



Non-small cell carcinoma: Comparison of postoperative intra- and extrathoracic recurrence assessment capability of qualitatively and/or quantitatively assessed...

尾西, 由美子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5076

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005076>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	尾西 由美子
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 5076 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	2010 年 9 月 25 日

【 学位論文題目 】

Non-small cell carcinoma: Comparison of postoperative intra- and extrathoracic recurrence assessment capability of qualitatively and/or quantitatively assessed FDG-PET/CT and standard radiological examinations(非小細胞肺癌における術後再発診断能：定性および定量的 FDG-PET/CT 評価と定性的標準

審 査 委 員

主 査	教 授	具 英成
	教 授	平田 健一
	教 授	伊藤 智雄

学位論文の内容要旨

Non-small cell carcinoma: Comparison of postoperative intra- and extrathoracic recurrence assessment capability of qualitatively and/or quantitatively assessed FDG-PET/CT and standard radiological examinations

非小細胞肺癌における術後再発診断能：

定性および定量的FDG-PET/CT評価と定性的標準画像検査法の対比

神戸大学大学院医学系研究科内科学系専攻

放射線医学

(指導教員：杉村和朗教授)

尾西由美子

背景：非小細胞肺癌における診断や治療は発展してきたが、術後の再発率はその病期に応じ 30～75%であるとされている。このため、非小細胞肺癌の術後再発診断は患者のマネジメントにおいて非常に重要である。従来は胸腹部造影 CT や頭部造影 MRI、骨シンチグラフィなどの画像検査が標準的な画像検査として定性的な術後再発スクリーニング法として用いられてきたが、再発の検出は治療後変化により修飾され、必ずしも高い正診率を有してはいない。近年、糖代謝情報を画像化する FDG-PET や PET/CT を用いた治療後の定性的再発スクリーニング法としての有用性が示されつつある。しかし、非小細胞肺癌術後患者の胸腔内および胸腔外再発の定性的診断能を FDG-PET/CT と標準的検査法との間において直接比較検討されたことはなく、PET/CT における定性的術後再発診断に Standardized Uptake Value の最大値 (SUVmax) 計測による定量的評価を加えることの臨床的有用性に関しても現在までに検討されていない。

目的：非小細胞肺癌術後患者の胸腔内および胸腔外再発の定性的診断能を FDG-PET/CT と標準的検査法との間で統計学的に比較検討するとともに、再発疑い病変における SUVmax 測定に基づく定量的評

価の臨床的有用性を検討する。

対象および方法：対象は 121 名（男性 80 名、女性 41 名、平均年齢 71 歳）の術後非小細胞肺癌に対して 2004 年 1 月から 2009 年 4 月の間に FDG-PETCT と標準的検査法（頭部造影 MRI、胸腹部造影 CT、骨シンチグラフィ）による術後再発検査を施行した患者である。FDG-PET 検査と標準的検査法は 6 ヶ月ごとに施行し、FDG-PET/CT と標準的検査法との検査期間は 1 ヶ月以内とした（15～28 日、平均 15 日）。また、術後初回の検査は手術より 6 ヶ月後に施行した。非小細胞肺癌の組織型は腺癌 82 例、扁平上皮癌 31 例、大細胞癌 8 例である。また、術後病期は IA 期 57 例、IB 期 33 例、IIA 期 3 例、IIB 期 15 例、IIIA 期 9 例、IIIB 期 4 例である。再発の有無の最終診断は 1 年以上の経過観察あるいは病理診断結果により決定した。定性評価として、FDG-PET/CT については 2 年以上の経験を有する核医学診断医 2 名、標準的検査法は放射線科専門医 2 名がそれぞれ個別に読影し、患者単位での再発の確信度を 5 段階で評価した（1：0～20%、2：20～40%、3：40～60%、4：60～80%、5：80～100%）。各検査における最終診断は両者の合意のもと決定し、読影者間一致率を

Kappa 検定で評価した。さらに、ROC 解析により FDG-PET/CT および標準的検査法の定性的診断能を比較するとともに、定性評価における各至適閾値を求めた。さらに、PET/CT においては再発疑い病変について関心領域を設定して SUVmax を計測し、その PET/CT における再発診断能改善を目的とした定量的至適閾値を ROC-based positive test にて決定した。最終的に FDG-PET/CT の定性及び定量的診断能と標準的検査法の定性的診断能を McNemer 検定にて比較した。各統計学的検討について 0.05 以下の p 値を有意とした。

