

## 肺癌における腫瘍径と胸膜浸潤による T 因子の見直しと 新病期分類

坂倉範昭<sup>1</sup>・石黒太志<sup>1</sup>・片山達也<sup>1</sup>・奥田勝裕<sup>1</sup>・福井高幸<sup>1</sup>・  
森 正一<sup>1</sup>・波戸岡俊三<sup>1</sup>・篠田雅幸<sup>1</sup>・光富徹哉<sup>1</sup>

**要旨** — **目的.** 現行肺癌病期分類では IB 期と IIA 期の予後が分離せず、かつ IIA 期の症例数が少ない。腫瘍径と胸膜浸潤から T 因子を再評価し新病期分類を考案する。 **方法.** 非小細胞肺癌切除 1245 例を対象とした。病理病期 T2 を腫瘍径と胸膜浸潤 (P 因子) で規定し予後別に分け、IB 期のうち予後の悪い T2 群を IIA 期に組み入れた。 **結果.** 現行病理病期別 5 年生存率と症例数は IA 82.2% (n=354), IB 64.6% (n=311), IIA 69.2% (n=39), IIB 45.5% (n=145) であった。T2 を腫瘍径で 3 群 ( $\leq 3$  cm,  $>3 \sim \leq 5$ ,  $>5$ )、胸膜浸潤で 2 群 (P0-1, P2) に分けると、5 年生存率は  $>3 \sim \leq 5$  cm かつ P0-1 群で 59.5%,  $>5$  cm または P2 群で 37.5~47.3% であり、前者を T2a, 後者を T2b とした。T2aN0M0 を新 IB, T2bN0M0 を T1N1M0 とともに新 IIA に分類すると、生存率と症例数は IB 70.6% (n=163), IIA 60.4% (n=187) となった。 **結論.** IB 期のうち  $>5$  cm または P2 群は予後が悪く、IIA 期に組み入れると病期別に予後が分離し症例数が分散する。(肺癌. 2007;47:1-8)

**索引用語** — 肺癌, TNM 分類, 改定, 腫瘍径, 胸膜浸潤

## New TNM Classification for Non-small Cell Lung Cancer by Evaluating T Factor Based on Tumor Size and Visceral Pleural Invasion

Noriaki Sakakura<sup>1</sup>; Futoshi Ishiguro<sup>1</sup>; Tatsuya Katayama<sup>1</sup>; Katsuhiko Okuda<sup>1</sup>; Takayuki Fukui<sup>1</sup>;  
Shoichi Mori<sup>1</sup>; Shunzo Hatooka<sup>1</sup>; Masayuki Shinoda<sup>1</sup>; Tetsuya Mitsudomi<sup>1</sup>

**ABSTRACT** — **Objective.** In the current TNM staging system for lung cancer, there is no significant difference in survival rate between stage IB and IIA. Furthermore, the number of patients with stage IIA is very small. In this study, we re-evaluated the T factor based on tumor size and visceral pleural invasion to try to solve these problems. **Methods.** We studied 1245 consecutive patients with non-small cell lung cancer who underwent pulmonary resection. For analysis in order to stratify T2 category into subcategories, pathological T2 category was divided according to the tumor size and the degree of visceral pleural invasion, classified according to the Japan Lung Cancer Society criteria (P factor). Of the patients with current IB disease, those with worse prognostic T2 tumor were classified as IIA disease. **Results.** The 5-year survival rates and number of patients by pathological stages according to the current TNM classification were as follows: 82.2% for IA (n=354), 64.6% for IB (n=311), 69.2% for IIA (n=39), and 45.5% for IIB (n=145). T2 category was divided according to the tumor size ( $\leq 3$ ,  $>3$  to  $\leq 5$ ,  $>5$  cm) and the degree of visceral pleural invasion (P0-1 or P2). Patients with T2 tumor of  $>3$  to  $\leq 5$  cm and P0-1 had better outcome than those with T2 tumor of  $>5$  cm or P2, and the 5-year survival rates were 59.5% and 37.5-47.3%, respectively. Therefore, the better

<sup>1</sup>愛知県がんセンター中央病院胸部外科.

別刷請求先: 坂倉範昭, 愛知県がんセンター中央病院胸部外科,  
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1 (e-mail: ns@naa.att.ne.jp).

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital.

Reprints: Noriaki Sakakura, Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan (e-mail: ns@naa.att.ne.jp).

