

The 25th Lung Cancer Workshop

胸膜浸潤 (PL) 分類と予後

蔦 幸治¹

Classification and Prognosis of Pleural Invasion

Koji Tsuta¹

¹Pathology Division, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To exposit the significance of the anatomic extent of visceral pleural invasion (VPI) in lung cancer. **Study Design.** We reviewed referenced the data in the articles which reported survival data based on elastic stains to assess VPI and 7th edition of the tumor, node, metastasis (TNM) classification of the International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer. **Results.** To define p0 as lack of pleural invasion beyond the elastic layer, p1 as invasion beyond the elastic layer, p2 as invasion to the surface of the visceral pleura and p3 as invasion of the parietal pleura. Most studies, survival was shown to be significantly worse for VPI defined as p1 or p2 compared with p0. **Conclusions.** Based on the 7th TNM classification, define VPI as invasion beyond the elastic layer (PL1 or PL2).

(JLCC. 2012;52:85-89)

KEY WORDS — Lung carcinoma, Pleural invasion, Prognosis

要旨 — **目的.** 臓側胸膜の解剖学的進展度の重要性について解説を行う. **方法.** 過去に報告された予後と、弾性線維染色を用いた胸膜浸潤の評価を行った論文と、TNM 分類第 7 版のレビューを行った. **結果.** 胸膜浸潤を胸膜浸潤を認めない p0 と、弾性板を超えて浸潤する p1、腫瘍が胸膜表面に露出する p2、壁側胸膜や胸壁へ浸

潤する p3 に分類したところ、多くの研究では胸膜浸潤は p0 と比較すると p1、p2 で有意に予後不良であった. **結論.** TNM 第 7 版では臓側胸膜浸潤を、外弾性板を超えた PL1 か PL2 のものに定義した.

索引用語 — 肺癌、胸膜浸潤、予後

はじめに

肺癌において胸膜への腫瘍の浸潤の程度により予後が異なることが明らかとなり、TNM 分類において、胸膜浸潤は T 因子の重要な構成要素の一つとして扱われている。今回 TNM 分類の改訂に際して、胸膜浸潤分類に若干の改訂が行われた。本稿は過去の胸膜浸潤の重要性を理解するために、正常の胸膜の構造、過去の重要な論文のレビューならびに今回の改訂点について解説を行う。

正常胸膜について

1) 発生

胸腔は中胚葉由来で胎生 8 週目頃に 3 腔が完成するこ

とが知られている。胸腔内には生理的に 10~15 ml の胸水を認め、呼吸運動での潤滑の役割を果たしている。

2) 胸膜の構造

胸膜は壁側と臓側とでは構造が少し異なる。Figure 1A に示すように、臓側胸膜は胸腔側より中皮細胞層→中皮下組織→外弾性層→胸膜下組織→内弾性層→肺胞の順の構造を示している。一方、壁側胸膜では Figure 1B に示すように、胸腔側から中皮細胞層→中皮下組織→外弾性層→胸膜下組織→内弾性層→結合織→肋間筋の順の構造を示している。

3) 血管・リンパ管・神経の分布

臓側胸膜の血管の分布は気管支動脈→肺静脈への経路が知られている。一方、壁側胸膜の血管の分布は部位に

¹独立行政法人国立がん研究センター中央病院病理科.

