連載講座

放射線治療の最近の話題

放射線治療における PET/CT の意義 —早期肺癌に対する体幹部定位放射線治療を中心に—

武田篤也[†], 佐貫直子, 横須賀典子*, 小澤幸彦*

大船中央病院放射線治療センター

247-0056 神奈川県鎌倉市大船 6-2-24

*ゆうあいクリニック

223-0059 神奈川県横浜市港北区北新横浜 1-6-2

[†]takeda@1994.jukuin.keio.ac.jp

FDG-PET/CT は、体幹部定位放射線治療において以下の多くの役割を果たす。①病理的確診がつかない孤立性肺結節の診断情報提供。②ステージングにて、特に縦隔肺門リンパ節及び遠隔転移の有無の確認。③無気肺を有する際の治療計画時に腫瘍と無気肺領域を明瞭に区別。④再発診断。高齢者や合併症を持つ患者を対象とすることの多い体幹部定位放射線治療では、各種検査も非侵襲性が望まれる。そのため非侵襲的かつ多様な役割を果たす FDG-PET/CT は必須の検査となっている。

Key Words : FDG-PET/CT, lung cancer, ¹⁸F, stereotactic body radiotherapy, staging

1. はじめに

FDG-PET/CT (¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography) は、今や肺癌をはじめ多くの悪性腫瘍のステージングにおいて必須のモダリティになっている。FDG-PET/CT の持つ非侵襲性かつ高感度な生体機能計測の特性により、ステージングだけでなく、臨床の場においては biomarker としての役割等多くの期待が寄せられている。本講座では、早期肺癌に対して体幹部定位放射線治療 (SBRT) を中心として、診断、ステージング、治療計画、経過観察の流れの中で FDG-PET/CT が果たす役割を、文献を交えつつ整理して記す。

2. 孤立性肺結節の診断における FDG-PET/CT の意義

孤立性肺結節の病理的診断をするためには、

喀痰細胞診、気管支鏡、CT ガイド下生検などが行われるが、必ずしも確定診断に至るわけではなく、合併症が起こる可能性もある。そのため、孤立性肺結節において悪性が強く疑われるが病理学的に確診がつかない場合、診断と治療を兼ねてしばしば手術が行われるが、耐術能がない患者に対する対応方法は明らかでない。日常臨床では、確定診断がつけられないという理由で無治療とするわけにいかず、放射線治療医、呼吸器内科医、外科医及び放射線診断医と情報を共有しつつ、非侵襲的な方法で臨床的に診断をつける必要がある。実臨床において、病理未確診孤立性肺結節に対して SBRT を行う頻度は施設により異なるが、実際には 2～60%^{1)~4)}と無視できない割合である。このように、臨床的に肺癌と診断する状況で FDG-PET/CT は重要な役割を果たす。

表1 腫瘍形状および随伴陰影

表面平滑：良性を示唆するも 1/3 は悪性
分葉状：8割悪性、2割良性（過誤腫等）
Spiculation：9割悪性、1割良性（結核等）
辺縁不整：腺癌を疑う
索状：線維化、肺泡浸潤または虚脱
周辺 GGO：Adenocarcinoma in situ、 アスペルギローマ、カポジ肉腫
表面凹み：腺癌かつ予後不良を示唆
石灰化：中心性、同心円状、ポップコーン状、 びまん性分布は良性を示唆
脂肪：過誤腫、脂肪腫
Air bronchogram：肺癌＞良性腫瘍
空洞形成：肺癌では壁が厚い傾向

2・1 孤立性肺結節の診断

昨今、CTの普及により孤立性肺結節が発見される頻度が高くなっている。またCTによる肺癌スクリーニングの意義については議論があるが、アメリカでは推奨されつつある⁵⁾。孤立性肺結節が悪性腫瘍であるかを判断するに当たり以下の点に注意をする^{6), 7)}。

- ・腫瘍成長速度
- ・腫瘍サイズ
- ・腫瘍位置
- ・腫瘍形状及び随伴陰影（表1）

結節型孤立性肺結節の腫瘍倍加時間は20～400日であり、多くは100日以内である。20日以内では炎症性疾患を疑い、400日以上では良性腫瘍を考える。そのため、過去画像にさかのぼって観察する習慣をつけることが重要である。一方、ground-glass opacity (GGO) の場合は、悪性でも成長速度が緩徐であることが多いため軟部腫瘍と異なり長期の経過観察が必要であろう。

腫瘍サイズは悪性腫瘍である確率に大きく影響する。最大径3 cm以上ではほぼ悪性であるのに対し、2 cm未満では90%以上が良性である。

位置について、肺癌は上葉が多く、また右側が多い一方、良性腫瘍の分布は均一である。

腫瘍形状及び随伴陰影では鑑別のヒントとなる多くのポイントがある。石灰化の有無は良悪性の鑑別で最も重要な因子である。3 cm未満かつ、中心性、同心円状、ポップコーン状、びまん性分布といった良性を示唆する石灰化が認められればほぼ良性腫瘍と診断される。一方、肺癌の13%にCT上の石灰化を認める。結節内の脂肪は、小さい場合はpartial volume effectにより同定困難なことが多いが、脂肪が認められた場合、脂肪肉腫や腎細胞癌の既往がなければ良性の可能性が高い。また、過誤腫では50～60%に脂肪が認められる。空洞形成は良悪いずれにも認められ、肺癌では壁が不整かつ厚い傾向、良性疾患の壁は薄い傾向にあるが、両者に重複があるため注意を要する。

FDG-PET/CTでは、結節型孤立性肺結節の良悪性鑑別のしきい値として、 $SUV \geq 2.5$ が使われることが多い。このしきい値は、二つのmeta-analysisにて感度95%、特異度80%と示されている^{8), 9)}。

2・2 孤立性肺結節の診療アルゴリズム

American College of Chest Physiciansは、手術可能な孤立性肺結節を有する患者の診療アルゴリズムを、結節型とGGOに分類して提唱している¹⁰⁾（図1, 2）。

結節型では、平均腫瘍径8 mm以下では経過観察とし、Fleischner Society Guideline(表2)¹¹⁾に基づいて、肺癌高リスク患者と低リスク患者に分類して経過観察の間隔を提示している。8 mmを超える場合は、肺癌の可能性が5%未満の場合、若しくは5～60%でFDG-PET/CTにて陰性の場合は、少なくとも3, 6, 12, 24か月後のCTでの経過観察が推奨される。一方、肺癌の可能性が60%を超える場合、若しくは5～60%でFDG-PET/CTにて陽性の場合は、生検が推奨されている。

