Х. Номори¹, К. Ватанабе¹, Т. Оцука¹, Ц. Наруке¹, К. Суемасу¹, Т. Кобаяши², К. Уно³

РОЛЬ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ И ОЦЕНКЕ ОПУХОЛЕВОЙ ИНВАЗИИ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ Т1N0M0

¹ Отделение торакальной хирургии Центрального госпиталя Сайсейкай, Токио, Япония ² Отделение эндоскопии Национального онкологического центра, Токио, Япония ³ Клиника Нишидаи, Токио, Япония

H. Nomori¹, K. Watanabe¹, T. Ohtsuka¹, T. Naruke¹, K. Suemasu¹, T. Kobayashi², K. Uno³

F-18 FLUORODEOXYGLUCOSE (FDG) PET SCANNING CAN PREDICT LYMPH NODE METASTASIS AND TUMOR INVASIVENESS IN CLINICAL T1N0M0 LUNG ADENOCARCINOMA

¹ Department of Thoracic Surgery, Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan ² Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan ³ Nishidai Clinic, Tokyo, Japan

Последние достижения в области низкодозной спиральной компьютерной томографии (КТ) и торакоскопической хирургии под видеоконтролем (ТХВК) позволили выявлять рак легкого при небольшом размере опухоли [8; 13; 22-24; 33]. Ограниченные резекции, такие, как клиновидная резекция легкого или сегментэктомия, в некоторых случаях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) клинической стадии T1N0M0 могут носить радикальный характер [14; 34], однако метастазы в лимфоузлы выявляются примерно в 20% случаев аденокарциномы с клинической стадией T1N0M0 [3; 19; 28]. Даже при НМРЛ патологической стадии T1N0M0 опухолевая инвазия сосудов внутри опухоли или плевры могут приводить к местному рецидивированию после ограниченной резекции за счет проникновения опухолевых клеток в лимфатические сосуды за пределами первичной опухоли. В целях определения возможности радикальной ограниченной резекции аденокарциномы легкого стадии T1N0M0 по данным КТ в некоторых работах исследовалось значение появления затемнения по типу матового стекла (GGO), которое обычно является признаком бронхиолоальвеолярного рака (БАР), в связи с тем, что аденокарциномы с GGO чаще имеют стадию N0 и реже распространяются на сосуды внутри опухоли или плевру по сравнению с образованиями, имеющими солидную картину на КТ [18; 27]. Однако критерии определения GGO на КТ носят субъективный характер, что часто становится причиной неоправданного отбора больных для ограниченных хирургических вмешательств.

В последние годы для оценки легочных узлов и стадирования заболевания стали применять позитронную эмиссионную томографию с фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ). Сообщает-

© Номори Х., Ватанабе К., Оцука Т., Наруке Ц., Суемасу К., Кобаяши Т., Уно К., 2004 УДК 616.24-006.6-033.2:616-073.756.8

Recent advances in low-dose helical computed tomography (CT) and video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) have enabled the diagnosis of lung cancers while still small in size [8; 13; 22-24; 33]. While limited resection procedures, such as lung wedge resection or segmentectomy, can cure some clinical T1N0M0 non-small cell lung cancers (NSCLC) [14; 34], lymph node metastases are still found in approximately 20% of clinical T1N0M0 lung adenocarcinomas [3; 19; 28]. Even for patients with pathological T1N0M0 NSCLC tumor involvement of intratumoral vessels or the pleura can also cause local recurrence after limited resection due to spread of tumor cells into lymphatic vessels outside the primary tumor. To predict which T1N0M0 lung adenocarcinomas are curable by limited resection from CT findings, several reports have evaluated the importance of groundglass opacity (GGO) within tumors, usually indicating bronchiolo-alveolar carcinoma (BAC) like spread, because adenocarcinomas with GGO appearance are more frequently N0 stage and have less tumor involvement of intratumoral vessels or pleura than those with a solid appearance [18; 27]. The criteria of defining GGO appearance on CT scan are subjective, however, potentially leading to erroneous selection of limited surgery.

In recent years fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) has been used to evaluate pulmonary nodules and tumor stages. It has been reported that FDG uptake correlates with the proliferative activity of tumors [10; 31] and is an independent prognostic factor [1; 30] particularly in lung adenocarcinoma. The prognosis in lung adenocarcinoma is known to depend not only on tumor stage but also on tumor involvement of intratumoral vessels or pleura [3; 21; 28]. To predict lymph

© Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T., Naruke T., Suemasu K., Kobayashi T., Uno K., 2004 UDC 616.24-006.6-033.2:616-073.756.8 ся, что накопление ФДГ коррелирует с пролиферативной активностью опухоли [10; 31] и является независимым фактором прогноза [1; 30], особенно при аденокарциноме легкого. Как известно, прогноз при аденокарциноме легкого зависит не только от стадии опухоли, но и от опухолевой инвазии сосудов внутри опухоли и плевры [3; 21; 28]. В целях выявления метастазирования в лимфоузлы и опухолевой инвазии внутриопухолевых сосудов и плевры при аденокарциноме легкого клинической стадии T1N0M0 мы определяли накопление ФДГ для оценки корреляции этого показателя с наличием метастазов в лимфоузлы, лимфатической или сосудистой инвазии, а также вовлечения плевры в опухолевый процесс.