Received September 1, 2006; accepted October 18, 2006.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

prognostic T2 groups were defined as subcategory T2a, and the worse ones as T2b. With regard to stage grouping of TNM subsets, T2aN0M0 was classified as the new IB, and T2bN0M0 was classified into the new IIA together with the current T1N1M0. The 5-year survival rates and number of patients in our modified classification were 70.6% for our proposed IB (n = 163) and 60.4% for our proposed IIA (n = 145). **Conclusions.** Of the patients with current IB disease, those with tumor greater than 5 cm or those with P2 tumor have poor prognosis. When these groups of patients are re-classified as new IIA disease, survival rates are stratified in the order of stages IA, IB, IIA, and IIB, and more uniform distribution in the number of patients is achieved. (*JJLC*. 2007;47:1-8)

**KEY WORDS** — Lung cancer, TNM classification, Revision, Tumor size, Pleural invasion

## はじめに

国際対がん連合 (International Union Against Cancer, UICC) によって採用されている悪性腫瘍の TNM 分類 (tumor-node-metastasis classification) は, 1943 年から 1952 年にかけてフランスで開発され, 23 部位のものが 1968 年にまとめられ初版された。腫瘍記載の規約, 治療法の決定, 予後判定など, TNM 分類は癌治療の標準指針として欠かせない。肺癌に関してはこれまでに 5 回の改定を重ね, 1997 年の第 5 版<sup>1,2</sup> では, I, II 期がそれぞれ A, B サブグループに分けられたほか, T3N0M0 が IIIA 期から IIB 期へ移行し, 同一肺葉内転移は T4 と扱うなどの改定がなされた。

一方, いくつかの問題点も指摘されている。肺癌合同登録委員会によって日本の 1994 年 1 年間の非小細胞肺癌切除 6644 例の全国集計<sup>3</sup> が検討され, 現行の病期分類の問題点が浮き彫りになった。これによれば, 非小細胞肺癌切除例の 5 年生存率と患者数は病理病期で IA 79.5% (n = 2009, 30.2%), IB 60.1% (n = 1418, 21.3%), IIA 59.9% (n = 232, 3.5%), IIB 42.2% (n = 757, 11.4%), IIIA 29.8% (n = 1250, 18.8%), IIIB 19.3% (n = 719, 10.8%), IV 20.0% (n = 259, 3.9%) であった。IB 期 (60.1%) と IIA 期 (59.9%) の 5 年生存率は分離せず (p = 0.9832), さらに IIA 期の症例数は約 3.5% と非常に少ない。IIIB 期と IV 期の予後も分離しない傾向があるが, 手術に至らない IIIB 期, IV 期の患者が多いことから大きい問題とはされていない。次期改定は 2007 年以降に予定されており, 小型肺癌の切除例が増加するなか現在の腫瘍径カットオフが 3 cm のみであることは見直しを要するという見解<sup>4,7</sup> があるほか, 病期ごとに予後が分離し, 症例数に大きな偏りが生じない病期分類の構築が望まれている。

我々は, 腫瘍径と胸膜浸潤から T 因子を再評価し, I 期と II 期の非小細胞肺癌切除例について, 病理病期別に予後が分離し, 症例数の分散が得られる病期分類を考案した。

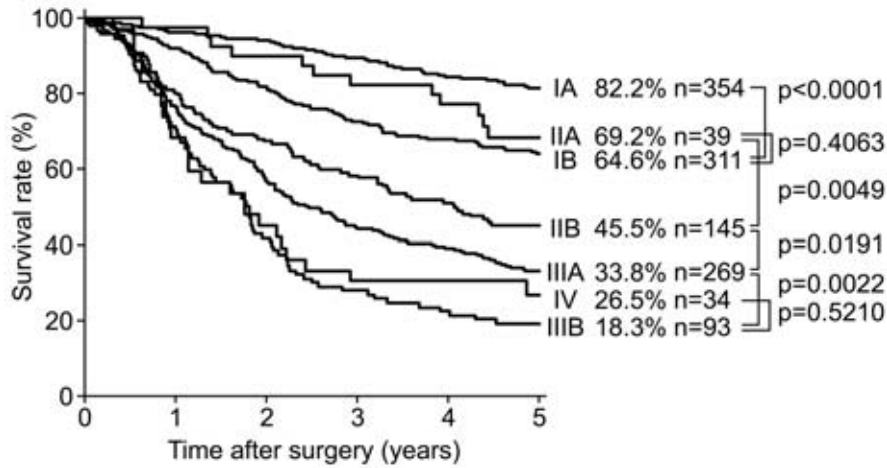
## 対象と方法

愛知県がんセンターにおける 1982 年 1 月から 2000 年 12 月の非小細胞肺癌切除 1245 例を対象とし, 病理病期を扱った (Table 1)。全症例の内訳は, 男性 819 例 (65.8%), 女性 426 例 (34.2%), 平均年齢 61.6 歳。組織型は腺癌 780 例 (62.7%), 扁平上皮癌 355 例 (28.5%), 大細胞癌 69 例 (5.5%), 腺扁平上皮癌 41 例 (3.3%), 術式は肺葉切除 1073 例 (86.2%), 肺全摘 121 例 (9.7%), 部分切除または区域切除 51 例 (4.1%) であった。