GGOでは、5 mm以下では経過観察は不要

図1 American College of Chest Physicians による手術可能な孤立性肺結節（結節型）を有する患者の診療アルゴリズム

図2 American College of Chest Physicians による手術可能な孤立性肺結節（GGO型）を有する患者の診療アルゴリズム

表2 Fleischner Society Guideline

平均腫瘍径	肺癌低リスク患者	肺癌高リスク患者
≤4 mm	経過観察不要	12ヶ月後CT
4-6 mm	12ヶ月後CT, 不変なら経過観察不要	6-12ヶ月後CT, 不変なら18-24ヶ月後CT
6-8 mm	6-12ヶ月後CT, 不変なら18-24ヶ月後CT	3-6ヶ月後CT, 不変なら9-12ヶ月後, 24ヶ月後CT

とされている。5 mm を超える pure GGO では 3 か月後 CT, 不変なら 12 か月後 CT が推奨され, 増大若しくは軟部陰影出現時には切除が強く推奨される。一部に軟部陰影を伴う GGO では 3 か月後 CT を施行し, 不変かつ軟部陰影が 8 mm を超える場合には FDG-PET/CT が推奨される。また切除, 生検, 継続的な CT での経過観察も考慮される。一方, 増大若しくは形態的变化を認めた際には切除が強く推奨される。

2・3 孤立性肺結節の肺癌可能性予測

孤立性肺結節の肺癌可能性予測を試みた論文は複数報告されている^{12),13)}。いずれも臨床情報と画像所見から予測するものである。ここでは, 表3の因子を投入するだけで自動計算してくれる簡便な web site を紹介する。

1) Probability of Malignancy in spn : Bayesian Analysis

<http://www.chestx-ray.com/index.php/calculators/spn-calculator>

2) Solitary Pulmonary Nodule Malignancy Risk (Mayo Clinic model)

<http://reference.medscape.com/calculator/solitary-pulmonary-nodule-risk>

2・4 孤立性肺結節に対する SBRT

病理未確定にて SBRT を施行する頻度はアメリカでは比較的少なく, M. D. Anderson cancer center では 2%¹⁾, National Cancer Database では 4.5%⁴⁾ と報告されている。一方, オランダの VU university では 65% と高く²⁾, ヨーロッパでは FDG-PET/CT を含めた形態学的

表3 肺癌可能性予測の計算に必要な投入因子

1) <http://www.chestx-ray.com>

年齢
喫煙歴
血痰
がんの既往歴
腫瘍径
腫瘍位置
表面の形状
成長速度
空洞形成
石灰化
造影 CT 濃度差
FDG-PET/CT

2) <http://reference.medscape.com>

年齢
喫煙歴
がんの既往歴
腫瘍径
Spiculation
腫瘍位置

診断にて SBRT を施行することが比較的許容されているのであろう。自験例では約 40%, 京都大学では 17%³⁾ と, 日本国内では施設によって様々である。

アメリカの National Cancer Database の解析では, 病理未確定での SBRT は近年増加し

表 4 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2012 年度版 病期診断

- a. 肺癌の治療方針の決定のために病期診断は必須で行うよう勧められる。(A)
- b. 病期診断のために、胸部造影CTを行うよう勧められる。(A)
- c. 原発巣が2cm以下のGGNでconsolidationの比率が25%以下の症例をのぞき、病期診断のために、FDG-PET/CT、頭部造影MRIもしくはCTを行うよう勧められる。(A)
- d. FDG-PET/CTが施行しえない場合は、上腹部まで(肝、副腎を完全に含む)の造影CTと骨シンチグラフィを施行するよう勧められる。(B)
- e. 縦隔・肺門リンパ節転移の有無により治療法を選択する際、胸部造影CTでリンパ節腫大があるかFDG-PET/CTでFDG集積を認める所見を有する場合は、EBUS-TBNA/EUS-FNA等により、病理学的な診断を得ることが勧められる。(B)
- f. FDG-PET/CTで、単発の遠隔転移が疑われた場合は、他の画像診断や病理学的診断で転移であることを確認することが勧められる。(B)

推奨グレード

- (A) 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- (B) 科学的根拠があり、行うよう勧められる

ているという。また、腫瘍サイズが小さい場合や、手術非適応患者、沿岸部のアカデミックな施設において、より病理未確診でのSBRTの頻度が多いようである⁴⁾。Louieら¹⁴⁾は、孤立性肺結節の肺癌予測率の解析から、病理未確診でSBRTを施行する妥当性を検証した。その結果、生検にて確診が得られる可能性や生検で生じる障害、また良性病変にSBRTをした際の不利益等を考慮し、肺癌予測率が85%以上では確診なしにてSBRTを施行することが妥当と報告している。

3. 肺癌ステージングにおける FDG-PET/CT の意義

3.1 肺癌診療ガイドラインによる病期診断
日本肺癌学会による肺癌診療ガイドライン 2012 年度版¹⁵⁾の「病期診断」の項では表4の記載がある。

このように FDG-PET/CT は肺癌のステージングにおいて、必須の検査となっている。他の悪性腫瘍においても、悪性リンパ腫、頭頸部腫

瘍、食道癌等多くの癌腫においてステージングとして FDG-PET/CT を施行している。

3.2 早期肺癌 SBRT におけるステージングの注意点

病理的確診があるにせよ、臨床診断にせよ、肺癌と診断されれば適切な治療を行うためにステージングが必要である。SBRT の場合は N0M0 であることの確認が必要である。SBRT では、手術のように治療自体による臨床情報は得られないため、治療前情報がより重要である。我々は原則として以下の治療前検査(表5)を

表 5 治療前ステージング検査

造影 CT(胸部～腹部)
原発巣は thin slice section
(同時に間質性肺炎のスクリーニングとして)
全肺野 1 cm おきの thin slice section
頭部造影 MRI
FDG-PET/CT

施行している。縦隔リンパ節に対する情報が無いという点は、明らかに手術に劣る。手術可能患者の場合、欧米では縦隔鏡による侵襲的ステージングを術前に施行することが推奨されている¹⁶⁾が、SBRTが適応となるような患者では多くの場合望むべくもない。そのため、CT, FDG-PET/CTにて縦隔リンパ節転移が疑われる症例では、可能であれば、Endobronchial ultrasound (EBUS)-guided biopsyを積極的に施行することが望まれる。

3・3 原発巣のステージング

T1の診断には単純CTのみで十分であるが、臓側胸膜浸潤によるT2を疑う場合、胸膜浸潤(T3)や、大血管、縦隔浸潤(T4)の評価は造影CTでも難しい。一方で、無気肺若しくは閉塞性肺炎を疑う場合には、T-stageの診断に造影CTが有用であり、GTVをdelineationする際にも重要である。SBRTでは手術と異なり、治療による臨床情報が得られない。治療成績を評価する際、T因子を画像検査にて評価困難であることは、stage migrationの観点から悩ましい問題である。診断における注意点^{17), 18)}として、以下の点が挙げられる。