Материалы и методы

Больные

За период с декабря 2001 г. по октябрь 2003 г. проведено проспективное исследование методами ФДГ-ПЭТ и КТ 223 некальцифицированных легочных узлов. Из этого числа 93 узла оказались злокачественными опухолями размерами менее 3 см по данным КТ. Клиническую стадию TNM определяли на основе данных КТ и ПЭТ. Сорок восемь из 93 злокачественных узлов были аденокарциномой легкого клинической стадии T1N0M0. Больным, у которых обнаружены эти опухоли, проведена расширенная резекция легкого с иссечением лимфоузлов средостения. Из анализа были исключены 4 аденокарциномы диаметром менее 1 см с отрицательным результатом по данным ПЭТ в связи с тем, что пространственное разрешение современного поколения ПЭТ-томографов составляет 0,7-0,8 см, что затрудняет визуализацию легочных узлов размером 1 см и менее. В результате анализ проведен по 44 аденокарциномам клинической стадии T1N0M0 и размером от 1 до 3 см. Сравнительный анализ проводили с учетом таких характеристик больных, как возраст, пол, максимальный размер опухоли, уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке (< 5 нг/мл или ≥ 5 нг/мл), тип оперативного вмешательства, патологическая стадия TNM, сосудистая или лимфатическая инвазия внутри опухоли (положительная/отрицательная), вовлечение плевры в опухолевый процесс (р0/р1-3) и степень гистологической дифференциации (высоко-, умеренно- и низкодифференцированная опухоль).

Инвазию сосудов внутри опухоли выявляли стандартным методом окрашивания по Ван-Гизону. Вовлечение плевры в опухолевый процесс определяли как p0, p1, p2 или p3, где степень p0 означала отсутствие распространения опухоли за пределы эластического слоя плевры, p1 — инвазию висцерального эластического слоя плевры, не достигающую поверхности плевры, p2 — опухолевую инвазию поверхности плевры и p3 — инвазию париетальной плевры или грудной стенки. Стадирование опухоли проводили на основе классификации TNM Международного противоракового союза [26]; опухоли p2 классифицировали как T2, p3 — как T3, опухоли с внутрилегочными метастазами в пределах той же доли — как T4. По степени гистологической дифференцировки опухоли классифицировали как высоко-, умеренно- и низкодифференцированные.

ФДГ-ПЭТ

Больным не разрешалось принимать пищу в течение 4 ч перед внутривенным введением ¹⁸F-ФДГ в дозе 125 Ки/кг (4,6 МБк/кг) для больных без сахарного диабета и 150 Ки/кг (5,6 МБк/кг) для больных сахарным диабетом. ПЭТ выполняли примерно через 60 мин после введения ФДГ на аппарате node metastases and tumor involvement of intratumoral vessels or pleura in clinical T1N0M0 lung adenocarcinomas we measured FDG uptake to determine any correlation with lymph node metastases, lymphatic and vascular invasion, and pleural involvement.

Materials and methods

Patients

From December 2001 to October 2003 prospective FDG-PET and CT scans were performed for 223 non-calcified pulmonary nodules. Of these, 93 nodules were malignant tumors less than 3 cm in diameter on CT. Clinical TNM stage was determined using both CT and PET scanning. Of the 93 malignant nodules, 48 were clinical T1N0M0 adenocarcinomas of the lung and underwent major lung resection with mediastinal lymph node dissection. We excluded 4 adenocarcinomas less than 1 cm in diameter which were PET negative, because the spatial resolution of the current generation of PET scanners is 0.7 to 0.8 cm, making difficult to image pulmonary nodules less than 1 cm. As a result, we studied 44 adenocarcinomas that were clinically T1N0M0, of sizes from 1 to 3 cm. The medical record of each patient was examined with regard to age, gender, maximum tumor diameter, serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) (<5 ng/ml versus \geq 5 ng/ml), operative procedure, pathological TNM stage, vascular or lymphatic invasion within tumors (positive versus negative), pleural involvement (p0 versus p1 to p3), and grade of histological differentiation (well-, moderately, or poorly-differentiated).

To identify tumor involvement of the intratumoral vessels or pleura, we routinely conducted Elastica-van Gieson staining. Pleural involvement was classified as p0, p1, p2, or p3, i. e. a p0 tumor did not extend beyond the elastic pleural layer; a p1 tumor invaded the visceral pleural elastic layer but did not reach on the pleural surface; a p2 included tumor exposure on the pleural surface; and a p3 tumor invaded the parietal pleura or chest wall. The tumor stages were based on the TNM classification of the International Union Against Cancer [26]; p2 tumors were classified as T2; p3 tumors as T3; and tumors with intrapulmonary metastasis within the same lobe as T4. Grades of histological differentiation were classified as well-, moderately-, or poorly-differentiated.

FDG-PET scanning

Patients were instructed to fast for at least 4 h prior to intravenous administration of18F-FDG. The dosage of 18F-FDG administered was 125 mcCi/kg (4.6 MBq/kg) of body weight for non-diabetic patients and 150 mcCi/kg (5.6 MBq/kg) of body weight for diabetic patients. PET imaging was performed approximately 60 min after administration of FDG using a POSICAM.HZL mPOWER (Positron Co., Houston, Texas, USA). No-attenuation-corrected emission scans were initially obtained in two-dimensional, high sensitivity mode for 4 min per bed position, and taken from the vertical-skull through to the mid-thighs. Immediately thereafter, a two-bed-position attenuation-corrected examination was performed, with 6 min for the emission sequence and 6 min for the transmission sequence at each bed position. The images were usually reconstructed in a 256×256 matrix by using ordered subset expectation maximization corresponding to a pixel size of 4×4 mm, with section spacing of 2.66 mm.