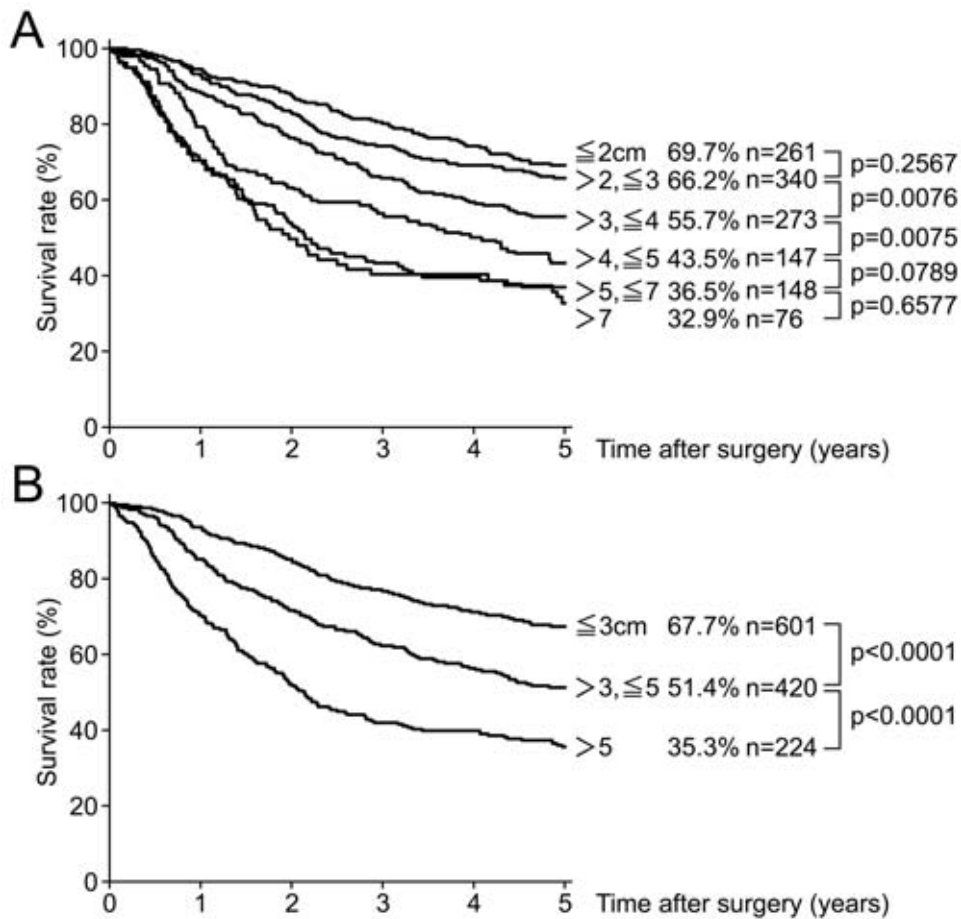
これらの症例について, 腫瘍径別, 胸膜浸潤 (P 因子) 別予後を算出したうえ, 現行の T2 群を腫瘍径と P 因子で規定して分け, 各群の 5 年生存率を算出して予後別に分けた。さらに病期分類では IB 期のうちの予後のよくない T2 群を IIA 期に組み入れた。胸膜浸潤の程度は日本の肺癌取り扱い規約<sup>8</sup> に準じた (P0: 臓側胸膜弾力膜に浸潤が及ばない, P1: 臓側胸膜弾力膜に浸潤が及んで