胸膜浸潤 (P 因子)

- ・腫瘍が胸膜に接している場合はcPL0-2の診断は困難

胸壁浸潤

- ・腫瘍と胸膜との接触角が鈍角
- ・腫瘍と胸膜面が3 cm以上接する
- ・腫瘍に接する胸膜の肥厚像
- ・胸膜外脂肪層の断裂
- ・腫瘍の胸壁への連続

T4 診断

- ・気管、食道への圧迫所見はT4
- ・血管内腔の変形、狭窄、閉塞、半周以上の脂肪層消失はT4
- ・血管内腔の脂肪層又は壁信号の消失にてT4 正診率70%
- ・明らかな心臓浸潤を除き、心膜、心外膜浸潤

の鑑別は画像診断では困難

3・4 所属リンパ節のステージング

局所進行肺癌における所属リンパ節のステージングにFDG-PET/CTは有用とされている¹⁹⁾。しかし早期非小細胞肺癌患者を対象としたFDG-PET/CTの有用性については相反する報告が出ている。Liら²⁰⁾は、臨床I期NSCLCにて手術を施行した200人を調査し、27例に所属リンパ節転移陽性を認めた。手術前に行われたFDG-PET/CTの感度、特異度、正診率はそれぞれ44%, 83%, 78%であったことから、FDG-PET/CTが有用と結論づけている。一方、Leeら²¹⁾は、T1症例160例に手術を施行し、9例に所属リンパ節転移陽性を認めた。術前FDG-PET/CTの感度、特異度、正診率はそれぞれ11%, 86%, 82%であったことから、感度が低く有用でないと報告している。いずれにせよ、早期肺癌で仮に転移が存在したとしてもFDG-PET/CTで描出するにはサイズが小さい可能性が高く、早期肺癌でのFDG-PET/CTによる縦隔リンパ節転移の同定は容易ではない。そのため感度が低い可能性があることを認識すべきである。また、日本のように結核の罹患が多い国々では感度が落ちるという報告もある²²⁾。このため、縦隔リンパ節転移を示唆するSUV下限しきい値が慢性炎症性変化のSUV上限しきい値を下回る可能性がある。FDG-PET/CTにはこのような限界があることを認識する必要がある。

実際、CT, FDG-PET/CTの所見をみてリンパ節転移の判断にしばしば迷うことがある。しかしSBRTの対象患者の多くは、手術に加えて化学療法も適応外である患者が多い。また、化学放射線療法の局所効果はそれほど高くない。それらを考慮し、縦隔リンパ節転移判断に迷う症例では、転移はないものと臨床的に判断してSBRTをすることがある。その結果、判断が正しく長期無病を維持した症例(図3)もある一方、経過観察中にリンパ節転移のみ増大するこ

図3 FDG-PET/CTにてリンパ節転移を疑われるも、N0と判断しSBRTを施行し、無病生存している1例（67歳、男性、肺結核の既往あり、既喫煙者）

他院にて肺腺癌の確定診断後、FDG-PET/CTが施行された。原発巣の左上葉腫瘤以外に、大動脈下、対側肺門リンパ節にFDGの集積を認めた。これを陽性にとるとN3となるため、T1N0M0若しくはT1N3M0とステージングされた。手術が勧められるも本人が拒否し、SBRT目的で当院を受診した。化学療法及び手術についても説明したが拒否、できるだけ侵襲性の低い治療を希望したため、N0の判断の下SBRT 50 Gy/5回（80% isodose）を施行した。8年経過し、無病生存中である。

A) 治療前CT（原発巣）：左上葉末梢にspiculationを伴う22 mm大の肺癌原発巣を認めた。B) 治療前FDG-PET/CT：大動脈下リンパ節領域にFDGの集積を認めた。C) 治療前造影CT（リンパ節領域）：CT上は大動脈下リンパ節領域に明らかなリンパ節腫脹を認めなかった。

図4 治療前造影CTにてリンパ節転移を疑われるも、N0と判断しSBRTを施行し、リンパ節再発が後に明らかになった1例（84歳、男性、既喫煙者）

他院にて肺腺癌の確定診断、CTにて気管前リンパ節が指摘されるも短径7 mm、形状よりN0と判断された。FDG-PET/CTでも縦隔リンパ節に集積を認めなかった。そのためT1N0M0の判断の下SBRT 50 Gy/5回（80% isodose）を施行した。治療32か月後緩徐に増大する気管前リンパ節を再発と疑い、FDG-PET/CT施行。SUVmax：4.8と高値を認めた。またEBUS-TBNA（11/11）にて肺腺癌の確定診断をし、同時にEGFRが陽性で、分子標的薬が効果的であることが確認された。現在気管前リンパ節再発は小さく（短径15 mm）、無症状であること、高齢であることより無治療にて経過観察されている。

A) 治療前単純CT：気管前リンパ節が同定されるが、扁平な形状で短径7 mmのため反応性リンパ節腫脹と診断した。B) 治療32か月後単純CT：経過観察中気管前リンパ節は緩徐に増大し、32か月後には短径15 mmとなった。C) 治療32か月後FDG-PET/CT：気管前リンパ節に一致してSUVmax：4.8と集積亢進を認めた。

ともある (図 4)。

臨床 I 期 NSCLC に対して手術をした場合、病理学的にリンパ節転移が認められ、しばしば upstaging が起こる。デンマークの調査研究²³⁾では、1 513 例の I 期 NSCLC を解析し、リンパ節転移による upstaging が 281 例 (18.6%) に認められたと報告している。さらに手術手技別に解析すると、開胸術では N1 が 13.1%, N2 が 11.5% なのに対し、VATS ではそれぞれ 8.1%, 3.8% と有意に低い結果となっており、手術手技によっても差があることが示されているが、全生存率には有意差を認めていない。しかし、SBRT ではリンパ節に対するステージングも治療も行わないため、治療による upstaging が皆無である。そのため手術より相対的に全生存率が低下する可能性 (stage migration) があることを認識する必要がある。

EBUS-TBNA についての報告では、Yasufuku ら²⁴⁾が、造影 CT と FDG-PET/CT にて臨床的に N0 と診断した 94 例 (手術にて 15 例にリンパ節転移陽性) において、術前 EBUS-TBNA の感度、特異度、正診率はそれぞれ 47%, 100%, 91% であったと報告している。また Herth ら²⁵⁾は、CT, FDG-PET/CT にて臨床病期 I 期と診断された 100 例で (手術にて 9 例で所属リンパ節転移陽性)、感度 89% と良好な成績を報告している。さらに epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status の同定も 90% で可能と報告されている²⁶⁾。これは直接 SBRT の治療には影響しない情報であるが、再発後の治療法選択を考えると重要な情報である。以上より、EBUS-TBNA が可能であれば、必要により施行することが望ましい。