PET data analysis

The FDG-PET data were evaluated semiquantitatively on the basis of the contrast ratio (CR) obtained as follows. The РОЅІСАМ.НZL MPOWER (Positron Co., США). Сначала получали эмиссионные сканограммы без поправки на ослабление сигнала в двухмерном, высокочувствительном режиме по 4 мин на каждое положение кровати и в вертикальном направлении от черепа до середины бедер. Сразу после этого проводили исследование в двух положениях кровати с поправкой на ослабление сигнала с продолжительностью эмиссионной последовательности 6 мин и трансмиссионной последовательности 6 мин на каждое положение. Реконструкцию изображения проводили на матрице 256×256 при помощи метода максимизации ожидания заданного для пикселя 4×4 мм и интервала между срезами 2,66 мм.

Анализ данных ПЭТ

Данные ФДГ-ПЭТ оценивали полуколичественным методом по контрастному соотношению (КС), которое рассчитывали следующим образом. Участки интереса (УИ) располагались в узлах и противоположном легком. Наивысшее накопление в опухоли (Т) и в противоположном легком (N) фиксировали. Для каждого узла КС определяли как индекс накопления ФДГ и рассчитывали по формуле: (T–N)/(T+N). После внесения поправки на радиоактивный распад повторно анализировали УИ по значению стандартного накопления (CH), которое рассчитывали по формуле: К/Д/М, где К — концентрация активности в опухоли, Д — введенная доза, М — масса тела. Также определяли максимальное CH для выбранных УИ, которые сравнивали с результатами расчета КС.

Статистический анализ

Все полученные значения оценивали на статистическую достоверность по двустороннему критерию Стьюдента t. Различия с p<0,05 считали статистически достоверными. Все значения в тексте и таблицах приводятся в виде среднего значения со стандартными отклонениями.

Результаты

Патологическая стадия опухоли оценена как T1N0M0 у 36 больных, более высокие стадии обнаружены у 8 больных: T1N1M0 — у 3, T2N0M0 — у 3 и T4N0M0 — у 2. Лимфатическая или сосудистая инвазия в пределах опухоли и вовлечения плевры в опухолевый процесс обнаружены соответственно у 19, 10 и 8 больных. В табл. 1 приводятся значения КС в зависимости от патологической стадии опухоли, лимфатической или сосудистой инвазии и вовлечения плевры в опухолевый процесс. Все аденокарциномы с KC < 0,5 имели патологическую стадию т1N0M0, некоторые опухоли с $KC \ge 0,5$ имели более высокую патологическую стадию и чаще сопровождались лимфатической и сосудистой инвазией, а также вовлечением плевры в опухолевый процесс, чем опухоли с KC < 0,5.

Максимальные значения CH составили 0,5—3,1 (1,1+0,7) для 22 больных с аденокарциномами с KC < 0,5 и 1,9—8,5 (3,9+1,8) у 22 больных с аденокарциномами с KC \geq 0,5, причем различия между группами достигали уровня статистической достоверности (p<0,001). Две (9%) из 22 аденокарцином с KC < 0,5 имели CH \geq 2,5, но при этом патологическую стадию T1N0M0 без вовлечения внутриопухолевых сосудов или плевры в опухолевый процесс. Семь (32%) из 22 аденокарцином с KC \geq 0,5 имели CH < 2,5, из них у 2 патологическая стадия была выше, чем T1N0M0, 6 сопровождались лимфатической инвазией и 1 — сосудистой инвазией.

regions of interest (ROIs) were placed in the nodules and contralateral lung. Highest activities in the tumor ROI (T) and in the contralateral normal lung ROI (N) were measured. The CR was calculated using the formula (T-N)/(T+N) in each nodule as an index of FDG uptake. After correction for radioactive decay the ROIs were also analyzed by computing the standard uptake value (SUV) which was calculated by formula: C / D / W, where C was tumor activity concentration; D was the injected dose; W was the body weight. The maximum SUV within the selected ROIs was also measured and compared with the results of CR.

Statistical analysis

All data were analyzed for significance by using the two-tailed Student's t test. Values of p < 0.05 were accepted as significance. All values in the text and tables are given as mean +SD.

Results

The pathological tumor stage was T1N0M0 in 36 patients, and more advanced in 8, i. e. T1N1M0 in 3,T2N0M0 in 3, and T4N0M0 in 2. Lymphatic or vascular invasion within tumors and pleural involvement was seen in 19, 10, and 8 patients, respectively. Table 1 shows the various CR values with relation to the pathological tumor stage, lymphatic and vascular invasion, and pleural involvement. While all adenocarcinomas with CR<0.5 were pathologically T1N0M0, some adenocarcinomas with CR \geq 0.5 were more advanced than T1N0M0, with more frequent lymphatic and vascular invasion and pleural involvement than the former. Medical records were compared, therefore, between the 22 adenocarcinomas with CR \geq 0.5 and 22 ones with CR \geq 0.5.