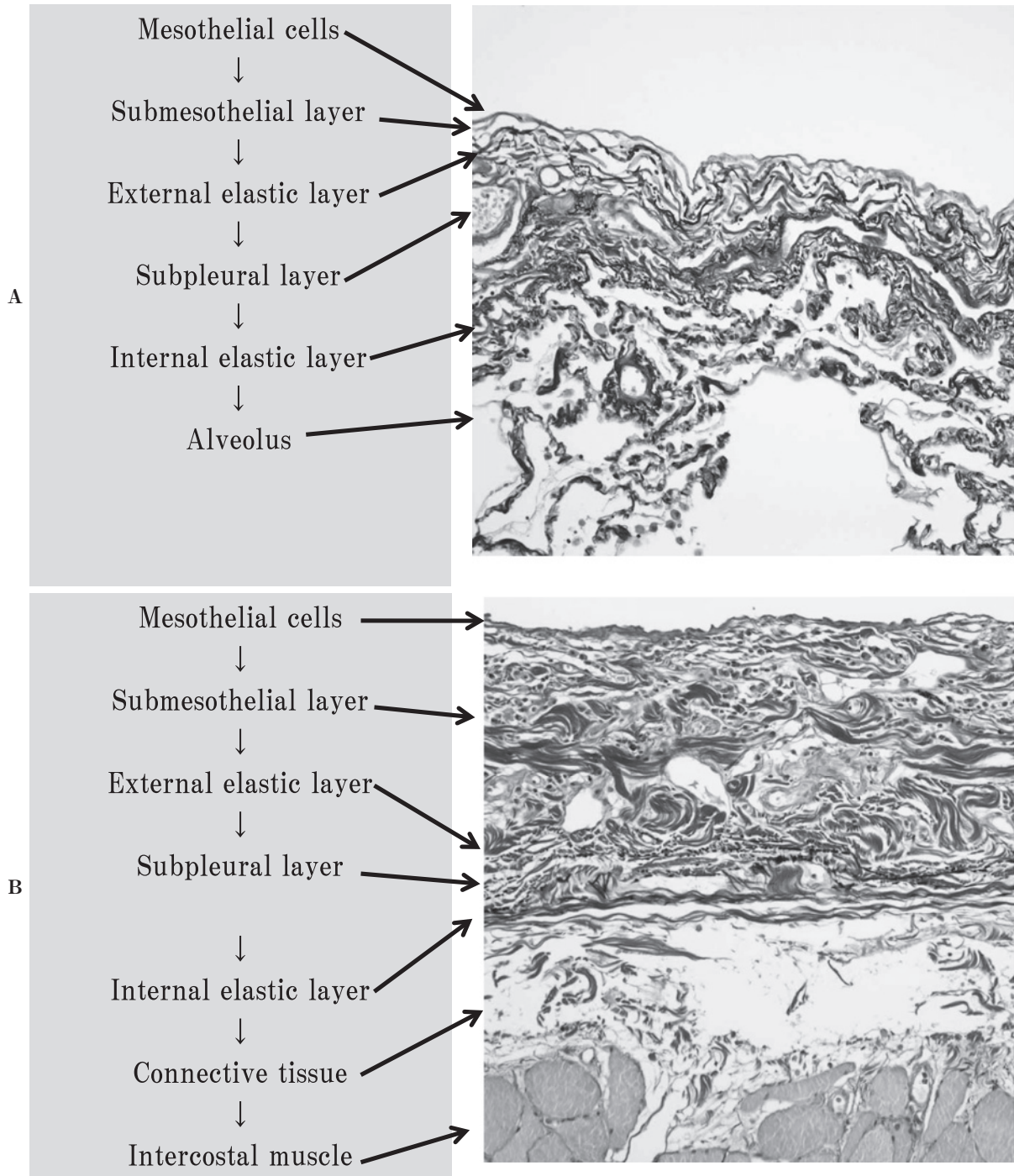


Figure 1. A) Normal visceral pleura with Elastica van Gieson stain. B) Normal parietal pleura with Elastica van Gieson stain.