4. 早期肺癌 SBRT における FDG-PET/CT の Biomarker としての意義

4.1 SBRT の予後因子解析 (FDG-PET/CT を含まない)

I 期 NSCLC に対して SBRT を施行した患者の予後因子解析の報告を表 6, 7 に示す。いず

れも後方視的研究であり、症例数、経過観察期間及び方法、総線量、線量処方方法、定位法、対象患者の偏り、解析因子の相違等多くの偏りがある。FDG-PET/CT による解析因子を含まない解析結果では、局所制御率、無病生存率、全生存率において多くの報告にて腫瘍径若しくは T 因子が予後因子としてあげられている。これは本来の TNM 分類が予後予測に基づいて形成されていることを鑑みると当然の結果である。

4.2 FDG-PET/CT の結果を中心とした SBRT の予後因子解析

FDG-PET/CT は 原 発 巣 の SUVmax は NSCLC 手術症例における独立した予後因子と報告されている³⁸⁾⁻⁴⁰⁾。表 7 に FDG-PET/CT による SUVmax の有用性を検証する目的で行われた多変量解析の解析結果を示す。一部に有用性が否定されている報告もあるが、自験例では全生存率、無病生存率のみならず局所再発、縦隔リンパ節再発、遠隔転移に対する有意な予後因子であることが示されている。ROC カーブ (receiver-operating characteristic curves) を用いて最適しきい値となる SUVmax 値で 2 群に分けた場合、最適しきい値は 2.5 ~ 3.6 になり、局所制御率、縦隔無再発率、遠隔転移剥再発率、無病生存率、全生存率それぞれの生存曲線は図 5 のようになった。いずれの成績も SUVmax により大きな差が出ていることが示された⁴¹⁾。

5. 放射線治療計画時の FDG-PET/CT の意義

腫瘍輪郭 (GTV) を囲み、手順に従って PTV を作成していく作業は、放射線治療医にとって日常の基本作業である。I 期 NSCLC に対する SBRT の治療計画において、GTV はさほど大きくなく、肺野に境界明瞭な結節影として描出されることが多いため、描画はさほど難しくないことが多い。しかし GTV から PTV を設定

表 6 I 期 NSCLC に対する SBRT の多変量解析による予後因子解析 (PET を含まず)

著者	症例数	線量/分割	投入因子	結果	有意因子
多変量解析					
Kopek ³⁴⁾	88	45-67.5Gy/3 回 @isocener	性別、組織型、PS、 総線量、T 因子、 年齢調整併存疾患指数	OS (3y-OS: 59%)	T 因子 年齢調整併存疾患指数
Matsuo ³⁵⁾	101	48Gy/4 回 @isocener	年齢、腫瘍径、性別、 PS、手術能、 組織型、治療期間	LC (3y-LC: 87%)	腫瘍径
				DFS (3y-DFS: 59%)	腫瘍径 年齢
				OS (3y-OS: 59%)	腫瘍径 性別
Shirata ³⁶⁾	81	48Gy/4 回 60Gy/8 回 60Gy/15 回 @isocenter	年齢、性別、T 因子、 組織型、PTV、BED10、 PTV 内最低線量	LC (3y-LC: 89%)	T 因子 BED10 PTV 内最低線量
Ricardi ³⁷⁾	196	48-60Gy/3-8 回 @PTV periphery =80% isodose	年齢、性別、組織型、 stage、GTV	LC (3y-LC: 90%)	-
				DFS (3y-DFS: 66%)	stage
				CSS (3y-CSS: 82%)	stage
				OS (3y-OS: 68%)	stage
Atallah ³⁸⁾	160	48-60Gy/3-10 回 @PTV periphery =60-90% isodose	性別、T 因子、組織型、 PS、治療直前 GTV、 腫瘍成長速度	DFS (3y-DFS: 66%)	性別 PS 治療直前 GTV 腫瘍成長速度
				OS (3y-OS: 68%)	PS 治療直前 GTV 腫瘍成長速度

表7 I期 NSCLC に対する SBRT の予後因子解析 (PET 因子を含む)

著者	症例数	線量/分割	投入因子	結果	有意因子
単変量解析					
Clarke ⁴²⁾	82	48-60Gy/3-10 回 @PTV periphery =60-90% isodose	LC	LC (2y-LC: 90%)	SUVmax: sig.
			縦隔 LN	無縦隔再発 (crude: 92%)	SUVmax: n.s.
			遠隔転移	無遠隔転移 (crude: 83%)	SUVmax: sig.
Hamamoto ⁴³⁾	51	48Gy/4 回 @isocenter	LC	LC (2y-LC: 90%)	SUVmax: sig.
Abelson ⁴⁴⁾	54	25-60Gy/1-5 回 @PTV periphery =95% isodose	OS	OS (2y-OS: 73%)	SUVmax: sig.
多変量解析					
Takeda ⁴⁵⁾	95	40-50Gy/5 回 @PTV periphery =80% isodose	年齢、性別、組織型、 T 因子、腫瘍径、手術能、腫瘍位置、線量、SUVmax	LC (3y-LC: 80%)	SUVmax
Takeda ⁴¹⁾	152	40-50Gy/5 回 @PTV periphery =80% isodose	年齢、BMI、手術能、 T 因子、組織型、腫瘍性状、SUVmax	DFS (3y-DFS: 72%)	SUVmax、 T 因子
				OS (3y-OS: 60%)	SUVmax、 BMI、 T 因子
Burdick ⁴⁶⁾	72	60Gy/3 回 50Gy/5-10 回 @PTV periphery =60-90% isodose	縦隔再発(単)	無縦隔再発 (crude: 89%)	SUVmax: n.s.
			遠隔転移(単)	無遠隔転移 (crude: 89%)	SUVmax: n.s.
			OS(単)	OS (2y-OS: 61%)	SUVmax: n.s.
			T 因子、喫煙量	OS (2y-OS: 61%)	T 因子、喫煙量

表7 つづき

Chang ⁴⁷⁾	130	50Gy/4 回 @PTV periphery =75-90% isodose	PS、組織型、手術能、 SUVmax	OS (2y-OS: 61%)	SUVmax
Satoh ⁴⁸⁾	88	48Gy/4 回 60-70Gy/10 回 @isocenter	年齢、性別、腫瘍サ イズ、腫瘍位置、 BED10、SUVmax	DFS (3y-DFS: 50%)	SUVmax
Horne ⁴⁹⁾	95	60Gy/3 回 @PTV periphery =60-90% isodose	年齢、性別、PS、T 因子、組織型、喫煙 量、SUVmax	LC (2y-LC: 90%)	SUVmax: trend
				無縦隔再発 (2y-LC: 90%)	SUVmax: n.s.
				無遠隔転移 (2y-LC: 90%)	SUVmax: trend
				DFS (2y-LC: 90%)	SUVmax
				OS (2y-OS: 61%)	PS T 因子