Таблица 1 / Table 1

Инвазия опухоли и патологическая стадия заболевания при различных значениях КС

Tumor involvement and pathological TNM stage for each CR value

КС накопле-	Число опухолей	Число опухолей, имеющих следующие характеристики			
ния ФДГ		>T1N0M0	Ly	v	Р
0,3	16	0	5	1	1
0,4	19	0	5	1	1
0,5 ¹	22	0	5	1	1
0,6	29	2	9	2	2
0,7	37	4	14	7	6
0,8	39	4	15	8	6
0,9	43	8	19	10	8
1,0	44	8	19	10	8
CR of FDG uptake	No. of lesions	>T1N0M0	Ly	v	Р
		,	No. of les	ions with	

Ly — лимфатическая инвазия / lymph node invasion; P — распространение опухоли на плевру / pleural invasion; V — сосудистая инвазия / vascular invasion; >T1NOMO — патологическая стадия выше, чем

T1N0M0 / more advanced pathological stages than T1N0M0.

¹ Пороговое значение контрастного соотношения / cut-off value of contrast ratio.

Три из 8 больных с P(+) имели стадию p2, остальные 5 — p1 / Three of the 8 patients with P(+) were p2, while the other 5 were p1.

В табл. 2 представлены данные ПЭТ в зависимости от характеристик больных, размера опухоли и сывороточного уровня РЭА. Ни у одного (0%) больного с аденокарциномами с КС < 0,5 не выявлено повышения уровня РЭА в сыворотке, причем различие в частоте случаев повышения концентрации РЭА в сыворотке, которое определялось у 12 (55%) из 22 больных с аденокарциномами с КС \geq 0,5, было статистически достоверным (p<0,001). Различия между двумя группами больных по таким факторам, как средний возраст, соотношение полов и размер опухоли, не были статистически достоверными.

В табл. 3 показана корреляция данных ПЭТ и патологической стадии опухоли. Все (100%) аденокарциномы с КС < 0,5 имели стадию T1N0M0. Аденокарциномы T1N0M0 с КС \ge 0,5 наблюдались у 14 (64%) больных, T1N1M0 — у 3, T2N0M0 (p2 — выход опухоли на поверхность плевры) — у 3 и T4N0M0 (внутрилегочные метастазы) — у 2 больных. Аденокарциномы с КС < 0,5 чаще имели патологическую стадию T1N0M0, чем при с КС і 0,5 (p=0,002).

В табл. 4 показана корреляция данных ПЭТ с лимфатической и сосудистой инвазией внутри опухоли и вовлечением в опухолевый процесс плевры. Лимфатическая инвазия обнаружена у 5 из 22 больных с аденокарциномами с КС < 0,5, т. е. достоверно реже, чем при КС \geq 0,5 (14 из 22, 64%; p=0,006). Сосудистая инвазия обнаружена у 1 (5%) из 22 больных с аденокарциномами с КС < 0,5 по сравнению с 9 (41%) из 22 при КС \geq 0,5 (p=0,004). Распространение опухолевого процесса на плевру выявлено у 1 (5%) из 22 больных с аденокарциномами с КС < 0,5, что достоверно меньше, чем при КС \geq 0,5 (7 из 22, 32%; p=0,02).

В табл. 5 показана корреляция данных ПЭТ с гистологической степенью дифференциации. Среди аденокарцином с KC < 0,5 высокая и умеренная степени дифференцировки обнаружены соответственно в 19 и 3 опухолях. В группе аденокарцином с KC \geq 0,5 число высоко-, умеренно- и низкодифференцированных опухолей составляло соответственно 4, 14 и 4. Аденокарциномы с KC \geq 0,5 достоверно реже характеризовались высокой степенью дифференцировки клеток, чем опухоли с KC < 0,5 (p<0,001).

В табл. 6 представлены данные ПЭТ высокодифференцированных опухолей в зависимости от стадии первичной опухоли и степени опухолевой инвазии. Из 4 высокодифференцированных аденокарцином с КС $\geq 0,5$ каждая (25%) имела патологическую стадию T1N1M0 и T4N0M0, 4 (100%) характеризовались лимфатической и 2 (50%) — сосудистой инвазией и 2 (50%) захватывали плевру. Частота более высокой степени дифференцировки первичной опухоли, лимфатической и сосудистой инвазии и распространения опухоли на плевру была достоверно выше для высокодифференцированных аденокарцином с КС $\geq 0,5$, чем для опухолей с КС < 0,5 (p<0,01; p<0,001; p=0,02 и p<0,02 соответственно).

Обсуждение

Часто при выполнении ФДГ-ПЭТ для диагностики легочных опухолей в качестве порогового значения используют CH 2,5 [4], однако некоторые авторы применяют визуальное сравнение накопления ФДГ в узлах и средостении [17]. В проведенном нами исследовании для оценки накопления ФДГ вместо CH использовали показатель КС по следующим причинам: (1) у больных сахарным диабетом сывороточный клиренс ФДГ и накопление ФДГ в ткани опухоли снижены из-за гипергликемии, (2) у больных с низкой и высокой массой тела величина CH разная, т. к. это значение рассчитывается с учетом массы тела больных. Имеются сообщения о существенных различиях средних CH в злокачественных легочных узлах в пределах от

Таблица 2 / Table 2

Данные ПЭТ и характеристики больных, размер опухоли и сывороточный уровень РЭА

PET findings and patients' characteristics, tumor size and serum level of CEA

Характеристики	Контрастное сос накопления	р	
ООЛЬНЫХ	< 0,5	≥0,5	
Возраст, годы Age, years	63±11	64±13	NS
Мужчины/женщины Males/females	14 / 8	10 / 12	NS
Размер опухоли, см Tumor size, cm	1,9±0,6	2,2±0,4	NS
РЭА, нг/мл CEA, ng/ml < 5,0 > 5.0	22 0	10 12	< 0,001
Bcero / Total	22	22	
Patients'	< 0.5	≥0.5	n
characteristics	CR of FDG u	Ч	
NS — не достоверно / not significant.			

