

The 25th Lung Cancer Workshop

N 因子分類 (解剖学的位置と転移個数) の方向性

佐治 久¹・池田徳彦¹

Future Classification of Nodal Factor: Based on Anatomical Location or Number of Lymph Nodes Metastasis

Hisashi Saji¹; Norihiko Ikeda¹

¹Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Tokyo Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Introduction.** Since the publication of the UICC 7th TNM classification, the Naruke-Japanese Map and MD-ATS Map were united to form the IASLC Map, and the border between the N1 and N2 locations was clarified. However, it is still unknown whether this borderline is associated with the outcome of non-small cell lung cancer (NSCLC). Meanwhile, the total number of involved lymph nodes (LNs) has recently been shown to be a prognostic factor and is one of the parameters of the N factors in the present TNM classification of colorectal cancer, bladder cancer and head and neck cancer. In the present study, we retrospectively investigated whether the total number or anatomical location of involved LNs is superior prognostic factor in NSCLC. **Patients and Methods.** From 2000 to 2007, 1311 patients received surgical resection for primary lung cancer at Tokyo Medical University. After excluding patients who received induction therapy, incomplete resection, or who had a histological diagnosis of small cell lung cancer, a series of 928 consecutive NSCLC patients who underwent complete lobectomy, bilobectomy or pneumonectomy with LNs dissection were eligible. Log-rank and Cox proportional hazard models were used to estimate survival rates and relative risks. **Results.** Patients with pN1 with a total number of involved LNs of more than 4 tended to have a worse outcome compared with patients with pN2 and 1-3 LN metastasis. **Conclusion.** The total number of involved LNs better indicated the outcomes of NSCLC patients compared with the anatomical location of involved LNs only in our series. Further validation studies are warranted.

(JLCC. 2012;52:61-67)

KEY WORDS — N factor, Anatomical location, Number of metastatic lymph nodes, IASLC Map

Reprints: Hisashi Saji, Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 152-0023, Japan (e-mail: saji-q@ya2.so-net.ne.jp).

要旨 — はじめに. UICC-7th TNM より, Naruke-Japanese Map と MD-ATS Map は統一され IASLC Map となり, N1, N2 の境界は明確になった. しかし, これはあくまでも解剖学的位置から定義されたものであり, 生物学的悪性を反映しているかは明確ではない. 大腸癌, 泌尿器, 頭頸部癌領域の規約ではリンパ節転移個数が N 因子の規定に組み込まれている. 一方, 非小細胞肺癌においてリンパ節転移に起因する悪性は, 腫瘍からの解剖学的位置 (距離), もしくは転移個数 (数) のどちらが正確に反映しているかは不明である. **対象・方法.** 2000 年から 2007 年に当院にて行われた肺癌手術は 1311 症例ある. そのうち術前導入療法施行例, 縮小切除例, 不完

全切除例および組織学的に小細胞肺癌と診断された症例を除いた 928 症例を対象とした. 臨床病理学的因子と予後に関して統計学的に検討した. **結果.** リンパ節転移を認めた 204 例の検討では, pN1 : ≥ 4 ; N1 群までの転移で個数は 4 個以上の群は pN2 : 1-3; N2 群までの転移で個数は 1~3 個の群と比べて統計学的に予後の悪い傾向があった. **結論.** リンパ節転移個数は解剖学的位置と比較しても予後因子として重要な因子であり, 今後の改訂では解剖学的位置とともに組み込む必要が示唆された. **索引用語** — リンパ節因子, 解剖学的位置, 転移リンパ節個数, IASLC リンパ節マップ

¹東京医科大学外科第 1 講座.

別刷請求先: 佐治 久, 東京医科大学外科第 1 講座, 〒152-0023

東京都新宿区西新宿 6-7-1 (e-mail: saji-q@ya2.so-net.ne.jp).