する方法を決めるにあたっては、患者の状態や、腫瘍の体内変動、治療時に対応した治療計画 CT の撮影方法、日々の治療における機器のシステムティックエラーとランダムエラー等多くの要素を考慮しなければならない。

5・1 SBRT における GTV (ITV) の描画

FDG-PET/CT の画像は局所進行肺癌の治療において、腫瘍を描画する際の偏りを減らすと報告されている^{50), 51)}が、I 期 NSCLC に対する SBRT ではさほど有用ではない⁵²⁾と報告されている。これは high resolution CT の肺野条件において、腫瘍が比較的明瞭に描出されている点と、FDG-PET/CT の空間分解能の乏しさが影響していると考えられる。しかし、病巣が無気肺内に埋没しているときには FDG-PET/CT が有用なときもある (図 6)。

5・2 その他の悪性腫瘍における GTV (ITV) の描画

I 期 NSCLC のように、病巣が小さかったり、辺縁に微細な陰影が存在する場合には FDG-PET/CT は治療計画の役に立つ頻度は少ないが、より病巣が大きく、リンパ節転移を照射野に含むような放射線治療計画では有用である。実際に CT や MRI と FDG-PET/CT の所見がしばしば異なることが報告されており、25～50% の症例において、FDG-PET/CT を利用することにより照射野が変化するとされている^{53) - 55)}。

現在 FDG-PET/CT を用いた治療計画が臨床的に用いられている癌腫としては頭頸部癌、肺癌、婦人科系癌、食道癌があげられる。さらに大腸、直腸癌、乳癌、リンパ腫、悪性黒色腫でもその有用性が試されている⁵⁶⁾。

図5 局所制御率，縦隔無再発率，遠隔転移再発率，無病生存率，全生存率それぞれの生存曲線

(J Thorac Oncol 2014; 9: 65-73 Takeda et al. より転載)

図6 無気肺を伴う中枢腫瘍に対しPET/CT画像を参照にITVを描画した1例(82歳, 男性, 扁平上皮癌)
造影剤アレルギーを有する患者であり, 中枢に存在する直径33 mm大と考えられる原発巣の末梢には, 原発巣による気管支閉塞によると考えられる無気肺を伴っていた。
A) 治療計画用の単純CT, 赤線はITV, 黄色線はPTVを示す。
B) FDG-PET/CT画像と計画装置上にて画像融合し, 原発巣と末梢無気肺の領域が明瞭に区別して描出された。

6. 再発診断におけるFDG-PET/CTの意義

6・1 I期NSCLCへのSBRT後の再発パターン

手術例では, I～II期NSCLCの治療後再発の大多数は遠隔転移である⁵⁷⁾が, SBRTについても同様のようである^{58), 59)}。オランダVU universityによるSBRT後の再発パターンについての報告²⁾でも, SBRTを行った676例のうち124例(18%)が再発し, このうち, 大多数(82例, 66%)が遠隔転移をきたした(56例(45%)が遠隔転移単独)。残りの42例(34%)に原発巣及び領域リンパ節再発を認めたが, その8割はその後の遠隔転移を認めていなかった。つまり, 最大で全体の約1/4は根治的救済治療の対象となる可能性がある。しかし, SBRTの対象となる患者の多くは手術不能例や高齢者であり, 救済治療が限られていることが多い。また, second primary肺癌は, SBRT後18か月(中央値)で全体の42例(6%)に認められた。

図7にSBRT後の再発頻度の経時的推移を

示す²⁾。これによると, 再発とsecond primary肺癌を合わせた頻度はSBRT後3年までの期間は6か月ごとに6%であり, さらにその後2年間は1%に減少していた。自験例でもほぼ同様の経過であった。I期NSCLCのSBRT後3年間は比較的再発の頻度が高いことを想定しておく必要がある。

6・2 SBRT後の腫瘍部の所見(局所再発とmass-like fibrosisとの鑑別)

SBRT後の局所再発の診断は難しい。腫瘍部はRPの陰影に埋もれてしまい, RECIST (response evaluation criteria in solid tumours)⁶⁰⁾による判定が使えない。

Tairaら⁶¹⁾は, SBRT後30か月以上経過したのちに陰影増大した2例に対し, 局所再発疑いで行った救済手術について報告している。その結果, 2例とも腫瘍残存はなく, 2年以上経過した慢性期でも腫瘍部の陰影増大のみでは再発を判断できないとしている。このように, 不必要な手術や, 生検を行ってしまう可能性がある

図7 SBRT後の観察期間中の6か月ごとの再発とsecond primary肺癌の数の推移
Lancet Oncol 2012;13(8):802-809 Senthil et al.より転載

ため、治療後の典型的所見について把握しておくことが重要である。逆に、救済治療の適応となりそうな場合は、積極的な生検を試みるべき症例もある。図8に、再発を疑い生検したが再発ではなかった症例を提示する。

SBRT後に、腫瘍部がmass-like fibrosisを示すことについての報告は数多く出されている。自験例では、SBRTを施行した50例のうち20例(40%)にmass-like fibrosisを認め、このうち3例が局所再発であった⁶²⁾。Mass-like fibrosisの所見を認めるまでの中央値は21(6～61)か月であった。全例で生検をしたわけではないが、もともとSBRTを行う症例は生検や救済治療が困難な場合が多いため、実際のところは「再発を念頭にしつつ、他に何もできずに経過をみていたら陰影増大が止まり、結果的に再発ではなさそうだった」という現象をみてい

た。また、京都大学のMatsuoらの報告でも、SBRTを行った37例のうち27例(73%)に、腫瘍性の陰影増大を認めた⁶³⁾。このうち24例(89%)は放射線性肺障害で3例(11%)は局所再発であったが、両者の初期の画像所見には違いは認められなかった。Mass-like fibrosisは1年以上経過するとそれ以上サイズの増大を示さず、1年以上経過後の増大は再発の可能性が高いとしている。

この現象は他にも報告が複数あり、2013年には26の文献を調査したシステマティックレビューも出されている⁶⁴⁾。腫瘍部の線維化所見は、時期としてはおよそ照射後3～6か月で出現し始め、12か月以上経過したのちも認められる。それらをまとめたSBRT後の病変部のパターンを表8に記す。