The maximum SUVs ranged from 0.5 to 3.1 (1.1+0.7) in the 22 adenocarcinomas with CR<0.5, and from 1.9 to 8.5 (3.9+1.8) in the 22 with CR \ge 0.5, the difference between the two groups being significant (p<0.001). Two of the 22 adenocarcinomas (9%) with CR<0.5 showed an SUV>2.5, however, both of which were pathologically T1N0M0 and had no involvements of intratumoral vessels or pleura. Seven of the 22 adenocarcinomas (32%) with CR \ge 0.5 showed an SUV<2.5, of which 2 had a more advanced tumor stage than T1N0M0, 6 had lymphatic invasion, and 1 had vascular invasion.

Table 2 shows the results of PET findings with patients' characteristics, tumor size, and serum level of CEA. None of the ade-

Таблица 3 / Table 3

Корреляция данных ПЭТ и патологической стадии опухоли¹

Correlation between PET findings and pathological tumor stage¹

Патологическая стадия по классификации TNM	КС накопле	Всего	
	< 0,5	≥0,5	
T1N0M0	22 ²	14 ²	36
T1N1M0	0	3	3
T2N0M0	0	3	3
T4N0M0	0	2	2
Итого / Overall	22	22	44
Pathological TNM	< 0.5	≥0.5	
stage	CR of FDC	Total	

¹ Стадия T2 установлена по степени вовлечения плевры в опухолевый процесс — p2; стадия T4 установлена по наличию внутрилегочных метастазов / T2 is classified from pleural involvement grade, p2; T4 is classified from intrapulmonary metastasis.

² Достоверное различие в частоте T1N0M0 между группами с KC < 0,5 и KC ≥ 0,5 (p=0,002) / Significant difference of the frequency of T1N0M0 between the CR<0.5 and CR≥0.5 groups (p=0.002).

Таблица 4 / Table 4

Корреляция данных ПЭТ и распространения опухоли на сосуды внутри опухоли и плевру Correlation between PET findings and tumor involvement into intratumoral vessels or pleura

Распространение опухоли	КС накопления ФДГ		p	
	< 0.5	≥0.5	P	
Лимфатическая инвазия / Lymphatic invasion				
есть / уез	5	14	0.006	
нет / по	17	8	- 0,006	
Сосудистая инвазия / Vascular invasion				
есть / yes	1	9	0,004	
нет / по	21	13		
Вовлечение плевры / Pleural invasion				
0q	21	15	0.02	
p1—2	1	7	0,02	
Bcero / Total	22	22		
	< 0.5	≥0.5		
Tumor involvement	CR of FDG uptake		р	

5,5 до 10,1 [5; 7; 12; 16]. По данным R. L. Wahl с соавт. [32], у больных раком молочной железы различие в значении КС между опухолью и противоположной нормальной железой служит надежным показателем злокачественного поражения. В связи с этим мы использовали в проведенном исследовании

Таблица 5 / Table 5

Корреляция данных ПЭТ и степени гистологической дифференцировки аденокарциномы Correlation between PET findings and grade of histological differentiation of adenocarcinomas

Степень дифференцировки	КС накопления ФДГ		Всего
	< 0.5	≥0.5	
Высокая Well differentiated	19 ¹	41	23
Умеренная Moderately differentiated	3	14	17
Низкая Poorly differentiated	0	4	4
Итого / Overall	22	22	44
	< 0.5	≥0.5	
Grade of differentiation	CR of FDG uptake		Total
¹ Достоверное различие в частоте высокодифференцированной аденокарциномы между группами с КС < 0,5 и КС \geq 0,5 (p<0,001) / Significant difference in frequency of well-differentiated adenocarcinomas between the KC < 0.5 and KC \geq 0.5 (p<0.001).			

nocarcinomas with CR<0.5 (0%) had elevated serum levels of CEA, significantly less frequent than the incidence of elevated CEA in the 12 of 22 adenocarcinomas with CR ≥ 0.5 (55%) (p<0.001). There was no significant difference between two groups in mean age, gender ratio, or tumor size.

Table 3 shows the correlation between PET findings and pathological tumor stage. All adenocarcinomas (100%) with CR<0.5 were T1N0M0. Adenocarcinomas with CR \ge 0.5 were T1N0M0 in 14 patients (64%), T1N1M0 in 3, T2N0M0 due to p2 (tumor exposure on the pleural surface) in 3, and T4N0M0 due to intrapulmonary metastases in 2. Adenocarcinomas with CR<0.5 were more likely to be pathological T1N0M0 stage than those with CR \ge 0.5 (p=0.002).

Table 4 shows the correlation between PET findings and lymphatic and vascular invasion within tumors and pleural involvement. Lymphatic invasion was seen in 5 of 22 adenocarcinomas with CR <0.5 (23%), significantly less frequent than 14 of the 22 with CR \ge 0.5 (64%) (p=0.006). Vascular invasion was seen in 1 of 22 adenocarcinomas with CR <0.5 (5%), significantly less frequent than 9 of 22 CR \ge 0.5 (41%)(p=0.004). Pleural involvement was seen in one of 22 adenocarcinomas with CR <0.5 (5%), significantly less frequent than 7 of 22 with CR \ge 0.5 (32%), (p=0.02).