結果：121 例のうち 21.5%にあたる 26 例に再発がみられた。このうち 13 例は胸腔内再発のみ、8 例で胸腔内及び胸腔外再発が認められ、5 例において胸腔外再発のみが認められた。FDG-PET/CT の読影者間一致率（kappa=0.82）は標準的検査法の読影者間一致率（kappa=0.74）よりも高かった。また、術後再発の定性診断能の比較においては、FDG-PET/CT（Az=0.83）は標準的画像診断法（Az=0.80）との間に有意差を認めなかった（p=0.47、図 1）。また、定性診断における各検査法の至適閾値は FDG-PET/CT で 3、標準的検査法では 2 と決定された。また、ROC-based positive test により PET/CT における定性的診

断能を SUVmax による定量評価にて改善するための至適閾値は 2.5 と決定された (図 2)。各診断法における診断能に関しての比較においては脳転移を含む場合において FDG-PET/CT の定性及び定量診断は FDG-PET/CT 及び標準的検査法による定性診断に比して特異度および正診率が有意に高かった ($p<0.05$ 、表 1)。また、脳転移を除外した場合においては FDG-PET/CT の定性及び定量診断は標準的検査法の定性診断よりも特異度及び正診率が有意に高かったのみならず、PET/CT の定性診断は標準的検査法の定性診断よりも正診率が有意に高かった ($p<0.05$ 、表 1)。

考察：FDG-PET/CTの読影者間一致率は標準的検査法よりも高く、ほぼ完全に一致したことより、FDG-PET/CTにて術後再発の定性診断を行った場合、より客観的に評価可能であることが示唆された。

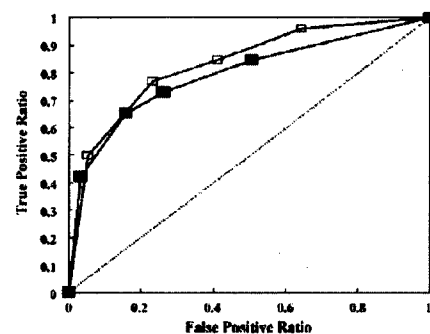
また、術後再発診断能の定性診断においてはFDG-PET/CTと標準的検査法の間では同等の診断能を有しているが、SUVmaxによる定量評価を加えることはFDG-PET/CTの診断能、特に特異度と正診率を有意に改善することが示唆された。さらに、一般にFDG-PET/CTは脳転移診断能が造影MRIに比して低いことは示唆されているが、本研究結

果よりSUVmaxの定量評価が術後断端部、炎症性リンパ節腫大及び器質化肺炎などの炎症性偽病変の鑑別診断に有用であり、臨床現場におけるSUVmax測定の臨床的意義を新たに示したものと考えられる。また、脳転移を術後再発に加えなかった場合においては定性評価におけるFDG-PET/CTは標準的検査法に比して正診率が有意に高かった。この結果から体幹部における再発転移診断においてはFDG-PET/CTのみの検査で充分である可能性が示唆されており、臨床現場におけるより効率的な術後再発検査法の確立への一助となることが期待できる。

結論：非小細胞肺癌術後患者の胸腔内および胸腔外再発診断においてFDG-PET/CTは標準的検査法よりも定性診断のみにおいて同等或いはより正診率の高い検査法であった。また、再発疑い病変におけるSUVmaxの測定はPET/CT診断における特異度、正診率の向上に寄与することが示唆された。