はじめに

2010年1月に改訂されたUICC-7th TNMにより、Naruke-Japanese Map¹とMountain and Dresler-American Thoracic Society Map (MD-ATS Map)²は統一されInternational Association for the Study of Lung Cancer Map (IASLC Map)³となった。リンパ節間の境界は詳細に定義され、問題視されていたN1、N2の境界は、右は奇静脈下縁、左は左主肺動脈上縁、分岐下リンパ節は#7に統合され明確になった。しかし、これはあくまでも解剖学的位置から定義されたものであり、腫瘍の生物学的悪性度を反映しているかは必ずしも明らかではない。今後のデータの蓄積により解明される。一方、大腸癌をはじめ、泌尿器、頭頸部癌領域の規約ではリンパ節転移個数がN因子の規定に組み込まれている (Table 1)。また乳癌においても転移個数が悪性度を反映していると報告されている。これはリンパ節転移に起因する悪性度は、腫瘍からの解剖学的位置(距離)、もしくは転移個数(数)のどちらが正確に反映するのかという問題に置きかえられる。Figure 1は本章の目的を簡潔にイラストで表したものである。本章では当科の臨床病理学的データの解析と最近の文献から、N因子分類の方向性について考察する。

対象

2000年から2007年の期間に当院にて行われた肺癌手術は1311症例ある。そのうち術前導入療法施行例、縮小切除例、不完全切除例および組織学的に小細胞肺癌と診断された症例を除いた928症例を対象とした。術式は肺葉切除術以上で、郭清は肺門縦隔を含む系統的リンパ節

郭清が行われている。

方法




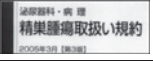
病期分類は6th TNM staging systemを用い、組織型はWorld Health Organization classification, 3rd editionに基づき分類した。郭清したリンパ節の位置はNaruke-Japanese Mapに基づき、リンパ節郭清個数、転移個数を含め、手術所見、病理報告より確認した。臨床病学的因子と予後に関して、統計学的に後ろ向き検討を行った。特にリンパ節郭清個数、転移個数の生存に関する影響に関しては、平均リンパ節郭清個数(15個)、転移症例における平均リンパ節転移個数(4.2個)を参考にして2群に分類し、そのHRの数値から影響の強さを算出した。生存曲線はKaplan-Meier methodを用いてLog-rank検定を行った。P<0.05で有意差ありと検定した(SAS Institute Inc., Cary, NC)。

結果

1. 患者背景

Table 2には対象症例の内訳を示す。平均年齢は65.0歳、男女比は男性が59.0%。組織型は腺癌684例(73.7%)で最も多く、以下扁平上皮癌182例(19.6%)、大細胞癌52例(5.6%)と続く。手術症例が対象であり、臨床病期、病理病期ともI/II期が8割以上を占めている。原発部位の左右差は右が全体の64.9%を占め、右上葉原発が334例(36.0%)と最も多い。術式は肺葉切除が870例で全体の93.8%を占めていた。リンパ節郭清個数の平均は15.0であり、範囲は1~49個であった。転移症例における平均転移個数は4.2個であった。

Table 1. N Factors in Other Neoplasms

Neoplasm	N0	N1	N2	N3
Colorectal cancer 	No involvement	Less than 3 involved LNs	4 and more involved LNs	Main or lateral involved LNs
Head and Neck cancer 	No involvement	Ipsilateral single involved LNs less than 3 cm in size	N2a: ipsilateral single LN 3-6 cm in size N2b: ipsilateral multiple LNs less than 6 cm in size N2c: bilateral or contralateral involved LNs 6 cm or less	More than 6 cm in size
Bladder cancer 	No involvement	Single involved LN less than 2 cm in size	Single involved LN 2-5 cm in size or 2 or more involved LNs	5 cm or more in size
Testicular neoplasm 	No involvement	Less than 2 cm in size	2-5 cm in size	More than 5 cm in size

LN = lymph node.

