



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Histopathologic characterization of lung adenocarcinoma in relation to fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	道免, 寛充
Description	配架番号 : 2062
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11154号
Issue Date	2013-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/54876
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiromitsu_Domen_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 道免 寛充

学 位 論 文 題 名

Histopathologic characterization of lung adenocarcinoma in relation to
fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography
(原発性肺腺癌における PET に際して FDG 取り込みを左右する病理組織学的特徴の検討)

【背景と目的】 肺非小細胞癌は最も予後不良な癌のひとつである。Stage I、II 症例および Stage III 症例の一部に対しては外科的完全切除が最もよい治療とされる。しかし完全切除例のうち 50%以上が再発する。そこで治療選択を適切に行うためには術前の予後予測が必要となる。Fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG)- positron emission tomography (PET) は非侵襲的な検査で、種々の癌腫の悪性度や予後を反映するとされる。FDG-PET の最も有用な点は外科治療適応の選別を行うことや術式選択が可能となることにある。肺非小細胞癌、特に肺腺癌の FDG uptake は予後予測因子であることが報告されている。しかし FDG uptake の違いが、肺腺癌の示す組織成分や微小環境の多様性とどのような関係にあるかは明らかになっていない。肺非小細胞癌の予後因子として TNM、腫瘍径、脈管侵襲、胸膜浸潤の有無などがあり、加えて肺腺癌では線維芽細胞増生や粘液産生などが病理組織学的予後因子とされている。多様な組織像を示す肺腺癌の中でどのような病理組織学的因子が FDG uptake と関係しているかが明らかになれば、FDG-PET を用いた肺腺癌の悪性度判定や予後予測に根拠を明らかにするばかりでなく、肺腺癌における FDG uptake 亢進の病理生物学的メカニズムの解明へ道を拓くことが期待される。そこでわれわれは肺腺癌の病理組織像を詳細に検討し、FDG uptake 亢進と関連する組織学的因子を見出すことを目的として本研究を行った。

【対象と方法】 1999 年から 2008 年の期間に、術前 FDG-PET を行ったのち北海道大学腫瘍外科で切除された肺腺癌 220 例のうち、腫瘍径 1.0 cm 以下、検査時血糖 150mg/dl 以下の症例を除いた 205 例を対象とした。病理組織像は各症例の腫瘍代表断面について 2 名の研究者が個別に評価し、不一致例は合同鏡検で検討した。組織亜型は IASLC/ATS/ERS 分類に従い分類し、1) AIS type: non-mucinous/mucinous adenocarcinoma in situ (lepidic component 100%), 2) Lepidic type: micro invasive/invasive adenocarcinoma with lepidic growth (lepidic component <100% - 10%), and 3) Non-lepidic type: invasive adenocarcinoma without or with only minimal lepidic growth (lepidic component <10%) の 3 群にカテゴライズした。その他の病理組織学的因子（線維化、壊死、胸膜浸潤、リンパ管侵襲、静脈侵襲、細胞内粘液、細胞外粘液）について半定量的に評価した。線維化については既報に従い、score 0: 線維化なし、score 1: 肺泡虚脱に伴う線維化、score 2: 活動性線維芽細胞増生に伴う線維化、score 3: 硝子化の 4 群に分け、score 0、1 を non-fibroblastic group、score 2、3 を fibroblastic group とした。胸膜浸潤、脈管侵襲については肺癌取り扱い規約第 7 版に従い 4 群に分類した。壊死、粘液については腫瘍代表断面に占める面積割合により 4 群に分類した。FDG-PET は ECAT EXACT 47 (Siemens-Asahi, Tokyo, Japan) あるいは ECAT EXACT HR+ (Siemens-Asahi, Tokyo, Japan) system を用い、maximum standardized uptake value (SUVmax) を算出した。SUVmax を中央値 2.0 を cut off 値として 2 分化し、臨床病理学的因子との関係を Fisher の正確確率検定により単変量解析した。p 値 < 0.05 を有意差ありとし、有意差が得られた因子について多重ロジスティック回帰分析により多変量解析を行った。

【結果】 対象 205 例中、AIS type が 22 例、lepidic type が 92 例、non-lepidic type が 88 例であり、各 type の SUVmax 中央値はそれぞれ 0.59、1.5、4.4 であった。線維化の程度については fibroblastic group は 122 例、non-fibroblastic group は 83 例で、SUVmax

中央値はそれぞれ 3.02、1.1 であった。腫瘍面積の 10%を越える壊死を有したのは 30 例、胸膜浸潤がみられたのは 41 例、リンパ管侵襲・静脈侵襲がみられたのはそれぞれ 38 例、63 例、細胞内粘液・細胞外粘液がみられたのはそれぞれ 41 例、34 例であった。種々の臨床病理学的因子と SUVmax との関係を単変量解析したところ、高 SUVmax との有意な相関がみられたのは、血中 CEA 高値、腫瘍径 2.0 cm 超、pT2 以上、pN1 以上、pStage IB 以上、non-lepidic type であること、fibroblastic group であること、壊死、胸膜浸潤、脈管侵襲、粘液産生などが見られることであった。多変量解析では、腫瘍径 2.0 cm 超、non-lepidic type、fibroblastic group の 3 因子がそれぞれ独立して高 SUVmax との有意な相関を示した。

【考察】 1995 年に Noguchi らは旺盛な線維芽細胞増生を示す肺腺癌が予後不良であることを明らかにした。これは最新の肺癌病理組織分類である IASLC/ATS/ERS 分類の骨子にもなっている。一方、高い FDG uptake が肺非小細胞癌における予後因子であると報告され、最近では特に肺腺癌の悪性度や予後を反映すると報告されている。本研究でわれわれは、高い FDG uptake を示す肺腺癌の病理組織学的特徴は non-lepidic type の増殖形態と、旺盛な線維芽細胞増生や硝子線維化であることが明らかにした。これは、それぞれ切除肺腺癌の予後不良因子とされる、病理組織学的特徴と SUVmax 値の関連を明確に実証し、術前 FDG-PET による予後予測に組織学的根拠を与えるものである。加えて、肺腺癌における組織成分の構成と FDG uptake との関係を記述したことは、腫瘍局所におけるグルコース代謝の生物学的意義を解明するための道を拓くものと期待される。

【結論】 SUVmax 高値を示す肺腺癌の特徴は、non-lepidic type の増殖形態や線維芽細胞増生であることを明らかにした。SUVmax による予後予測や悪性度判定は病理組織学的根拠をもって妥当であることが示された。