**Table 1.** Patient Characteristics

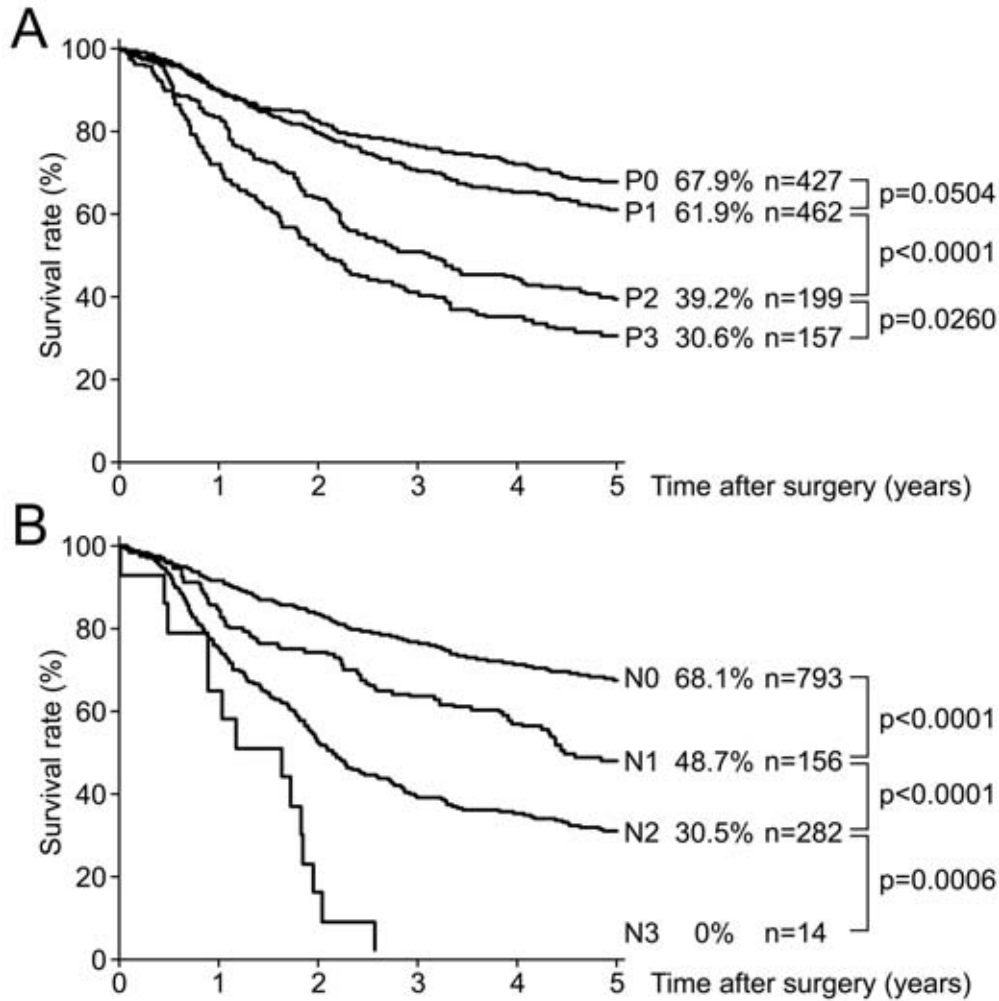
Variables	No. of patients (%)
Gender	
Male	819 (65.8)
Female	426 (34.2)
Age (years)	
≤ 49	137 (11.0)
≥ 50, ≤ 59	351 (28.2)
≥ 60, ≤ 69	475 (38.2)
≥ 70	282 (22.7)
Histologic type	
Adenocarcinoma	780 (62.7)
Squamous cell carcinoma	355 (28.5)
Large cell carcinoma	69 ( 5.5)
Adenosquamous carcinoma	41 ( 3.3)
Operative procedure	
Lobectomy	1073 (86.2)
Pneumonectomy	121 ( 9.7)
Partial resection or Segmentectomy	51 ( 4.1)
Total	1245



**Figure 1.** Survival curves according to pathological stage in the current TNM classification. Stage IIA has a slightly better prognosis than IB; however, there is no significant statistical difference between IB and IIA. Furthermore, the number of patients with stage IIA is very small (3.1%).



**Figure 2.** A. Survival curves were divided into 6 groups according to tumor size. There is no significant statistical difference between  $\leq 2$  cm and  $> 2$  to  $\leq 3$  cm, and between  $> 5$  to  $\leq 7$  cm and  $> 7$  cm. B. Survival curves were divided into 3 groups according to tumor size. The survival curves show significant stepwise deterioration of prognosis with increase in tumor size.



**Figure 3.** A. Survival curves according to the degree of pleural invasion. Tumor invading through the visceral pleura (P2) has a significantly worse prognosis than P0 and P1 tumors. B. Survival curves according to nodal status. The patients with P2 tumor have a worse prognosis than those with N1 tumor.