表8の一部と重複する項目があるが、図9に、

図 8 再発を疑い生検したが再発ではなかった症例

72 歳男性。右上葉，胸壁浸潤を伴う NSCLC T3N0M0 (A 左) に対する SBRT 50 Gy/25 fr (60% isodose) 施行。治療前 PET での腫瘍部の SUVmax 4.1 と高値であった (A 右)。照射後 7 か月及び後の時点で腫瘍は縮小 (B) したが，13 か月後に増大を認め，PET にて淡い集積があるものの SUVmax は 2.0 であった (C)。16 か月後の時点で CT 上陰影の再増大を認めたため (D)，局所再発を否定できず CT ガイド下生検を行ったが悪性所見は認められなかった。

表 8 SBRT 後の病変周囲の変化

急性期 (6 か月未満)	びまん性浸潤影 diffuse consolidation (約 2 割) 斑状浸潤影 patchy consolidation (約 2 割) びまん性 GGO diffuse GGO (約 1 割) 斑状 GGO patchy GGO (約 1 割) 不変 no change (約 4 割)
慢性期 (6 か月以降)	通常所見の亜型 (浸潤影、容積減少、通常の放射線肺線維症より狭い範囲 の無気肺) modified conventional (約 4 割) 瘢痕状線維化 (線状陰影) scar-like fibrosis (約 2 割) 腫瘤状線維化 mass-like fibrosis (約 2 割) 不変 no change (約 2 割)

図 9 放射線誘発性画像変化のパターン (A) scar
(B) fibrous change
(C) consolidation with air bronchogram
(D) consolidation
(E) nodular opacity

図 10 Air-bronchogram を伴う陰影増大

90 歳女性。右中葉肺癌 (A) に対する SBRT 50 Gy/5 fr (60% isodose line) 施行。照射後 5 か月でいったん腫瘍は縮小 (B), 8 か月後に陰影は増大しているが、内部に air-bronchogram を伴っていたため (C), 再発とは判断せずに経過観察。照射後 11 か月後も同様の所見であり局所制御と判断している (D)。

自験例において 5 つのパターンに分類した放射線誘発性肺障害の画像変化を提示する。腫瘍部の陰影の内部に air-bronchogram がある場合は、再発でない可能性が高い⁶⁵⁾ (図 10)。

6・3 局所再発の診断における PET の有用性

SBRT 後の病変部とその周囲は、再発の有無にかかわらず照射により代謝活性が上がるこ

が知られている⁶⁴⁾。その時期は、照射後早期から 12 か月後以降も残存すると報告されている。京都大学の Matsuo ら⁶⁶⁾は、肺癌への SBRT 後、局所再発をきたしていない 23 例における 32 回の FDG-PET/CT を評価した。そして、FDG 集積のグレードを 3 段階 (グレード 0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度～高度) に分類した結果、グレード 2 の中等度～高度の集積は SBRT 後 ①6 か月未満, ②6～12 か月, ③12～24 か月,

図 11 バーコードプロファイル

白棒が無再発，黒棒が再発を示している。しきい値 3.2 以上で無再発であった症例は 3 例と極めて少ないことがわかる。

(Lung Cancer 79 (2013) 248-253 から転載)

図 12 肺 SBRT 後の典型的な慢性期の肺陰影別及び再発病巣の SUVmax 分布

(Lung Cancer 79 (2013) 248-253 から転載)

④24 か月以上でそれぞれ①70%, ②33%, ③30%, ④0% と, 時間経過とともに徐々に減少していた。SUVmax の平均値は①4.9, ②2.6, ③3.0, ④2.3 で, 6 か月未満が有意に高かった。

通常孤立性肺結節の SUVmax 2.5 が基準値としてしばしば用いられる。しかし, SBRT 後早期では再発をしていなくても 2.5 前後の FDG 集積が認められるため, 治療後早期の中等度の集積は残存腫瘍を示唆するとは限らない。

FDG-PET/CT で偽陽性となった症例の切除後病理学的精査では, 炎症及び線維化の所見であった。SUVmax 7 でも偽陽性があったという報告もあるが, 複数の報告から, およそ SUVmax 5 程度が局所再発を疑うしきい値のようである⁶⁷⁾。FDG-PET/CT を用いた自験例では, 164 病巣中 17 病巣に再発を認め, SUVmax 早期相及び後期相にてしきい値をそれぞれ 3.2 及び 4.2 とすることにより感度 100%, 特異度 96% と良好な成績であった⁶⁸⁾ (図 11, 12)。

しかし, FDG-PET/CT 検査の結果は, 施設, 画像装置, 撮像条件や患者自身の生理学的状況に大きな影響を受けるため, その撮像方法には標準化が必要であり, SUVmax の数値だけで判断することは問題がある。FDG-PET/CT での局所再発の診断には, SUVmax の数値だけでなく, 集積の形状も再発診断の参考になるようである。四国がんセンターの Nakajima らの報告によると, SBRT 後に FDG-PET/CT を行った 59 例のうち, 16 例に局所再発を認めた。これらの症例の FDG 集積のグレードを 3 段階 (グレード 0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度 ~ 高度), 及び集積の形状を 2 段階に分類したところ (腫瘍状, 非腫瘍状), 局所再発症例はグレード 2, かつ腫瘍状パターンで最も多く (n = 21/23: 91%), 放射線性線維症はグレード 0 又は 1, かつ非腫瘍性パターンで最も多かった (n = 48/59: 81%)。局所再発例と放射線線維症における SUVmax は前者で有意に高かった (8.0 ± 3.2 vs. 2.1 ± 0.9, p < 0.001)。

文 献

- 1) Mutter, R. W., Liu, F., Abreu, A. et al, Dose-volume parameters predict for the development of chest wall pain after stereotactic body radiation for lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **82**, 1783-1790 (2012)
- 2) Senthil, S., Lagerwaard, F. J., Haasbeek, C. J. et al, Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis, *Lancet Oncol.*, **13**, 802-809 (2012)
- 3) Sakanaka, K., Matsuo, Y., Nagata, Y. et al, Safety and effectiveness of stereotactic body radiotherapy for a clinically diagnosed primary stage I lung cancer without pathological confirmation, *Int. J. Clin. Oncol* (2013)
- 4) Rutter, C. E., Corso, C. D., Park, H. S. et al, Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States, *Lung Cancer* (2014)
- 5) Field, J. K., Hansell, D. M., Duffy, S. W. et al, CT screening for lung cancer: countdown to implementation, *Lancet Oncol.*, **14**, e591-600 (2013)
- 6) Patel, V. K., Naik, S. K., Naidich, D. P. et al, A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities, *Chest*, **143**, 825-839 (2013)
- 7) Winer-Muram, H. T., The solitary pulmonary nodule, *Radiology*, **239**, 34-49 (2006)
- 8) Vansteenkiste, J. F., Stroobants, S. S., PET scan in lung cancer: current recommendations and innovation, *J. Thorac. Oncol.*, **1**, 71-73 (2006)
- 9) Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G. et al, Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis, *JAMA*, **285**, 914-924 (2001)
- 10) Patel, V. K., Naik, S. K., Naidich, D. P. et al, A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm, *Chest*, **143**, 840-846 (2013)
- 11) MacMahon, H., Austin, J. H., Gamsu, G. et al, Guidelines for management of small pulmonary

