、その後生理食塩水15mLで後押しをしている。ダイナミックスタディは両側乳房をターゲットにし、シーケンスは3D撮像法であるeTHRIVEに脂肪抑制法のSPAIRを組み合わせている。eTHRIVEはZ軸方向にもlinear filling orderが可能であり、これにSPAIRを組み合わせることで、従来よりも効果的に脂肪抑制効果を得ることができる(図3)。空間分解能は、撮像面内が1mm × 1mm、スライス厚は2mmで、

実際の画像は1mm × 1mm × 1mmのアイソトロピック・ボクセルとし、矢状断と冠状断のMPR (multiplanar reconstruction) 像を作成している。ダイナミックスタディ1回の撮像時間は1分で、造影剤注入開始から2分以内に2回撮像し、約5~6分後から、delayed slopeのために3回目の撮像を行っている。

2分以内に2回撮像を行ってinitial slopeを決定しているが、initial slopeを決定するためだけであれば2回の撮像は必要ない。1分以内の画像は、いわゆるfaint enhancement対策である。若年者や乳腺症が強い症例では、背景乳腺も造影効果が亢進しており、2分前後には病変と同程度に造影されることが経験される。このような症例で病変と背景乳腺を鑑別するために、造影剤注入開始1分以内の画像が有用である。

もちろん形態診断も重要である。造影2回目から3回目にかけての約3分30秒

間は、ある意味「自由時間」であり、当院では空間分解能を重視した片側乳房の高精細画像の撮像に利用している。撮像シーケンスはT1FFEにPROSETを併用し、撮像面内を0.52mm × 0.68mm × 2mm、実際の画像は0.29mm × 0.29mm × 1mmで作成している。高精細画像に求められる空間分解能はどの程度かということについてはまだコンセンサスが得られておらず、当院の設定が推奨されるかどうかは疑問の余地も残る。もう少し空間分解能を落として両側乳房を撮像するべきかもしれない。

これらダイナミックスタディと高精細画像の一連の造影MRIの前後に、脂肪抑制併用T2強調像(またはSTIR)、脂肪抑制のないT1強調像、拡散強調画像(DWI)、MRスペクトロスコピー(MRS)を撮像している。撮像時間は30分以内である。

症例—1 浸潤性乳管癌 (図4)