より異なり、①胸壁→肋間動脈、②縦隔→心膜横隔動脈、③横隔膜部→上・筋横隔動脈、の3系統の支配が知られている。

臓側胸膜のリンパ管の分布は臓側胸膜から肺門への経路が知られている。一方、壁側胸膜のリンパ管の分布は血管支配同様に部位により異なり、①胸壁→内胸動脈・

肋間リンパ節、②縦隔→縦隔リンパ節、③横隔膜部→傍胸骨・中央横隔・後壁側胸膜、の3系統の支配が知られている。

神経支配に関しては、知覚神経は壁側胸膜に存在するが臓側には存在しない。この事実は腫瘍の壁側胸膜浸潤での疼痛出現のメカニズムを知る上で重要である。

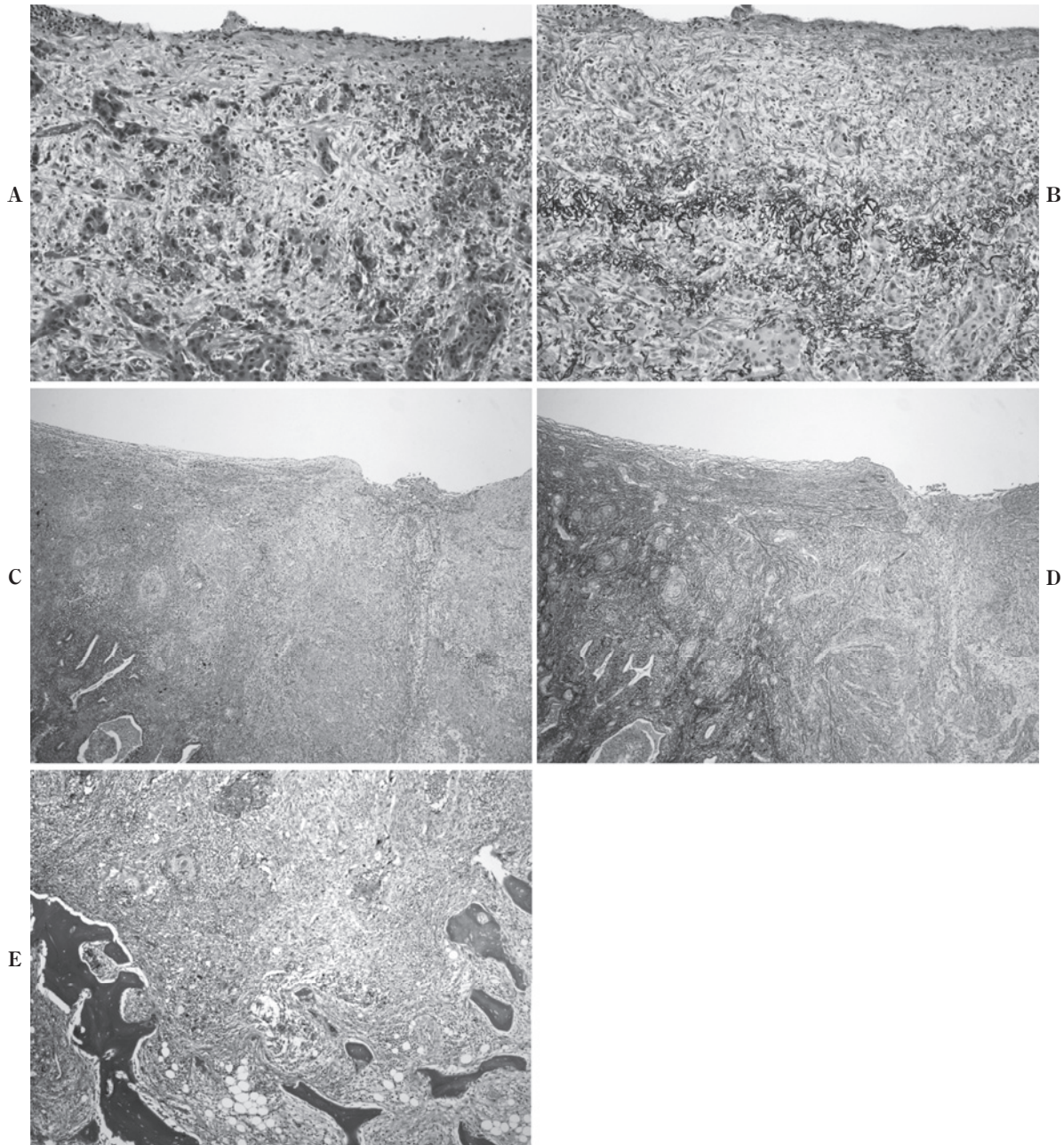


Figure 2. A) pI1; An adenocarcinoma invades beyond the elastic layer. B) Elastic van Gieson stain. C) pI2; An adenocarcinoma invades to pleural surface. D) Elastic van Gieson stain. E) pI3; An adenocarcinoma invades to rib.