図1. FDG-PET/CT と標準的検査法における術後再発に関する定性診断能の比較

較



□ : FDG-PET/CT

■ : 標準的検査法

図2. ROC-based positive test による SUVmax を用いた定量評価における至適

閾値

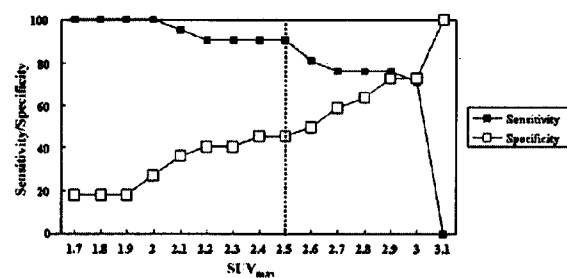


表 1. 定性及び定量 FDG-PET/CT と定性標準的検査法における術後再発診断

能の比較

		SE	SP	PPV	NPV	AC
Including brain metastases	Standard radiological examinations	73.1 (19/26)	73.7 (70/95)	43.2 (19/44)	90.9 (70/77)	73.6 (89/121)
	Qualitatively assessed integrated FDG-PET/CT	80.8 (21/26)	76.8 (73/95)	48.8 (21/43)	93.5 (73/78)	77.7 (94/121)
	Quantitatively and qualitatively assessed integrated FDG-PET/CT	73.1 (19/26)	87.4 ^{**} (83/95)	61.3 (19/31)	92.2 (83/90)	84.3 ^{**} (102/121)
	Standard radiological examinations	72 (18/25)	73.7 (70/95)	41.9 (18/43)	90.9 (70/77)	73.3 (88/120)
	Qualitatively assessed integrated FDG-PET/CT	84 (21/25)	76.8 (73/95)	48.8 (21/43)	94.8 (73/77)	78.3 [*] (94/120)
Excluding brain metastases	Quantitatively and qualitatively assessed integrated FDG-PET/CT	76 (19/25)	87.4 ^{**} (83/95)	61.3 (19/31)	93.3 (83/89)	85.0 ^{**} (102/120)

SE: sensitivity, SP: specificity, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, AC: accuracy

^{*} Significant difference with standard radiological methods ($p < 0.05$).

^{**} Significant difference with quantitatively assessed integrated FDG-PET/CT ($p < 0.05$).

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2132 号	氏 名	尾西 由美子
論文題目 Title of Dissertation	Non-small cell carcinoma: Comparison of postoperative intra- and extrathoracic recurrence assessment capability of qualitatively and/or quantitatively assessed FDG-PET/CT and standard radiological examinations 非小細胞肺癌における術後再発診断能：定性および定量的 FDG-PET/CT 評価と定性的標準画像検査法の対比		
審査委員 Examiner	主 査 具 英成 Chief Examiner 副 査 平田 健一 Vice-examiner 副 査 伊藤 智雄 Vice-examiner		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

背景：非小細胞肺癌における診断や治療は発展してきたが、術後の再発率はその病期に応じ30～75%であるとされている。このため、非小細胞肺癌の術後再発診断は患者のマネージメントにおいて非常に重要である。従来は胸腹部造影CTや頭部造影MRI、骨シンチグラフィなどの画像検査が標準的な画像検査として定性的な術後再発スクリーニング法として用いられてきたが、再発の検出は治療後変化により修飾され、必ずしも高い正診率を有してはいない。近年、糖代謝情報を画像化するFDG-PETやPET/CTを用いた治療後の定性的再発スクリーニング法としての有用性が示されつつある。しかし、非小細胞肺癌術後患者の胸腔内および胸腔外再発の定性的診断能をFDG-PET/CTと標準的検査法との間において直接比較検討されたことはなく、PET/CTにおける定性的術後再発診断にStandardized Uptake Valueの最大値（SUVmax）計測による定量的評価を加えることの臨床的有用性に関しても現在までに検討されていない。

目的：非小細胞肺癌術後患者の胸腔内および胸腔外再発の定性的診断能をFDG-PET/CTと標準的検査法との間で統計学的に比較検討するとともに、再発疑い病変におけるSUVmax測定に基づく定量的評価の臨床的有用性を検討する。

