

INVITED REVIEW ARTICLE

日本胸腺研究会による胸腺上皮性腫瘍の全国データベース事業

奥村明之進¹

A Japanese Nationwide Retrospective Database of Thymic Epithelial Tumors Constructed by the Japanese Association for Research on the Thymus (JART)

Meinoshin Okumura¹

¹*Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.*

ABSTRACT — Although the Masaoka clinicopathological staging system for thymoma has been adopted globally since it was presented in 1982, some modifications or revision have been necessary due to changes and progress in clinical practice and basic research on thymic epithelial tumors. The International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) was established in 2010 with the aim of leading international research activities. The ITMIG attempted to construct a global database to build on the TNM classification system to establish a new staging system for thymic epithelial tumors. The Japanese Association for Research on the Thymus (JART) started a nationwide retrospective database project and collected 3033 cases from 32 institutes, and contributed to the ITMIG database, which consisted of 10808 cases. The TNM classification was presented after an analysis by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), and final approval by the Union for International Cancer Control (UICC). A total of 8 research projects using the JART retrospective database have been completed.

(*JJLC*. 2018;58:2-7)

KEY WORDS — Thymoma, Thymic carcinoma, Thymic neuroendocrine tumor, Japanese nationwide database

Corresponding author: Meinoshin Okumura.

要旨 — 胸腺上皮性腫瘍の臨床において国際的に最も一般的に用いられてきた病期分類は正岡病期分類であったが、その提唱後、30年以上が経過し臨床と研究の進歩により改善の余地も指摘されてきた。また胸腺上皮性腫瘍にはUICCによって認定された病期分類がなく、検討課題でもあった。2010年、胸腺腫瘍に特化した専門性の高い国際的な研究組織として、International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG)が発足し、現代の臨床状況を反映するTNM病期分類の確立のための国際データベースの構築事業が開始された。日本では日本胸腺研究会が主導して2013年に、1991年から2010年までの手

術症例3033例の後ろ向きデータベースが完成し、国際データベースに貢献した。このデータベースをもとにTNM分類が提案され、2016年にはUICCに承認された。日本のデータベースは32の参加施設によって研究にも利用され、これまでに8編の英文論文として研究内容が発表されている。しかしながら、今回のデータベースは外科治療データベースであり、非切除症例は含まれていない。今後、前向きデータベースの構築により、TNM分類の検証と修正が必要である。

索引用語 — 胸腺腫、胸腺癌、胸腺神経内分泌性腫瘍、日本全国データベース

1 胸腺上皮性腫瘍の病期分類の歴史

胸腺腫の病期分類の試みは1970年代から始まる。

Berghらは1978年、胸腺腫の病期分類として3段階の分類を提案し、I期を被膜内までの浸潤、II期を縦隔脂肪組織までの浸潤、III期を周囲臓器への浸潤あるいは胸腔

¹大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科。

論文責任者：奥村明之進。

内転移あるいは両者、と定義した。¹ 続いて Wilkins らも 1979 年に胸腺腫の 3 段階の病期分類を提案し、I 期を被膜内までの浸潤、II 期を縦隔脂肪組織、縦隔胸膜、心膜までの浸潤、III 期を周囲臓器への浸潤あるいは胸腔内転移あるいは両者、と定義した。² 1982 年に Masaoka (正岡) らが提案した病期分類は、Bergh らと Wilkins らによる 3 段階の病期分類を合わせて、さらに 5 段階に分類したものである。³

その他にも、1991 年に GETT (Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques) によって提案された胸腺腫の病期分類、⁴ 1994 年に Koga らによって提案された胸腺腫の病期分類があるが、⁵ 正岡病期分類が国際標準の病期分類として用いられてきたのが現状である。正岡病期分類が胸腺腫の性質をよく反映しており、臨床使用に耐えるものであったためと思われる。

しかしながら胸腺上皮性腫瘍をめぐる臨床研究の進歩とともに、正岡病期分類にも疑問点や問題点が明らかになりつつある。たとえば、正岡病期分類の II 期の定義の被膜浸潤や縦隔胸膜浸潤に臨床的意義があるのかどうか、III 期の定義が広範な病態を包含するため不均一な集団と考えられること、リンパ節転移の意義が不明確であること、さらには胸腺腫・胸腺癌・胸腺の神経内分泌性腫瘍では腫瘍学的な性質が異なるため別個の病期分類が必要なのではないかなど、改善の余地がある。

一方、他の臓器癌と違って胸腺上皮性腫瘍では TNM 分類が活用されていない。これまでに Yamakawa ら、⁶ Tsuchiya ら、⁷ World Health Organization (WHO)、⁸ Istituto Nazionale Tumori (Milano, Italy)⁹ が独自の TNM 分類の提案を行ってきたが、Union for International Cancer Control (UICC) の承認は得られておらず、UICC による TNM 分類の定義と病期分類の確立が待たれていた。