腫瘍の胸膜浸潤と予後

1) 背景

腫瘍の胸膜への浸潤は肺癌の19~54%に認められて予後因子の一つとして知られ、International Union Against Cancer (UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC) による第6版TNM分類では、3cm以下の腫瘍であっても胸膜浸潤があればT1からT2へステージが変更となっていた。しかしながら、胸膜浸潤

の正確な定義はUICCやAJCCからは提供されていなかった。UICCによれば腫瘍の胸膜への露出のみでなく、漿膜粘膜炎層への浸潤と記載されているが、胸膜弾性板との関係については記載されていない。¹ Hammarらは、胸膜浸潤を認めないp(pl)0と、弾性板を超えて浸潤するp(pl)1 (Figure 2A, 2B)、腫瘍が胸膜表面に露出するp(pl)2 (Figure 2C, 2D)、壁側胸膜や胸壁へ浸潤するp(pl)3 (Figure 2E)に分類し、胸膜浸潤はp(pl)1以上と定義し予後因子として重要であることを証明し



Figure 3. A) CD31 staining highlighted the blood vessels. B) D2-40 staining highlighted the lymph vessels.

Table 1. Survival Analysis by Assessment of Visceral Pleural Invasion Using Elastic Stains

Year	Author	Frequency of VPI (%)	Survival data	Reference
1999	Bunker ML	54	p1/p2 inferior to p0	5
2001	Manac'h D	19	p1/p2 inferior to p0	6
2003	Kang JH	26	p1/p2 inferior to p0	7
2004	Osaki T	27	p1 and p2 inferior to p0, but no differences between p1 and p2	8
2004	Shimizu K	36	p1 and p2 inferior to p0, but no differences between p1 and p2	9
2005	Shimizu K	27	p1/p2 inferior to p0	10

Modified the reference 11.

た.² しかしながら、日本の肺癌取り扱い規約第6版では胸膜浸潤は胸膜表面への露出 p (pl)2のみを胸膜浸潤と定義し p (pl)1は胸膜浸潤とは定義していなかった。³

胸膜への浸潤がなぜ予後に影響するのかは明らかでないが、Figure 3A, 3Bに示すように臓側胸膜には血管・リンパ管が豊富に存在し、同部への浸潤は全身への腫瘍進展に関係しているとの考えもある。また、胸膜浸潤により胸腔内に腫瘍が播種され胸膜癌腫症を来すことも予後不良の原因と考えられているが、胸腔洗浄細胞診陽性例の検討では、必ずしも胸膜癌腫症が直接死因となるわけではなく、遠隔転移により予後不良になることが知られており、胸膜浸潤は腫瘍の有する破壊的増殖能の部分像をみているとも考えられる。⁴

2) 過去の胸膜浸潤と予後に関する論文 (Table 1)

過去の論文によればすべての論文で p (pl)0と p (pl)1/2を比較すると予後不良であることが統計的に証明されている。⁵⁻¹¹ さらにOsakiら⁸とShimizuら⁹の検討では p (pl)1と p (pl)2の比較において p (pl)1も p (pl)2同様 p (pl)0と比較すると予後不良で、p (pl)1と p (pl)2間に差がないことが証明された。これらの結果が重視され新TNM分類では p (pl)1以降が正式に胸膜浸潤であると定義されるに至った。

肺癌取り扱い規約第7版の胸膜浸潤における注意点 (Table 2)

胸膜浸潤の表記“p”が pathological の頭文字と混同する可能性があるとのことで“PL (pl)”の表記に変更となった。

p (pl)1以上が胸膜浸潤と定義されたことから、腫瘍径が3 cm以下の p (pl)1の症例は以前はT1扱いであったがT2aへ変更された。

p (pl)3は、以前は胸壁、横隔膜、縦隔臓器浸潤、分葉している場合の葉間を超えての他肺葉浸潤のみであったが、第7版では分葉の有無に関係なく他肺葉へ浸潤が認められれば p3として扱われることとなった。