Table 5 shows the correlation between PET findings and the histological degree of differentiation. In the adenocarcinomas with CR<0.5, well- and moderately differentiated adenocarcinomas were seen in 19 and 3 patients, respectively. In the adenocarcinomas with CR \geq 0.5 well-, moderately-, and poorly-differentiated adenocarcinomas were seen in 4, 14, and 4 patients, respectively. Adenocarcinomas with CR<0.5 were more commonly well-differentiated than those with CR \geq 0.5 (p<0.001).

Table 6 shows the PET findings in well-differentiated adenocarcinomas with relation to the tumor stages and tumor involvements. Of the 4 well-differentiated adenocarcinomas with CR \geq 0.5, each one (25%) had pathological T1N1M0 and T4N0M0, respectively, 4 (100%) had lymphatic invasion, 2 (50%) had vascular invasion, and 2 (50%) had pleural involvement. The well-differentiated adenocarcinomas with CR \geq 0.5 had advanced tumor stages, lymphatic and vascular invasion, and pleural involvement more frequently than those with CR<0.5 (p<0.01, p<0.001, p=0.02 and p<0.01, respectively).

Discussion

While a criterion for diagnosing pulmonary malignancy with FDG-PET has frequently used a SUV with a cut-off value of 2.5 [4], some authors used visual evaluation such as comparison of FDG-uptake between nodules and mediastinal uptake [17]. The present study evaluated FDG uptake with using CR instead of SUV, because of the following reasons: (1) a hyperglycemia in diabetic patients decreases both the blood clearance of FDG and the accumulation of FDG in tumor tissue; and (2) SUV could be different between fat and thin patients because it is measured using a body weight. Actually, the mean SUV of malignant pulmonary nodules have been reported to be various, ranging from 5.5 to 10.1 [5; 7; 12; 16]. In breast cancer R. L. Wahl et al. have demonstrated that a CR between tumor and contralateral normal breast is a reliable indicator for diagnosing malignancy [32]. We accordingly used the CR in the present study, and determined that the cut-off value to differentiate between aggressive and non-aggressive adenocarcinomas was 0.5, with which we could differentiate the degree of tumor aggressiveness more accurately than using SUV.

показатель КС и установили пороговое значение КС = 0,5 для дифференциации агрессивных и неагрессивных аденокарцином; этот показатель позволял более точно определить агрессивный характер опухоли, чем СН.

В результате исследования получены следующие важные данные. По сравнению с аденокарциномами, имеющими $KC \ge 0.5$, опухоли с KC < 0.5 не сопровождались повышением уровня РЭА в сыворотке, не давали метастазов в лимфоузлы, реже распространялись на сосуды внутри опухоли и плевру и чаще имели высокую степень дифференцировки. Имеются сообщения о том, что уровень РЭА при аденокарциноме легкого выше при N1 или N2, чем при N0 [29]. Известно, что результат определения накопления ФДГ в высокодифференцированных аденокарциномах легкого часто бывает отрицательным [9]. Также сообщается, что высокодифференцированные аденокарциномы чаще имеют статус N0, реже распространяются на внутренние сосуды или плевру по сравнению с умеренно- и низкодифференцированными новообразованиями [18; 21; 27; 28]. Наши результаты согласуются с этими, более ранними данными. Тем не менее в нашей группе присутствовали 4 больных с высокодифференцированными аденокарциномами, имеющими КС ≥ 0,5, которые характеризовались большей агрессивностью течения болезни, чем 19 высокодифференцированных аденокарцином с КС < 0,5. На основании полученных данных можно считать, что накопление ФДГ по данным ПЭТ при аденокарциномах с клинической стадией T1N0M0 может служить более точным показателем метастазов в лимфоузлах и опухолевой инвазии, чем степень гистологической дифференцировки.

Несмотря на целесообразность ограниченной резекции при раке легкого стадии T1N0M0, имеются сообщения о выявлении метастазов в лимфоузлы у 20% больных с аденокарциномами клинической стадии Т1N0М0 [3; 19; 28]. В 1995 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования Группы по изучению рака легкого по сравнительной оценке ограниченной резекции и лобэктомии при НМРЛ клинической стадии T1N0M0 [6]. Это исследование показало, что результаты лечения по показателям местного рецидивирования после ограниченной резекции были хуже, т. к. у некоторых больных на самом деле заболевание имело патологическую стадию N1 или N2. Другим важным фактором местного рецидивирования после ограниченной резекции является опухолевая инвазия внутренних сосудов и плевры даже при N0, которая приводит к проникновению опухолевых клеток в лимфатические сосуды за пределами первичной опухоли [11]. Наше исследование показало, что аденокарциномы клинической стадии T1N0M0 с КС < 0,5, как правило, не метастазируют в лимфатические узлы и редко распространяются на сосуды и плевру. При этом типе аденокарциномы легкого показана ограниченная резекция в объеме сегментэктомии или клиновидной резекции. Известно, что сегментэктомия с иссечением лимфатических узлов средостения, т. е. расширенная сегментэктомия, показана при НМРЛ менее 2 см [34], мы считаем, что в показания к расширенной сегментэктомии можно включить аденокарциному с КС < 0,5 размером менее 3 см.