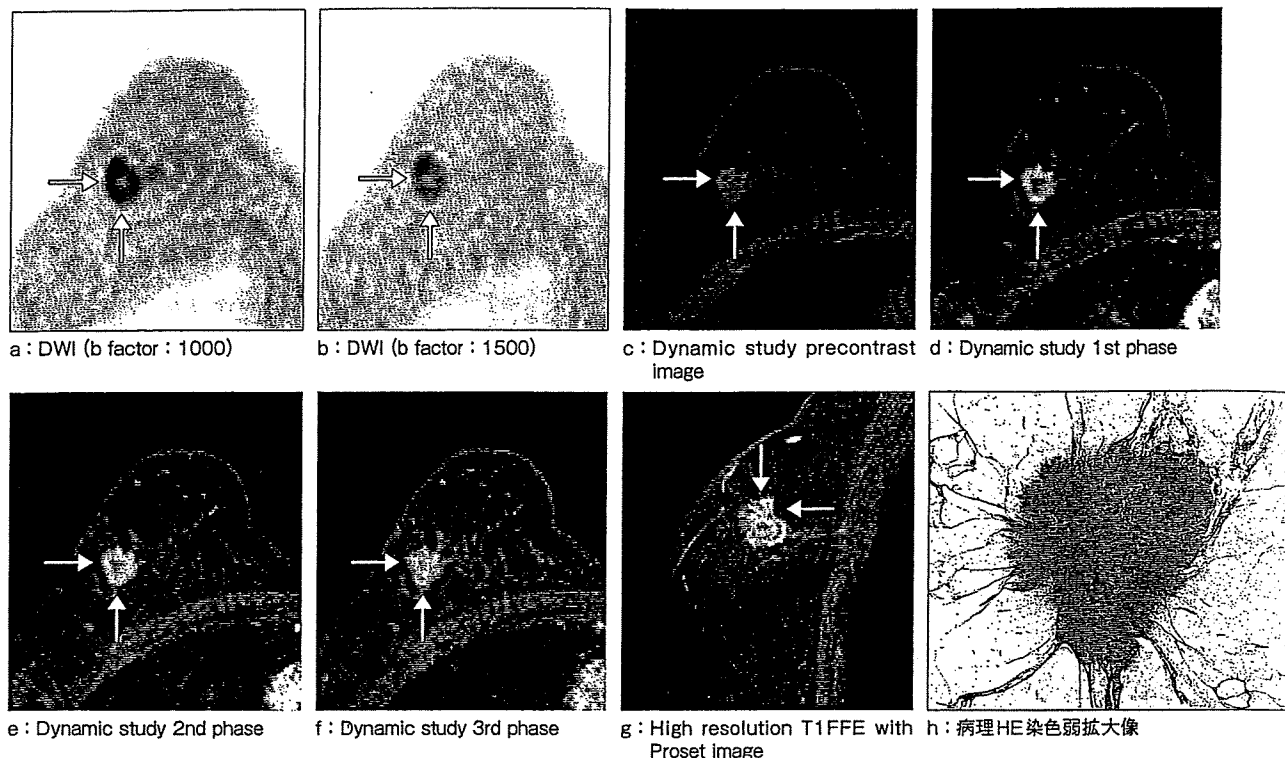


図4 症例1：浸潤性乳管癌 (65歳, 女性)

造影MRIの読影

ダイナミックスタディは、血流情報の解析に他ならない。そのため、造影MRIの読影は、造影剤急速静注後2～3分までのinitial slopeと、5～6分後以降(あるいは8分後まで)のdelayed slopeの組み合わせで画像を解釈する手法であると言える。以前から欧州で広く使われているGöttingen scoreやMARIBS (Magnetic Resonance Imaging in Breast Screening)のscoring systemが有名であるが、今後はACRのBI-RADS-MRIに準拠した読影が望ましい^{9),10)}。

initial slopeによって病変の早期濃染の程度を3つに分類する。早期濃染は、造影前後の信号強度の差を、造影前の信号強度で除した百分率で定義される。Göttingen scoreを用いることが多く、50%未満の場合はslow, 50～100%がmedium, 100%より大きい場合はrapidと分類される。

delayed slopeは、persistent, pla-

teau, washoutに分類されるが、BI-RADS-MRIでは明確な定義はなされていない。Göttingen scoreを参考にすると、persistentが10%を超える増加, plateauが10%以内の増減, washoutが10%を超える減少となる。これらの分類を用いた良悪性鑑別の診断精度については多数の報告がある¹³⁾。

症例提示

●症例1：浸潤性乳管癌 (図4)

65歳, 女性。約18mm大の辺縁分葉状を呈する腫瘍が認められる。この腫瘍は、DWIにて辺縁を中心に高信号を呈する。lobulated shape/irregular-spiculated marginを呈し、ダイナミックスタディでは、辺縁はrapid-washout patternである。中心部はpersistent patternで線維化が推察される。術後病理では、13mm×11mmの浸潤性乳管癌(硬癌)と診断された。中心部は間質増生が強く、辺縁部は腫瘍細胞が孤立性に索状に配列し、脂肪織まで浸潤していた。

●症例2：非浸潤性乳管癌が大部分を占める浸潤性乳管癌 (図5)

47歳, 女性。約20mmの嚢胞内に乳頭状に發育する充実部が認められ(→)、これより連続して乳頭側方向に病変が進展している(▷)。腫瘍はDWIにて高信号を呈する。clustered ring enhancementがbranching-ductalの形態をとり、segmentalに分布する。ダイナミックスタディではrapid-washout patternである。術後病理では、非浸潤癌が大部分を占める浸潤性乳管癌と診断された。13mm×8mmの嚢胞内に異型腺管の乳頭状増殖が見られ、一部で壁内に2mm×2mmの範囲で微小浸潤を認めた。また、嚢胞より乳頭側に、papillary type主体の乳管内病変が約30mmにわたり認められた。

●症例3：粘液癌 (図6)

33歳, 女性。約30mmの境界明瞭な腫瘍が認められる。STIRにて高信号を呈する。DWIでは拡散の低下は比較的