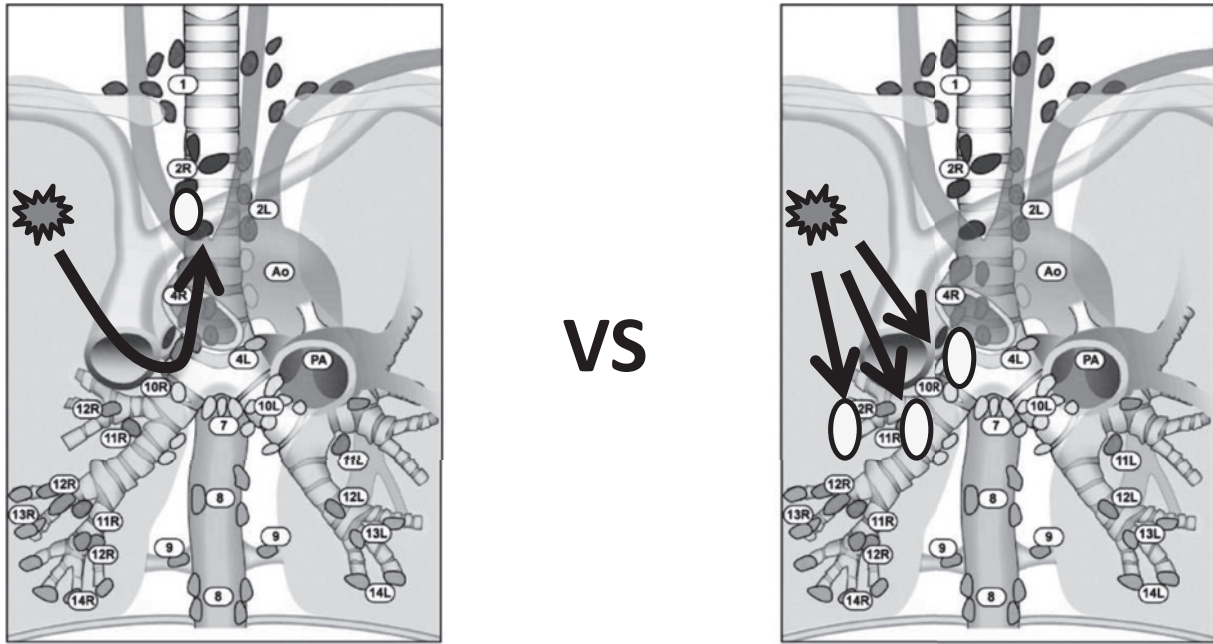


Figure 1. Objectives: total number vs. anatomical location of involved lymph nodes.