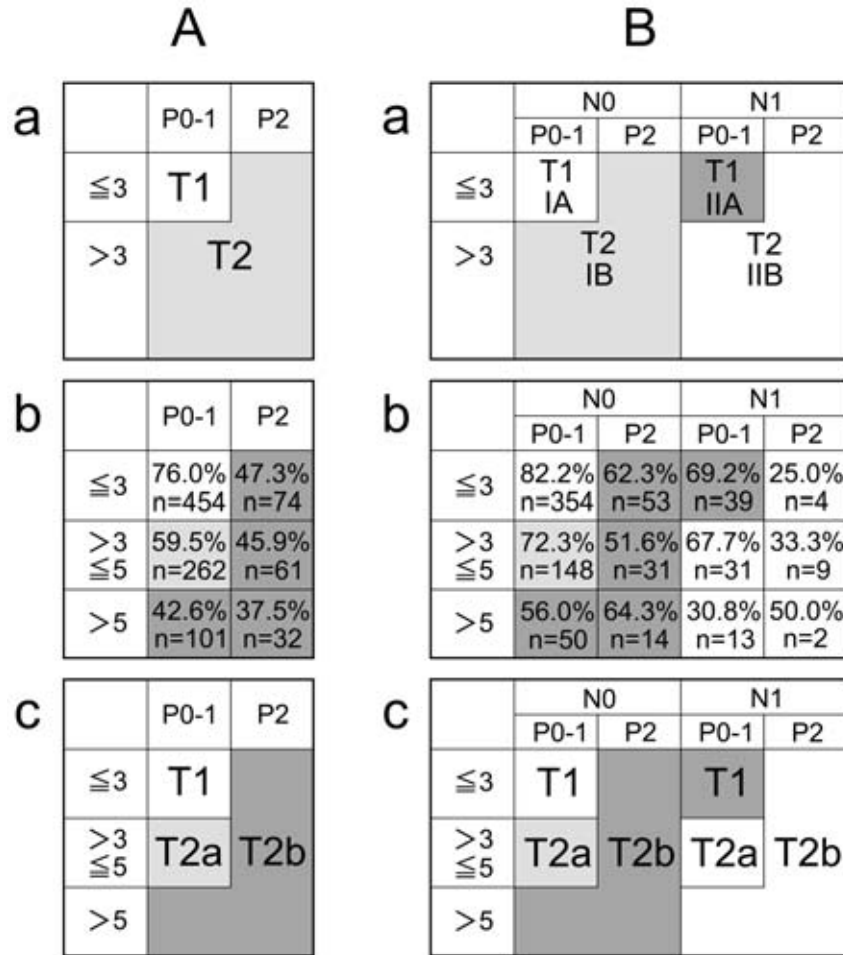
いるが胸膜表面に達していない, P2: 臓側胸膜表面に達している, P3: 壁側胸膜に達している). 生存率の算出には Kaplan-Meier 法を用い, 手術日を起日点, 最終生存確認日までを生存期間とした. 検定には log-rank 法を用い  $p < 0.05$  を有意とした.

### 結果

現行分類による当院の全症例 (n = 1245) の病理病期別 5 年生存率と患者数は IA 82.2% (n = 354, 28.4%), IB 64.6% (n = 311, 25.0%), IIA 69.2% (n = 39, 3.1%), IIB 45.5% (n = 145, 11.6%), IIIA 33.8% (n = 269, 21.6%), IIIB 18.3% (n = 93, 7.5%), IV 26.5% (n = 34, 2.7%) であった (Figure 1). IIA 期が IB 期よりわずかによいが有意差はなく ( $p = 0.4063$ ), IIA 期の症例数は 39 例 (3.1%)

と少なく, 全国集計とほぼ同じ傾向であった.

腫瘍径別予後を調べるため腫瘍径で 6 群 ( $\leq 2$  cm,  $> 2 \sim \leq 3$ ,  $> 3 \sim \leq 4$ ,  $> 4 \sim \leq 5$ ,  $> 5 \sim \leq 7$ ,  $> 7$ ) に分けた場合, 5 年生存率はそれぞれ 69.7%, 66.2%, 55.7%, 43.5%, 36.5%, 32.9% であった (Figure 2A).  $\leq 2$  cm 群と  $> 2 \sim \leq 3$  cm 群間 ( $p = 0.2567$ ),  $> 5 \sim \leq 7$  cm 群と  $> 7$  cm 群間 ( $p = 0.6577$ ) には有意差がなく,  $> 2 \sim \leq 3$  cm 群と  $> 3 \sim \leq 4$  cm 群間 ( $p = 0.0076$ ),  $> 3 \sim \leq 4$  cm 群と  $> 4 \sim \leq 5$  cm 群間 ( $p = 0.0075$ ) には有意差がみられ,  $> 4 \sim \leq 5$  cm 群と  $> 5 \sim \leq 7$  cm 群間 ( $p = 0.0789$ ) には有意ではないが分離する傾向がみられた. そこで現行カットオフ 3 cm に新しく 5 cm を加え, 腫瘍径で 3 群 ( $\leq 3$  cm,  $> 3 \sim \leq 5$ ,  $> 5$ ) に分けると, 5 年生存率はそれぞれ 67.7%, 51.4%, 35.3% であり, 各群間 ( $p < 0.0001$ ) に有