また、壁側胸膜浸潤については深達度をT因子に付加して記載することが要求されることとなった (例：pT3a 壁側胸膜まで浸潤している。pT3b 胸内筋膜 (endothoracic fascia) まで浸潤している。pT3c 肋骨または胸壁軟部組織まで浸潤している)。

胸膜浸潤診断時の注意点

1) 切り出し時の注意点

正確な胸膜浸潤を評価するためには切り出しが非常に

Table 2. Differences of p and T Factor in Tumor Sizes ≤ 3 cm in the 6th and 7th Editions

Degree of pleural invasion	6 th edition		7 th edition	
	p factor	T factor	PL factor	T factor
Beneath the elastic layer	0	1	0	1
Beyond the elastic layer	1	1	1	2a
Pleural surface	2	2	2	2a
Other ipsilateral lobe invasion				
with incomplete lobe formation	0	1	3	2a
with complete lobe formation	3	2	3	2a

重要である。現在肺癌の切り出しはCT方向で切り出されるものが多いと考えられるが、胸膜陥入の方向がCT断面で直交しない場合は切り出し方向を考慮し直すべきである。

2) 弾性線維染色の有用性と限界

多くの症例では胸膜浸潤の判定は通常のhematoxylin-eosin(HE)標本で十分に評価可能であるが、pI0とpI1の鑑別を要する場合や臓側胸膜と壁側胸膜が癒着している場合には弾性線維染色が有用である。Bunkerら⁵は、弾性線維染色を用いることでHE染色で胸膜浸潤なしと判定された内の40%で浸潤が同定され、浸潤と考えられた内の5%で浸潤の過剰評価が認められたと報告している。

しかしながら、胸膜直下に著明な虚脱線維化を来した症例では、弾性線維が凝集により内外弾性板が判定困難になる場合がある。このような場合には、凝集の少ない部位から内外弾性板を追うことで正しい診断が可能になる場合が多い。

3) 壁側胸膜浸潤の判定時の注意点

胸膜浸潤巣周囲での脂肪織の存在は壁側胸膜浸潤を疑う所見であるが、間質性肺炎合併症例などでは臓側胸膜への脂肪細胞の集簇が認められ、同部への浸潤を壁側胸膜浸潤と判断しないように注意が必要である。前述の弾性線維染色で壁側胸膜弾性板の存在の確認や、執刀医への問い合わせが正しい診断に重要である。

まとめ

胸膜への浸潤は、胸膜弾性板を超えた浸潤PL(pI)1と定義され、腫瘍径が3cm以下であってもPL(pI)1の場合はT2a(pT2a)として扱うことに変更された。葉間胸膜への浸潤は分葉の有無にかかわらず、癌組織が肉眼的に葉間を超えて隣接肺葉に及んでいる場合を葉間PL3として扱うことと定義された。PL(pI)0とPL(pI)1の鑑別が難しい場合には弾性線維染色の使用が推奨される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. International Union Against Cancer. *TNM Supplement, A Commentary on Uniform Use*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss; 2003.
2. Hammar SP. Common Tumors. In: Dail DH, Hammar SP, eds. *Pulmonary Pathology*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1994:1138.
3. Japan Lung Cancer Society. *Classification of Lung Cancer*. First English ed. Tokyo: Kanehara Publishing; 2000.
4. Vicidomini G, Santini M, Fiorello A, Parascandolo V, Calabrò B, Pastore V. Intraoperative pleural lavage: is it a valid prognostic factor in lung cancer? *Ann Thorac Surg*. 2005;79:254-257.
5. Bunker ML, Raab SS, Landreneau RJ, Silverman JF. The diagnosis and significance of visceral pleural invasion in lung carcinoma. Histologic predictors and the role of elastic stains. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:777-783.
6. Manac'h D, Riquet M, Medioni J, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Danel C. Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1088-1093.
7. Kang JH, Kim KD, Chung KY. Prognostic value of visceral pleura invasion in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23:865-869.
8. Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Yamada S, Yasumoto K. Visceral pleural involvement in nonsmall cell lung cancer: prognostic significance. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1769-1773.
9. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Yokose T, Ishii G, 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.
10. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:160-165.
11. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1384-1390.