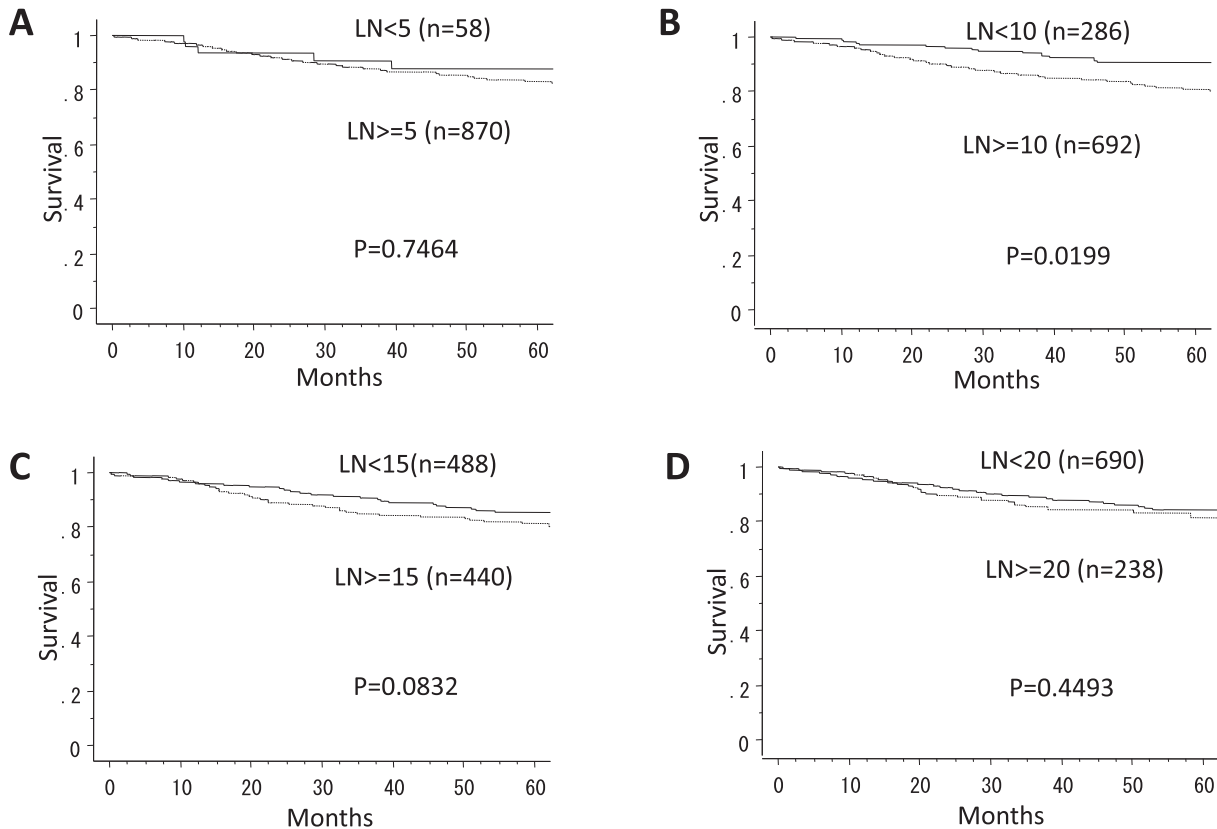
Table 2. Patient Characteristics

Variables	Categories	Number (%)
Age	Mean	65.0
	Range	22-87
Sex	Men	548 (59.0)
	Women	381 (41.0)
Histology	Adenocarcinoma	684 (73.7)
	Squamous cell	182 (19.6)
	Large cell	52 (5.6)
	Other	10 (1.1)
Clinical stage	I	768 (82.8)
	II	84 (9.1)
	III	76 (8.1)
Pathological stage	I	677 (72.9)
	II	121 (13.0)
	III	130 (14.1)
Tumor location	Right	602 (64.9)
	upper/middle/lower	334/64/204
	Left	326 (35.1)
Surgical procedure	upper/lower	190/136
	Lobectomy	870 (93.8)
	Bilobectomy	42 (4.5)
Total number of resected LNs	Pneumonectomy	16 (1.7)
	Mean (range)	15.0 (1-49)
	0-4	59 (6.4)
	5-9	177 (19.1)
	10-14	251 (27.0)
	15-19	201 (21.6)
Total number of involved LNs in positive cases	> = 20	241 (25.9)
	Mean (range)	4.2 (1-22)
	0	724 (78.0)
	1-3	122 (13.1)
	> = 4	82 (8.9)

Table 3. Effect of Number of Lymph Nodes Resection on Outcome in NSCLC

Author	Journal	Patients	No. of Patients	Years Analyzed	Lymph Node Assessment	Mean Number of LNs	Proper Number of LNs	Effect of OS	Effect of DFS
Gajira A et al.	J Clin Oncol 2003	pStage I	442	1979-1995	RLS or SS or MLND	≤6 (55%)	>6	Improved P<0.0001	Improved P<0.001
Ludwig MS et al.	Chest 2005	pStage I	16800 (SEER)	1999-2000	Definitive resection*	≤8 (73%)	11-16	Improved HR: 0.86-0.78	ND
Ou SH et al.	J Thorac Oncol 2008	pStage IA	2545 (CCR)	1999-2003	ND	≤5 (55%) 0 (18%)	11-15	Improved P=0.0001	ND
Bria E et al.	Lung Cancer 2009	Resected NSCLC	415	2001-2006	CLA	15 (1-85)	>10 NR≤/=9%	Improved P=0.02	Improved P=0.0005

RLS=random lymph node sampling, SS=systemic sampling, MLND=complete mediastinal lymph node dissection, SEER=Surveillance Epidemiology and End Results, CCR=California Cancer Registry, CLA=complete lymphadenectomy, NR=ratio between the number of metastatic nodes and resected lymph nodes, *at least one LN documented during surgery.



Stages I-III

Figure 2. Overall survival according to total number of resected lymph nodes.