**Figure 4.** Analysis to stratify T2 category into subcategories based on tumor size and degree of visceral pleural invasion classified according to the Japan Lung Cancer Society criteria. **A.** T1 and T2 tumors of all stages. **B.** T1 and T2 tumors of stages I and II. **a.** Current T1 (≤ 3 cm and P0-1) and T2 (> 3 cm or P2) categories. **b.** The T2 category is divided according to the tumor size (≤ 3, > 3 to ≤ 5, > 5 cm) and the degree of visceral pleural invasion (P0-1 or P2). The 5-year survival rates of each group are shown in the upper section of the cells. T2 tumor of > 3 to ≤ 5 cm and P0-1 have better prognosis than other T2 tumor of > 5 cm or P2. **c.** The better prognostic T2 groups (> 3 to ≤ 5 cm and P0-1) are defined as subcategory T2a, and the worse T2 groups (> 5 cm or P2) are defined as T2b.

意差を認めた (Figure 2B).

次に胸膜浸潤 (P 因子) 別予後を調べた (Figure 3A). P0 群 67.9% (n = 427), P1 群 61.9% (n = 462) (P0 vs. P1, p = 0.0504) と比べ P2 群 39.2% (n = 199) (P1 vs. P2, p < 0.0001) の 5 年生存率は悪く, N 因子別予後 (Figure 3B) と比較すると P2 群は N1 群より悪い.

これらをふまえ, まず全病期の T1, T2 群を腫瘍径 (≤ 3 cm, > 3 ~ ≤ 5, > 5) と胸膜浸潤 (P0-1, P2) で規定して分け (P0 または P1 を P0-1 と記す), 各群の 5 年生存率を調べた (Figure 4A). 現行では ≤ 3 cm かつ P0-1 が

T1, > 3 cm または P2 が T2 と定義されている (Figure 4Aa). T2 を腫瘍径と P 因子から 5 群に分けると, T2 のうち > 3 ~ ≤ 5 cm かつ P0-1 群 (59.5%) の予後がよく, > 5 cm または P2 群 (37.5 ~ 47.3%) の予後が悪い (Figure 4Ab). そこで T2 のうち予後のよい前者を T2a, 予後のよくない後者を T2b と定義した (Figure 4Ac). すなわち T2a : > 3 ~ ≤ 5 cm かつ P0-1, T2b : > 5 cm または P2 とした.

次に I 期, II 期の T1, T2 について同様の操作を行った (Figure 4B). 現行では ≤ 3 cm かつ P0-1 が T1N0 と

**Table 2.** T2 Subcategories and Stage Grouping of TNM Subsets in the Present Study

T2 subcategories	Descriptions
T2a	> 3 to ≤ 5 cm and P0, P1
T2b	> 5 cm or P2
Stage	TNM subset
IB	T2aN0M0
IIA	T2bN0M0, T1N1M0
IIB	T2N1M0 (T2 = T2a+T2b)

The P factor is defined by the Japan Lung Cancer Society criteria: P0, tumor with no pleural involvement beyond its elastic layer; P1, tumor extension beyond the elastic layer but no exposure on the pleural surface; P2, tumor exposure on the pleural surface.

T1N1, >3 cm または P2 が T2N0 と T2N1 である (Figure 4Ba). T2 を腫瘍径と P 因子から 5 群に分けると, T2N0 群のうち >3~≤5 cm かつ P0-1 群の予後 (72.3%) がよく, >5 cm または P2 群の予後 (51.6~64.3%) が悪い (Figure 4Bb). T2N1 群でも同じ傾向がみられる. そこで T2 のうち予後のよい前者を T2a, 予後のよくない後者を T2b と定義した (Figure 4Bc).

さらに病期分類では, 現行の IB 期 (T2N0M0) のうち予後のよい T2aN0M0 を新 IB 期とし, 予後のよくない T2bN0M0 を IIA 期に組み入れた. すなわち, IB: T2aN0M0, IIA: T2bN0M0, T1N1M0, IIB: T2N1M0 (T2 = T2a + T2b 現状と同じ) とした. T 因子と TNM 分類の変更点を Table 2 にまとめる. この分類による全症例の T 因子別および病期別生存曲線は Figure 5 のようになる. T 因子別に 5 年生存率は有意に分離し (Figure 5A), 病期別 5 年生存率と症例数は IA 82.2% (n = 354, 28.4%), IB 70.6% (n = 163, 13.1%), IIA 60.4% (n = 187, 15.0%), IIB 45.5% (n = 145, 11.6%) となり, 病期別に予後が分離し (IB vs. IIA, p = 0.0414), かつ症例数が分散した (Figure 5B).