Иссечение лимфоузлов средостения обеспечивает полный местный контроль при НМРЛ с последующим улучшением выживаемости и стадии заболевания по статусу лимфоузлов [19]. Однако в целях минимизации ущерба в результате удаления лимфоузлов средостения у больных с НМРЛ клинической стадии I рядом авторов предложено уменьшить объем лимфодиссекции в зависимости от положения лимфоузлов по отношению к первичной опухоли, т. е. при верхней

Таблица 6 / Table 6

Корреляция данных ПЭТ и стадии опухоли, опухолевой инвазии внутриопухолевых сосудов и плевры при высокодифференцированных аденокарциномах Correlation between PET findings and tumor stages, tumor involvement of intratumoral vessels and pleura in well-differentiated adenocarcinomas

Стадия опухоли и степень опухолевой	Высокодиф ванные аден с КС накоп	р		
инвазии	< 0.5	≥0.5		
T1N0M0	19	2	< 0.01	
> T1N0M0	0	2	< 0,01	
Лимфатическая инвазия	Лимфатическая инвазия / Lymphatic invasion			
есть / yes	3	4	< 0.001	
нет / по	16	0	< 0,001	
Сосудистая инвазия / Vascular invasion				
есть / yes	1	2	0,02	
нет / по	18	2		
Вовлечение плевры / Pleural invasion				
p0	19	2	0.01	
p1—2	0	2	0,01	
Всего / Total	19	4		
	< 0.5	≥0.5		
Tumor stage and tumor invasiveness	Well-differentiated adeno- carcinomas with CR of FDG uptake		р	

The important points of the present study are as follows. Compared to adenocarcinomas with $CR \ge 0.5$, those with CR < 0.5did not show an elevated serum level of CEA, did not have lymph node metastases, had less tumor involvement of vessels or pleura, and were more frequently well-differentiated adenocarcinomas. The serum level of CEA in lung adenocarcinomas has been reported to be higher in N1 or N2 than in N0 disease [29]. FDG uptake in lung adenocarcinomas is known to often be negative in well-differentiated adenocarcinomas [9]. It has been also reported that well-differentiated adenocarcinomas are more commonly N0 stage, and have less tumor involvement of vessels or pleura, than moderately- or poorly-differentiated lesions [18; 21; 27; 28]. Our results agree with these earlier studies. There were, however, 4 well-differentiated adenocarcinomas with CR≥0.5, which had more tumor aggressiveness than the 19 well-differentiated lesions with CR<0.5. We therefore consider that a FDG uptake on PET can predict lymph node metastases and tumor invasiveness more accurately than the grade of histological differentiation in clinical T1N0M0 adenocarcinomas.

Although limited resection could be a reasonable approach for T1N0M0 lung cancers, it has been reported that lymph node metastases are found in about 20% of clinical T1N0M0 adenocarcinomas [3; 19; 28]. In 1995 the Lung Cancer Study Group reported the results of a randomized control trial comparing limited resection and lobectomy for clinical T1N0M0 NSCLC [6]. This trial demonstrated the inferiority of limited resection in terms of local relapse and prognosis, because some patients actually had pathological N1 or N2 disease. This is also because tumor involvement of intratumoral vessels or the pleura can cause local recurrence after limited resection even for pathological N0 disease, due to spread of tumor cells into lymphatic vesи нижней лобэктомиях число удаляемых лимфоузлов соответственно нижнего и верхнего средостения [2; 20]. В целях снижения объема медиастинальной лимфодиссекции эффективна внутриоперационная биопсия сторожевых лимфоузлов [15, 25]. Наше иследование показало, что объем лимфодиссекции при аденокарциноме клинической стадии T1N0M0 с KC<0,5 можно снизить без проведения биопсии сторожевых лимфоузлов.

ФДГ-ПЭТ является надежным инструментом стадирования опухоли при раке легкого, однако мы показали также, что этот метод эффективен при диагностике метастазов в лимфатические узлы и опухолевой инвазии при аденокарциноме легкого клинической стадии T1N0M0. У больных с указанным типом аденокарциномы может быть показана ограниченная резекция легкого и/или уменьшение объема лимфодиссекции или медиастиноскопии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ahuja V., Coleman R. E., Herndon J. et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with non-small cell lung carcinoma // Cancer. – 1998. – Vol. 83. – P. 918–924.
- Asamura H., Nakayama H., Kondo H. et al. Lobe-specific extent of systemic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastases and prognosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 117. – P. 1102–1111.
- Asamura H., Nakayama H., Kondo H. et al. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol. 111. – P. 1125–1134.
- Coleman R. E. PET in lung cancer // J. Nucl. Med. 1999. Vol. 40. – P. 814–820.
- Dewan N. A., Gupta N. C., Redepenning L. S. et al. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules // Chest. – 1993. – Vol. 104. – P. 997–1002.
- Ginsberg R. J., Rubinstein L.V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group // Ann. Thorac. Surg. – 1995. – Vol. 60. – P. 615–622.
- Gupta N. C., Maloof J., Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET // J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 37. – P. 943–948.
- Henschke C. I., Yankelevitz D. F. CT screening for lung cancer // Radiol. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 38. – P. 487–495.
- Higashi K., Ueda Y., Seki H. F-18 FDG PET imaging is negative in bronchiolo-alveolar lung carcinoma // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 39. – P. 1016–1020.
- Higashi K., Ueda Y., Yagishita M. et al. FEG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer // J. Nucl. Med. – 2000. – Vol. 41. – P. 85–92.
- Ichinose Y., Yano T., Yokoyama H. et al. The correlation between tumor size and lymphatic vessel invasion in resected peripheral stage I nonsmall cell lung cancer. A potential risk of limited resection // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. – Vol. 108. – P. 684–686.
- Imdahl A., Jenkner S., Brink I. et al. Validation of FDG positron emission tomography for differentiation of unknown pulmonary lesions // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – Vol. 20. – P. 324–329.
- Kaneko M., Eguchi K., Ohmatsu H. et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography // Radiology. – 1996. – Vol. 201. – P. 798–802.
- Kodama K., Doi O., Higashiyama M. et al. Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 114. – P. 347–353.