2. リンパ節郭清個数

本章の目的とは若干離れるが、リンパ節郭清を中心とする手術のクオリティーを評価する上で、切除したリンパ節の総数は1つの指標と考えられている。そもそもリ

ンパ節郭清には①生存延長に寄与、②正確な病期の把握の2つの意義があると考えられている。①に対しては未だ議論のあるところであるが、②に関してはほぼコンセンサスが得られている。Table 3は、リンパ節郭清個数と

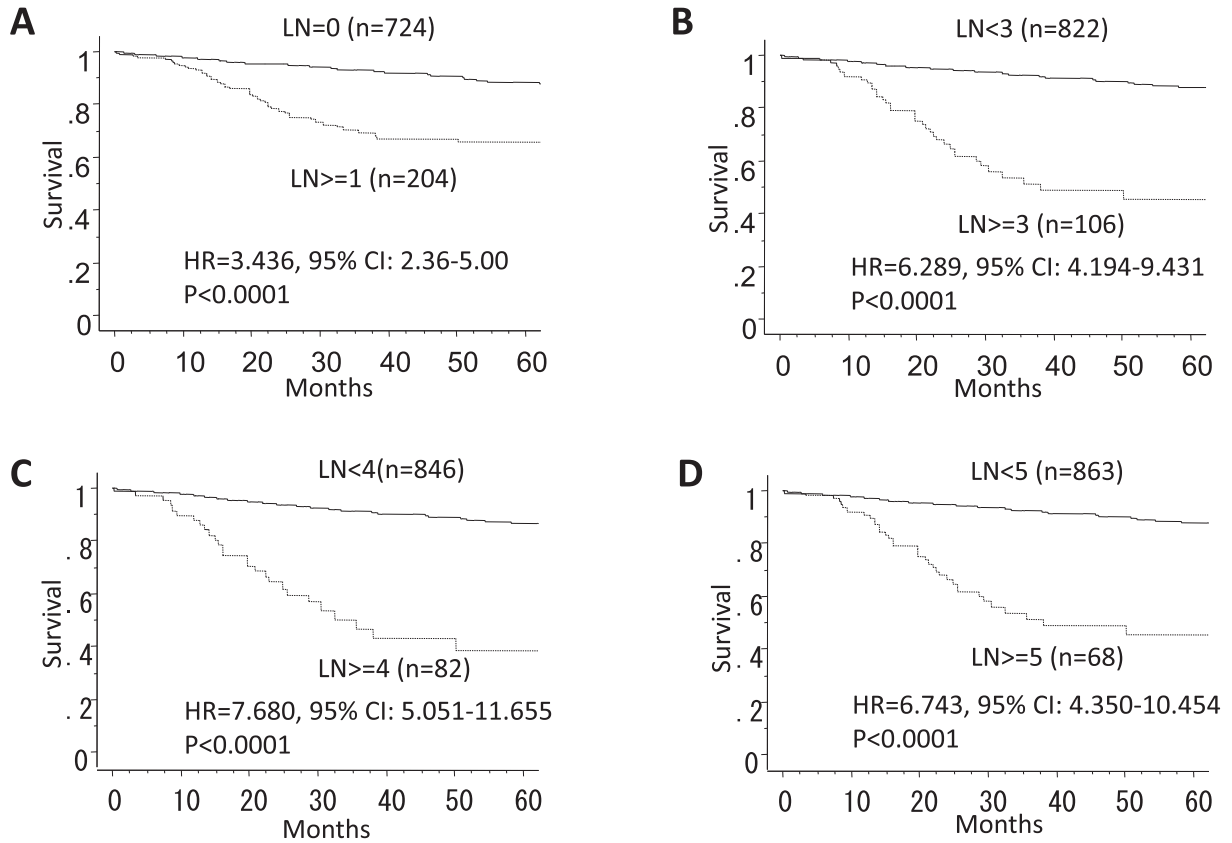
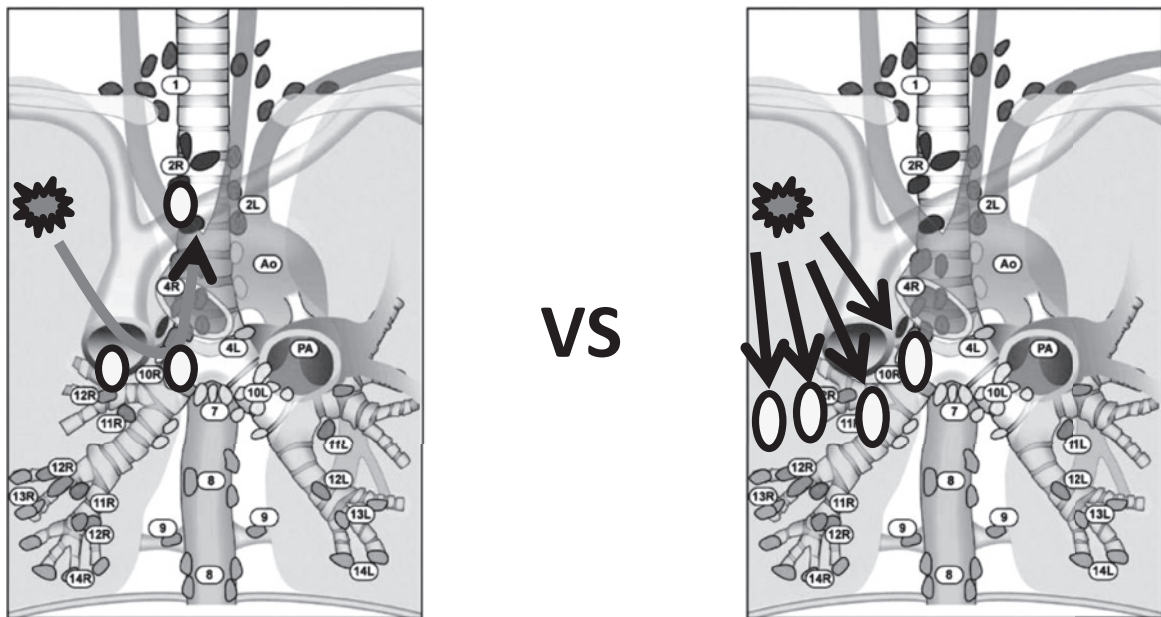