なお Figure 4 では腫瘍径と P 因子で定まる T 因子が, その他の要素 (無気肺や主気管支への浸潤など) によって変わる例は除いている. Figure 5 では, 腫瘍径と P 因子以外の要素から現行 T2 となるものは T2a とし全症例を含めて扱っている.

## 考 察

病理病期 T2 を腫瘍径と P 因子で規定して分け, 各群の 5 年生存率を算出し, 予後の近い群をまとめるという手法で再評価した. 現行 T2 群のうち, 5 cm より大きい

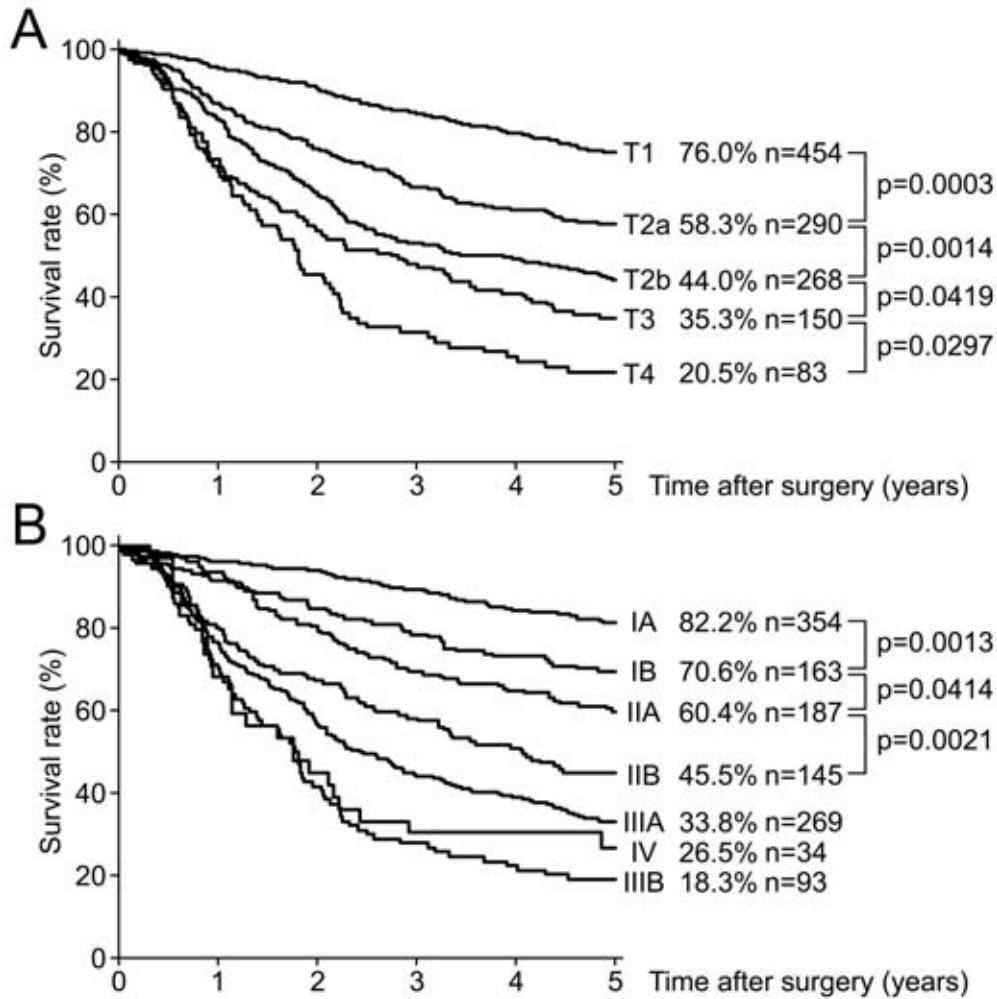
か P2 群の 5 年生存率は悪く, T 因子, 病期とも分けて扱うべきと考える.

Cangir らは 3 cm より大きい腫瘍でも予後因子として腫瘍径が重要となること述べ, もう一つのカットオフ値として 5 cm が適当と述べている.<sup>4</sup> Carbone らは 5 cm より大きい腫瘍を T2b と定義し T3 腫瘍より予後が悪いと論じ, 3 cm より大きい新たなカットオフ値の採用を検討している<sup>5</sup> が, 我々の検討では T 因子別予後は T1 > T2a > T2b > T3 の順となり扱いやすい (Figure 5A). 一方, 現行のカットオフ 3 cm が適当かどうかについて López-Encuentra らは 3 cm より小さいカットオフ 2 cm の採用を検討している.<sup>6</sup> 我々の解析では ≤2 cm 群と >2~≤3 cm 群間に有意差を認めず (Figure 2A), 3 cm と 5 cm のカットオフで腫瘍径別予後が分離したため (Figure 2B), T1 は現状扱いのまま新しいカットオフ 5 cm を加えた.