- nodules detected on CT scans : a statement from the Fleischner Society, *Radiology*, **237**, 395-400 (2005)
- 12) Swensen, S. J., Silverstein, M. D., Edell, E. S. et al., Solitary pulmonary nodules : clinical prediction model versus physicians, *Mayo. Clin. Proc.*, **74**, 319-329 (1999)
 - 13) Herder, G. J., van Tinteren, H., Golding, R. P. et al., Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules : validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, *Chest*, **128**, 2490-2496 (2005)
 - 14) Louie, A. V., Senan, S., Patel, P. et al., When is a Biopsy-proven Diagnosis Necessary before Stereotactic Ablative Radiotherapy for Lung Cancer? A Decision Analysis, *Chest* (2014)
 - 15) <https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/>
 - 16) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, 4.2014 ed.
 - 17) Kameda, K., Adachi, S. and Kono, M., Detection of T-factor in lung cancer using magnetic resonance imaging and computed tomography, *J. Thorac. Imaging*, **3**, 73-80 (1988)
 - 18) Glazer, H. S., Duncan-Meyer, J., Aronberg, D. J. et al., Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma : CT evaluation, *Radiology*, **157**, 191-194 (1985)
 - 19) Lv, Y. L., Yuan, D. M., Wang, K. et al., Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer : a bivariate systematic review and meta-analysis, *J. Thorac. Oncol.*, **6**, 1350-1358 (2011)
 - 20) Li, X., Zhang, H., Xing, L. et al., Mediastinal lymph nodes staging by 18F-FDG PET/CT for early stage non-small cell lung cancer : a multicenter study, *Radiother. Oncol.*, **102**, 246-250 (2012)
 - 21) Lee, S. M., Park, C. M., Paeng, J. C. et al., Accuracy and predictive features of FDG-PET/CT and CT for diagnosis of lymph node metastasis of T1 non-small-cell lung cancer manifesting as a subsolid nodule, *Eur. Radiol.*, **22**, 1556-1563 (2012)
 - 22) Liao, C. Y., Chen, J. H., Liang, J. A. et al., Meta-analysis study of lymph node staging by 18F-FDG PET/CT scan in non-small cell lung cancer : comparison of TB and non-TB endemic regions, *Eur. J. Radiol.*, **81**, 3518-3523 (2012)
 - 23) Licht, P. B., Jorgensen, O. D., Ladegaard, L. et al., A national study of nodal upstaging after thorascopic versus open lobectomy for clinical stage I lung cancer, *Ann. Thorac. Surg.*, **96**, 943-949 ; discussion 949-950 (2013)
 - 24) Yasufuku, K., Nakajima, T., Waddell, T. et al., Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for differentiating N0 versus N1 lung cancer, *Ann. Thorac. Surg.*, **96**, 1756-1760 (2013)
 - 25) Herth, F. J., Eberhardt, R., Krasnik, M. et al., Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer, *Chest*, **133**, 887-891 (2008)
 - 26) Navani, N., Brown, J. M., Nankivell, M. et al., Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and genotyping of non-small cell lung cancer : a multicenter study of 774 patients, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **185**, 1316-1322 (2012)
 - 27) Latifi, K., Oliver, J., Baker, R. et al., Study of 201 non-small cell lung cancer patients given stereotactic ablative radiation therapy shows local control dependence on dose calculation algorithm, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **88**, 1108-1113 (2014)
 - 28) Atallah, S., Cho, B. C., Allibhai, Z. et al., Impact of pretreatment tumor growth rate on outcome of early-stage lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **89**, 532-538 (2014)
 - 29) Usuda, K., Saito, Y., Sagawa, M. et al., Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer, *Cancer*, **74**, 2239-2244 (1994)
 - 30) Murai, T., Shibamoto, Y., Baba, F. et al., Progression of non-small-cell lung cancer during the interval before stereotactic body radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **82**, 463-467 (2012)
 - 31) Allibhai, Z., Taremi, M., Bezjak, A. et al., The im-

- pect of tumor size on outcomes after stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **87**, 1064-1070 (2013)
- 32) Marwaha, G., Stephans, K. L., Woody, N. M. et al., Lung stereotactic body radiation therapy: Regional nodal failure is not predicted by tumor size, *J. Thorac. Oncol.*, (2014)
 - 33) Kim, H., Ahn, Y. C., Park, H. C. et al., Results and prognostic factors of hypofractionated stereotactic radiation therapy for primary or metastatic lung cancer, *J. Thorac. Oncol.*, **5**, 526-532 (2010)
 - 34) Kopeck, N., Paludan, M., Petersen, J. et al., Co-morbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer, *Radiother. Oncol.*, **93**, 402-407 (2009)
 - 35) Matsuo, Y., Shibuya, K., Nagata, Y. et al., Prognostic factors in stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **79**, 1104-1111 (2011)
 - 36) Shirata, Y., Jingu, K., Koto, M. et al., Prognostic factors for local control of stage I non-small cell lung cancer in stereotactic radiotherapy: a retrospective analysis, *Radiat. Oncol.*, **7**, 182 (2012)
 - 37) Ricardi, U., Frezza, G., Filippi, A. R. et al., Stereotactic Ablative Radiotherapy for stage I histologically proven non-small cell lung cancer: an Italian multicenter observational study, *Lung Cancer*, **84**, 248-253 (2014)
 - 38) Higashi, K., Ueda, Y., Arisaka, Y. et al., 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer, *J. Nucl. Med.*, **43**, 39-45 (2002)
 - 39) Sasaki, R., Komaki, R., Macapinlac, H. et al., [18F] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, **23**, 1136-1143 (2005)
 - 40) Paesmans, M., Berghmans, T., Dusart, M. et al., Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project, *J. Thorac. Oncol.*, **5**, 612-619 (2010)
 - 41) Takeda, A., Sanuki, N., Fujii, H. et al., Maximum standardized uptake value on FDG-PET is a strong predictor of overall and disease-free survival for non-small-cell lung cancer patients after stereotactic body radiotherapy, *J. Thorac. Oncol.*, **9**, 65-73 (2014)
 - 42) Clarke, K., Taremi, M., Dahele, M. et al., Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): is FDG-PET a predictor of outcome?, *Radiother. Oncol.*, **104**, 62-66 (2012)
 - 43) Hamamoto, Y., Sugawara, Y., Inoue, T. et al., Relationship between pretreatment FDG uptake and local control after stereotactic body radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer: the preliminary results, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **41**, 543-547 (2011)
 - 44) Abelson, J. A., Murphy, J. D., Trakul, N. et al., Metabolic imaging metrics correlate with survival in early stage lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy, *Lung Cancer*, **78**, 219-224 (2012)
 - 45) Takeda, A., Yokosuka, N., Ohashi, T. et al., The maximum standardized uptake value (SUVmax) on FDG-PET is a strong predictor of local recurrence for localized non-small-cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy (SBRT), *Radiother. Oncol.*, 2011: doi: 10.1016/j.radonc.2011.1008.1008.
 - 46) Burdick, M. J., Stephans, K. L., Reddy, C. A. et al., Maximum standardized uptake value from staging FDG-PET/CT does not predict treatment outcome for early-stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **78**, 1033-1039 (2010)
 - 47) Chang, J. Y., Liu, H., Balter, P. et al., Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer, *Radiat. Oncol.*, **7**, 152 (2012)