Figure 3. Overall survival in relation to total number of involved lymph nodes.



pN2 and
 less than 3 involved LNs

pN1 and
 4 or more involved LNs

Figure 4. Hypothesis: 4 involved lymph nodes > pN2.

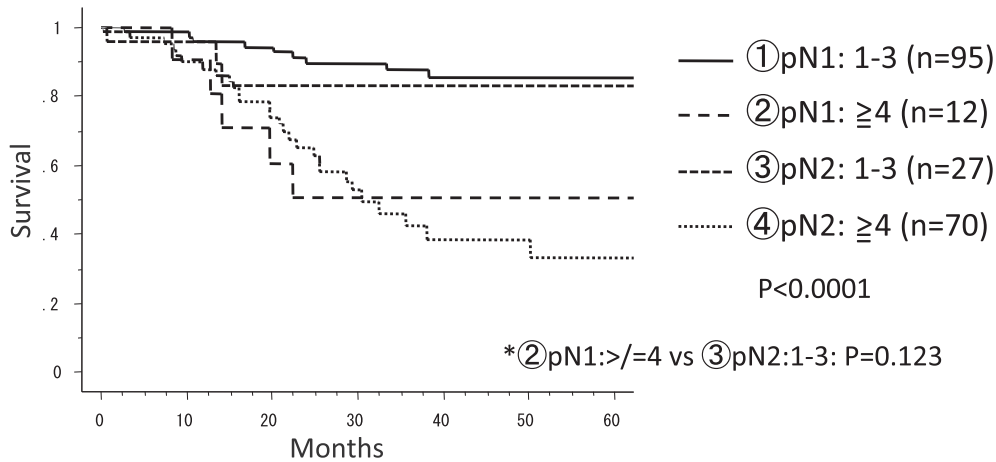


Figure 5. Comparison of overall survival based on location and total number of involved lymph nodes.

その予後に関して最近報告された論文をまとめたものである。⁴⁷ 対象となる病期は異なるが、概ね10個程度のリンパ節を郭清することが、正確な病期評価につながり、結果としてある一定の予後の改善に寄与するとまとめることができる。なお、IASLCが2009年に出版した *Staging Manual in Thoracic Oncology* の82ページに下記のように記載され、少なくとも6個以上のリンパ節の評価をするように推奨している。The UICC recommends that at least 6 lymph nodes/stations be removed/sampled and confirmed on histology to be free of disease to confer pN0 status.