Shimizu らは胸膜浸潤の有無 (P0 か否か) で予後が大きく異なることを指摘し, 3 cm より大きく胸膜浸潤陽性の腫瘍は現行病期より悪く扱うべきと述べている.<sup>9</sup> 我々は P2 群の 5 年生存率が P0, P1 群より著しく悪く, N1 群より悪いことを重要視し P0-1 と P2 で分けた (Figure 3). 我々は彼らが指摘した群のうちのさらに予後の悪い群を抽出したことになり, これを IIA 期に組み入れて扱おうと, 病期別に予後が分離し, 症例数が分散した.

Asamura ら日本肺癌合同登録委員会は, 全国集計を用いカットオフ 2 cm で IA 期 T1 をサブグループ化し, 2 cm 以下を T1a, 2 cm より大かつ 3 cm 以下を T1b とした分類を提案している.<sup>7</sup> 小型肺癌の切除例が増加し, 縮小手術の可能性が検討されている現状を鑑みれば, 病期別症例数の均一化という観点からも 3 cm より小さい腫瘍径カットオフを設定することの意義は大きい. 現行 T2N0M0 群はすべて IIA 期に移行されているが, T2N0M0 群は予後の異なるサブグループからなると考えられるため, どう病期分類に反映させるかは, 次の検討事項になろうと述べられている. 我々の T2 サブグループ化解析では, 予後のよい T2aN0M0 (>3~≤5 cm かつ P0-1) 群の 5 年生存率は 72.3% (Figure 4Bb) と, 全国集計分類の病理病期新 IB 程度によく, T1 のサブグループ化を中心とした全国集計分類に T2 サブグループ化の手法を組み合わせることは一案と考える.

胸膜浸潤 (P 因子) の程度は腫瘍径にくらべ臨床病期では評価しにくく, 現状では臨床病期 P2 を正しく見積もることができない. T2 のサブグループ化を臨床病期に応用していくために, 病理病期において腫瘍径のみを考慮し, P 因子は現状扱い (P2 は T2a) のまま腫瘍径 >5 cm 群のみを T2b とし, T2bN0M0 を IIA 期に組み入れた場合の 5 年生存率と症例数を算出すると IA 82.2% (n =



**Figure 5.** A. Survival curves according to T factor in this study. The difference in prognosis between neighboring T factors is significant. B. Survival curves according to pathological stage in our TNM classification. In comparison with those in the current classification, the survival rates are stratified in the order of stages IA, IB, IIA, and IIB, and more uniform distribution in the number of patients is achieved.

354, 28.4%), IB 66.4% (n = 247, 19.8%), IIA 62.1% (n = 103, 8.3%), IIB 45.5% (n = 145, 11.6%)となり、IB期とIIA期の予後の分離は不十分となる (IB vs. IIA,  $p=0.5724$ )。予後評価に胸膜浸潤は重要であり、臨床病期にどう見積もっていくかは今後の課題であることがあらためて示唆される。

## 結論

現行 T2 群のうち、5 cm より大きいかまたは P2 群の予後は悪く、T 因子は分離して扱うべきである。さらに現行 IB 期のうち 5 cm より大きいかまたは P2 群を IIA 期に組み入れると病期別に予後が分離し症例数が分散する。

謝辞：統計に関しご指導いただきました愛知県がんセンター疫学予防部松尾恵太郎先生に感謝いたします。

## REFERENCES

1. International Union Against Cancer. Lung tumours. In: Sobin LH, Wittekind CH, eds. *TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997:91-97.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710-1717.
3. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*. 2005; 50:227-234.
4. Cangir AK, Kutlay H, Akal M, et al. Prognostic value of tumor size in non-small cell lung cancer larger than five centimeters in diameter. *Lung Cancer*. 2004;46:325-331.

5. Carbone E, Asamura H, Takei H, et al. T2 tumors larger than five centimeters in diameter can be upgraded to T3 in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:907-912.
6. López-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R, et al. Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer ? A multicenter study of 1,020 patients. *Chest.* 2002;121:1515-1520.
7. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. How should the TNM staging system for lung cancer be revised ? A simulation based on the Japanese Lung Cancer Registry populations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:316-319.
8. The Japan Lung Cancer Society. *General rule for clinical and pathological record of lung cancer.* 6th ed. Tokyo: Kanehara; 2003:95.
9. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, et al. Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1574-1578.