対象および方法：対象は121名（男性80名、女性41名、平均年齢71歳）の術後非小細胞肺癌に対して2004年1月から2009年4月の間にFDG-PETCTと標準的検査法（頭部造影MRI、胸腹部造影CT、骨シンチグラフィ）による術後再発検査を施行した患者である。FDG-PET検査と標準的検査法は6ヶ月ごとに施行し、FDG-PET/CTと標準的検査法との検査期間は1ヶ月以内とした（15～28日、平均15日）。また、術後初回の検査は手術より6ヶ月後に施行した。非小細胞肺癌の組織型は腺癌82例、扁平上皮癌31例、大細胞癌8例である。また、術後病期はIA期57例、IB期33例、IIA期3例、IIB期15例、IIIA期9例、IIIB期4例である。再発の有無の最終診断は1年以上の経過観察あるいは病理診断結果により決定した。定性評価として、FDG-PET/CTについては2年以上の経験を有する核医学診断医2名、標準的検査法は放射線科専門医2名がそれぞれ個別に読影し、患者単位での再発の確信度を5段階で評価した（1：0～20%、2：20～40%、3：40～60%、4：60～80%、5：80～100%）。各検査における最終診断は両者の合意のもと決定し、読影者間一致率をKappa検定で評価した。さらに、ROC解析によりFDG-PET/CTおよび標準的検査法の定性的診断能を比較するとともに、定性評価における各至適閾値を求めた。さらに、PET/CTにおいては再発疑い病変について関心領域を設定してSUVmaxを計測し、そのPET/CTにおける再発診断能改善を目的とした定量的至適閾値をROC-based positive testにて決定した。最終的にFDG-PET/CTの定性及び定量的診断能と標準的検査法の定性的診断能をMcNemer検定にて比較した。各統計学的検討について0.05以下のp値を有意とした。

結果：121例のうち21.5%にあたる26例に再発がみられた。このうち13例は胸腔内再発

のみ、8 例で胸腔内及び胸腔外再発が認められ、5 例において胸腔外再発のみが認められた。FDG-PET/CT の読影者間一致率 ($\kappa=0.82$) は標準的検査法の読影者間一致率 ($\kappa=0.74$) よりも高かった。また、術後再発の定性診断能の比較においては、FDG-PET/CT ($A_z=0.83$) は標準的画像診断法 ($A_z=0.80$) との間に有意差を認めなかった ($p=0.47$ 、図 1)。また、定性診断における各検査法の至適閾値は FDG-PET/CT で 3、標準的検査法では 2 と決定された。また、ROC-based positive test により PET/CT における定性的診断能を SUVmax による定量評価にて改善するための至適閾値は 2.5 と決定された (図 2)。各診断法における診断能に関しての比較においては脳転移を含む場合において FDG-PET/CT の定性及び定量診断は FDG-PET/CT 及び標準的検査法による定性診断に比して特異度および正診率が有意に高かった ($p<0.05$ 、表 1)。また、脳転移を除外した場合においては FDG-PET/CT の定性及び定量診断は標準的検査法の定性診断よりも特異度及び正診率が有意に高かったのみならず、PET/CT の定性診断は標準的検査法の定性診断よりも正診率が有意に高かった ($p<0.05$ 、表 1)。

考察：FDG-PET/CT の読影者間一致率は標準的検査法よりも高く、ほぼ完全に一致したことより、FDG-PET/CT にて術後再発の定性診断を行った場合、より客観的に評価可能であることが示唆された。また、術後再発診断能の定性診断においては FDG-PET/CT と標準的検査法の間では同等の診断能を有しているが、SUVmax による定量評価を加えることは FDG-PET/CT の診断能、特に特異度と正診率を有意に改善することが示唆された。さらに、一般に FDG-PET/CT は脳転移診断能が造影 MRI に比して低いことは示唆されているが、本研究結果より SUVmax の定量評価が術後断端部、炎症性リンパ節腫大及び器質化肺炎などの炎症性偽病変の鑑別診断に有用であり、臨床現場における SUVmax 測定の臨床的意義を新たに示したものと考えられる。また、脳転移を術後再発に加えなかった場合においては定性評価における FDG-PET/CT は標準的検査法に比して正診率が有意に高かった。この結果から体幹部における再発転移診断においては FDG-PET/CT のみの検査で充分である可能性が示唆されており、臨床現場におけるより効率的な術後再発検査法の確立への一助となることが期待できる。

結論：非小細胞肺癌術後患者の胸腔内および胸腔外再発診断において FDG-PET/CT は標準的検査法よりも定性診断のみにおいて同等或いはより正診率の高い検査法であった。また、再発疑い病変における SUVmax の測定は PET/CT 診断における特異度、正診率の向上に寄与することが示唆された。

以上により本研究は、非小細胞肺癌の術後再発診断における FDG-PET/CT の有効性を、定量的かつ定性的評価の観点で証明した価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。