Figure 2は本研究の対象症例を用いて、リンパ節郭清個数と予後の関係性を評価したものである。平均郭清個数が15個であったため、5個、10個、15個、20個を基準にそれ未満、以上で生存曲線を描き、その有意差をLog-rank検定した。その結果は10個を境に有意差が認められなくなった。これは概ね10個程度の郭清により予後を正確に評価することができるが、それ以下はもちろんのこと、それ以上郭清をしても予後には寄与しないと筆者は考えている。

3. リンパ節転移個数と予後

本研究の最終目標であるリンパ節転移個数と解剖学的位置と予後との関係性を評価する前に、予後を最も反映するリンパ節転移個数を定める必要がある。Figure 3はリンパ節転移個数とその予後との関係性を示した生存曲線である。もちろんリンパ節転移の有無そのものが予後に寄与することは明らかであるが、その生存曲線の開きとHRの値から4個未満と以上で最も差が認められた。よってリンパ節転移個数は4個が1つのベンチマークと言える。

4. リンパ節転移の解剖学的位置と個数

最後に、本章のメインテーマであるN因子分類（解剖学的位置と転移個数）の方向性として、本対象のリンパ節転移を認めた204例を用いて以下の統計学的検討を行った。Figure 4のイラストを用いて説明をする。左側のイラストは従来の解剖学的位置に基づく評価方法であり、腫瘍からの距離がより予後に反映するとの考え方である。一方、右側のイラストは解剖学的位置よりも転移個数がより予後に反映するとの考え方である。筆者はこれを検証するために次の4群に分類してその予後への影響を検討した。① pN1: 1-3; N1群までの転移で個数は1~3個、② pN1: ≥ 4 ; N1群までの転移で個数は4個以上、③ pN2: 1-3; N2群までの転移で個数は1~3個、④ pN2: ≥ 4 ; N2群までの転移で個数は4個以上。結果はFigure 5に示すが、最も予後の良い群は①で、最も予後の悪い群は④でありその有意差は $P < 0.0001$ であった。しかし、従来の解剖学的位置による評価では予後の悪いと考えられる③はその曲線が①にはほぼ重なり、さらに予後の良いと考えられる②は④に重なっている。残念ながら症例数が少なく②、③の間での有意差は認められなかった($P = 0.123$)が、その曲線からは明らかに解剖学的位置よりも個数の方がより生物学的悪性度を反映するように考えられる。

考 察

リンパ節転移の有無とその程度は肺癌の予後因子のなかで最も重要な因子の1つである。現在、N因子はその解剖学的位置により規定されている。大腸癌をはじめ、泌尿器、頭頸部癌では既に規約にリンパ節転移個数がN因子規定に組み込まれている。当院の肺癌切除928例の検討では、リンパ節転移個数も予後因子として重要であ

り、今後の改訂では解剖学的位置とともに組み込む必要が示唆された。今回の 7th TNM 分類の改訂により、混在する 2 つのリンパ節マップは IASLC Map に統一され、従来曖昧であった N1, N2 の境界も明確となった。次回の TNM 分類の改訂までには約 10 年と十分な時間がある。その間、リンパ節転移の解剖学的位置と転移個数に関するデータの集積を行い、N 因子分類の方向性を検討することが望まれる。さらに今後考慮が必要となる事項として、TNM 分類そのものが、従来からの T 因子、N 因子、M 因子の 3 つの因子を反映したものだけでいいか？ という疑問がある。近年、様々な分子生物学的技法の発達により、より新しい癌の悪性度を評価する因子として、分子生物学的因子の組み込みも検討する必要があると考えている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:832-839.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997;111:1710-1717.
3. Goldstraw P. *Staging Manual in Thoracic Oncology.* 1st ed. Orange Park: International Association for the Study of Lung Cancer; 2009:77.
4. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:1029-1034.
5. Ludwig MS, Goodman M, Miller DL, Johnstone PA. Post-operative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005;128:1545-1550.
6. Ou SH, Zell JA. Prognostic significance of the number of lymph nodes removed at lobectomy in stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:880-886.
7. Bria E, Milella M, Sperduti I, Alessandrini G, Visca P, Corzani F, et al. A novel clinical prognostic score incorporating the number of resected lymph-nodes to predict recurrence and survival in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2009;66:365-371.