- 48) Satoh, Y., Onishi, H., Nambu, A. et al., Volume-based parameters measured by using FDG PET/CT in patients with stage I NSCLC treated with stereotactic body radiation therapy, prognostic value, *Radiology*, **270**, 275-281 (2014)
- 49) Horne, Z. D., Clump, D. A., Vargo, J. A. et al., Pre-treatment SUVmax predicts progression-free survival in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy, *Radiat. Oncol.*, **9**, 41 (2014)
- 50) Steenbakkers, R. J., Duppen, J. C., Fitton, I. et al., Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation : a three-dimensional analysis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **64**, 435-448 (2006)
- 51) Ashamalla, H., Rafta, S., Parikh, K. et al., The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **63**, 1016-1023 (2005)
- 52) Hanna, G. G., van Sornsen de Koste, J. R., Dahele, M. R. et al., Defining target volumes for stereotactic ablative radiotherapy of early-stage lung tumours : a comparison of three-dimensional 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and four-dimensional computed tomography, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, **24**, e71-80 (2012)
- 53) Greco, C., Rosenzweig, K., Cascini, G. L. et al., Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC), *Lung Cancer*, **57**, 125-134 (2007)
- 54) Mah, K., Caldwell, C. B., Ung, Y. C. et al., The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma : a prospective study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **52**, 339-350 (2002)
- 55) Xing, L., Siebers, J. and Keall, P., Computational challenges for image-guided radiation therapy : framework and current research, *Semin. Radiat. Oncol.*, **17**, 245-257 (2007)
- 56) Zaidi, H. and El Naqa, I., PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes : a survey of image segmentation techniques, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **37**, 2165-2187 (2010)
- 57) Hung, J. J., Hsu, W. H., Hsieh, C. C. et al., Post-recurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with local recurrence, *Thorax*, **64**, 192-196 (2009)
- 58) Bradley, J. D., El Naqa, I., Drzymala, R. E. et al., Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer : the pattern of failure is distant, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **77**, 1146-1150 (2010)
- 59) Onishi, H., Araki, T., Shirato, H. et al., Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma : clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study, *Cancer*, **101**, 1623-1631 (2004)
- 60) Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J. et al., New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur. J. Cancer*, **45**, 228-247 (2009)
- 61) Taira, N., Kawabata, T., Ichi, T. et al., Salvage operation for late recurrence after stereotactic body radiotherapy for lung cancer : two patients with no viable cancer cells, *Ann. Thorac. Surg.*, **97**, 2167-2171 (2014)
- 62) Takeda, A., Kunieda, E., Takeda, T. et al., Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **70**, 1057-1065 (2008)
- 63) Matsuo, Y., Nagata, Y., Mizowaki, T. et al., Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors, *Int. J. Clin. Oncol.*, **12**, 356-362 (2007)
- 64) Huang, K., Dahele, M., Senan, S. et al., Radiographic Changes After Lung Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) – Can We Distinguish Fibrosis From Recurrence? A Systematic Review of the Literature, *Pract. Radiat. Oncol.*, **3**, S11-12 (2013)
- 65) Kato, S., Nambu, A., Onishi, H. et al., Computed tomography appearances of local recurrence after stereotactic body radiation therapy for stage

- I non-small-cell lung carcinoma, *Jpn. J. Radiol.*, **28**, 259-265 (2010)
- 66) Matsuo, Y., Nakamoto, Y., Nagata, Y. et al., Characterization of FDG-PET images after stereotactic body radiation therapy for lung cancer, *Radiother. Oncol.*, **97**, 200-204 (2010)
- 67) Mattonen, S. A., Huang, K., Ward, A. D. et al., New techniques for assessing response after hypofractionated radiotherapy for lung cancer, *J. Thorac. Dis.*, **6**, 375-386 (2014)
- 68) Takeda, A., Kunieda, E., Fujii, H. et al., Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer, *Lung Cancer*, **79**, 248-253 (2013)

Abstract

Radiotherapy Updates

The Role of FDG-PET in the Treatment of Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer

Atsuya TAKEDA, Naoko SANUKI, Noriko YOKOSUKA* and Yukihiro OZAWA*: Radiation Oncology Center, Ofuna Chuo Hospital, 6-2-24 Ofuna, Kamakura-shi, Kanagawa Pref. 247-0056, Japan, *Yuuai Clinic, 1-6-2

Kita-shinyokohama, Kouhoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa Pref. 223-0059, Japan

FDG-PET/CT plays various roles in diagnosis and treatment of malignancies. Currently, stereotactic body radiation therapy (SBRT) is considered as a treatment option for patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. As it is relatively new treatment and is often used for inoperable, elder and/or frail patients, it has many controversial problems including diagnosis. Taking advantage of its non-invasiveness, FDG-PET/CT plays various roles in a process of SBRT as well. First, FDG-PET/CT assists diagnosis of solitary pulmonary nodules without pathological confirmation, along with clinical and tumor characteristics. Generally, the threshold SUVmax for malignancy is regarded as 2.5. SUVmax is used as one of the parameters to determine the probability of malignancy in solitary pulmonary nodule. Second, FDG-PET/CT is used for staging especially for hilar and mediastinal lymph node and distant metastasis. For treatment planning of SBRT, FDG-PET/CT provides useful information in differentiating a tumor from atelectasis. In follow-up, FDG-PET/CT can differentiate local recurrences from fibrotic opacities after SBRT more accurately than morphologic changes on CT images. Therefore, FDG-PET/CT is necessary in the entire process of SBRT.