sels outside the primary tumor [11]. The present study showed that clinical T1N0M0 adenocarcinomas with CR<0.5 usually did not metastasize to the lymph nodes and seldom invaded the intratumoral vessels or pleura. This type of lung adenocarcinoma can be cured by limited surgical resection such as segmentectomy or wedge resection. While it has been reported that the NSCLC less than 2 cm in size can be cured by segmentectomy with mediastinal lymph node dissection, i. e. extended segmentectomy [34], the indication of the extended segmentectomy could be expanded for adenocarcinoma with CR<0.5 less than 3 cm in size.

Mediastinal lymph node dissection is a useful procedure to secure a complete local control of non-small cell lung cancer (NSCLC), with a subsequent improvement in survival as well as nodal staging [19]. However, to minimize the damage caused by mediastinal node dissection in the patients with clinical stage I NSCLC, several authors reduced the dissection of some mediastinal lymph nodal stations with respect to the location of the primary tumor, i.e. that the inferior and superior mediastinal lymph node stations could be reduced in the upper lobectomy and lower lobectomy, respectively [15; 25]. To expand the possibility of reduction of mediastinal lymph node dissection, an intraoperative sentinel lymph node biopsy has been reported with success. The present study showed that lymph node dissection could be reduced for clinical T1N0M0 adenocarcinomas with CR<0.5, without using the sentinel lymph node biopsy.

While FDG-PET is well known to be useful for tumor staging in lung cancer, we believe that it can also predict lymph node metastases and tumor invasiveness in clinical T1N0M0 lung adenocarcinomas. Limited lung resection could be indicated and/or lymph node dissection or mediastinoscopy could be reduced in this type of adenocarcinoma.

- Liptay M. J., Masters G. A., Winchester D. J. et al. Intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 70. – P. 384–390.
- Lowe V. J., Fletcher J. W., Gobar L. et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 1075–1084.
- Marom E. M., Sarvis S., Herndon J. E. et al. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET // Radiology. – 2002. – Vol. 223. – P. 453–459.
- Matsuguma H., Yokoi K., Anraku M. et al. Proportion of groundglass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1N0M0 adenocarcinoma of the lung: a predictor of lymph node metastasis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 124. — P. 278—284.
- Naruke T., Goya T., Tsuchiya R. et al. The importance of surgery of non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 46. – P. 603–610.
- Naruke T., Tsuchiya R., Kondo H. et al. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol. 16. – P. S17–S24.
- Noguchi M., Morikawa A., Kawasaki M. et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis // Cancer. – 1995. – Vol. 75. – P. 2844–2852.
- Nomori H., Horio H. Colored collagen is a long-lasting point marker for small pulmonary nodules in thoracoscopic operations // Ann. Thorac. Surg. — 1996. — Vol. 61. — P. 1070—1073.
- Nomori H., Horio H., Fuyuno G. et al. Lung adenocarcinomas diagnosed by open or thoracoscopic vs. bronchoscopic biopsy // Chest. – 1998. – Vol. 114. – P. 40–44.

- Nomori H., Horio H., Naruke T. et al. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection of lung nodules marked with lipiodol // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. 170–173.
- Nomori H., Horio H., Naruke T. et al. Use of technetium-99m tin colloid for sentinel lymph node identification in non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 124. – P. 486–492.
- 26. *Sobin L. H., Wittekind C. (eds.).* UICC: TNM Classification of malignant tumours. 6th ed. New York: John Wiley & Sons, 2002. P. 99—103.
- Suzuki K., Asamura H., Kusumoto M. et al. Early peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. 1635–1639.
- Suzuki K., Nagai K., Yoshida J. et al. Predictors of lymph node and intrapulmonary metastasis in clinical stage IA non-small cell lung carcinoma // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 352–356.
- Takamochi K., Nagai K., Yoshida J. et al. Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma is predictable by combining serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 122. – P. 325–330.
- Vansteenkiste J. F., Stroobants S. G., Dupont P. J. et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-glucose-

positron emission tomography in non-small cell lung cancer: an analysis of 125 cases // J. Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 17. - P. 3201- 3206.

- Vesselle H., Schmidt R. A., Pugsley J. M. et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol. 6. – P. 3837–3844.
- Wahl R. L., Cody R. L., Hutchins G.D. et al. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose // Radiology. – 1991. – Vol. 179. – P. 765–770.
- Yankelevitz D. F., Gupta R., Zhao B. et al. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT-preliminary experience // Radiology. – 1999. – Vol. 212. – P. 561–566.
- Yoshikawa K., Tsubota N., Kodama K. et al. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 73. – P. 1055–1059.

Поступила 30.11.2004 / Received 30.11.2004