II International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) の発足

日本には正岡らの尽力により、日本胸腺研究会 (JART) という胸腺疾患・胸腺腫瘍・重症筋無力症の臨床研究・基礎研究に特化した研究会が 1982 年に発足し、日本国内での情報発信と研究推進を行ってきた。しかし国際的には同様の組織はなく、胸腺腫瘍の研究における国際的交流は乏しかった。そういう状況下で米国 Yale 大学の Frank Detterbeck らの働きかけにより 2009 年に International Conference on Thymic Malignancies が米国 National Institutes of Health (NIH) で開催され、これを契機として 2010 年に ITMIG が発足し、第 1 回の研究会がニューヨークで行われ、胸腺腫瘍の国際的研究会として活動を開始した。ITMIG は、国際的な議論を進め

るにあたっての共通理解の必要性により、国際標準の TNM 分類と病期を確立することとなった。

III 胸腺上皮性腫瘍の国際データベースと日本の貢献

2007 年当時、ヨーロッパでは European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) の Thymic Domain が活動しており、Torino 大学の Enrico Ruffini らが中心となってヨーロッパの胸腺上皮性腫瘍の後ろ向きデータベース事業を始めていた。ESTS はすでに約 1700 例の症例を集積しており、ITMIG、ESTS および日本が協力して国際データベースを構築することとなった。

日本では JART が、日本の後ろ向きデータベースを担当することとなり、32 施設の協力により 1991 年から 2010 年までの手術症例 3033 例が集計された。ITMIG 参加施設、ESTS、JART のデータベースにより、最終的に胸腺上皮性腫瘍症例 10808 例の後ろ向き国際データベースが完成した。参加国は 22 カ国で、Figure 1 に国別の登録症例数を示す。日本からは 2897 例が登録され、最大症例数の貢献をした。1000 例以上の登録をしたのは日本、米国、イタリア、ドイツ、中国の 5 カ国である。

国際データベースの登録症例の治療内容は、8145 例で評価された。その内訳を Figure 2 に示す。外科治療のみが 3227 例、外科治療に放射線治療あるいは化学療法を併用した症例が 2935 例で、外科治療を受けている症例は全体で 6162 例であった。一方、外科治療を伴わない症例は全体で 73 例のみであった。さらに、1910 例で治療についての詳細が不明であったので、治療方法が特定された症例 6235 例中の 98.8% が外科治療を受けていたことになり、このデータベースは主として外科治療データベースであり、切除不能の進行した胸腺上皮性腫瘍、特にリンパ節転移や遠隔転移を伴う胸腺癌を十分に網羅していない。しかしながら、International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) の Staging and Prognostic Factors Committee (SPFC) はこの国際データベースを解析し、TNM 分類と病期を提案した (Table 1, 2)。この提案は最終的に UICC にも承認され、¹⁰⁻¹² 今後、この UICC version 8 による TNM 病期が国際的な表記になると考えられる。Figure 3 に、国際データベースの構築と UICC version 8 の TNM 分類の確立の過程を図示する。

IV 日本のデータベースを用いた研究

JART データベースは胸腺上皮性腫瘍の TNM 分類の確立のために国際データベースに参加し国際貢献したが、さらなる研究目的の使用には参加せず、日本のデータベース参加施設は JART データベースによる日本独

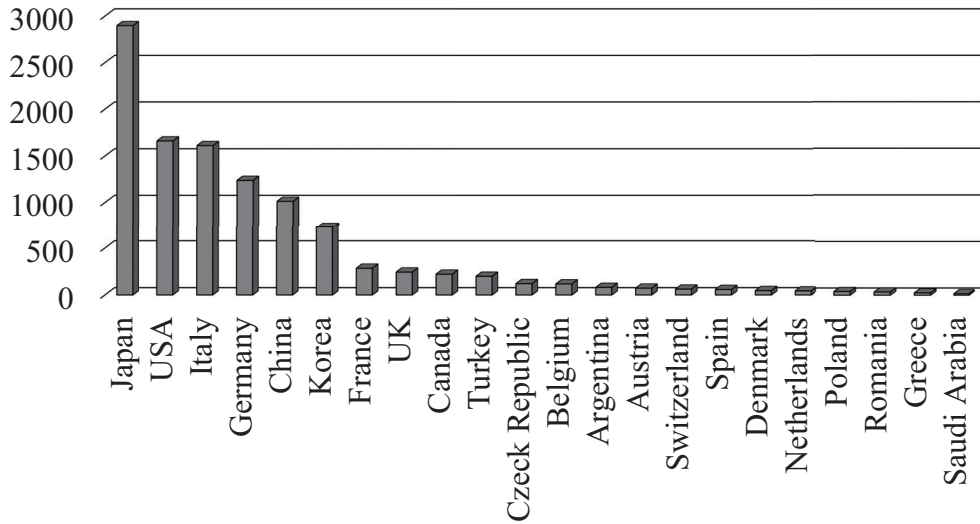


Figure 1. Countries participating in the global database and the number of cases.

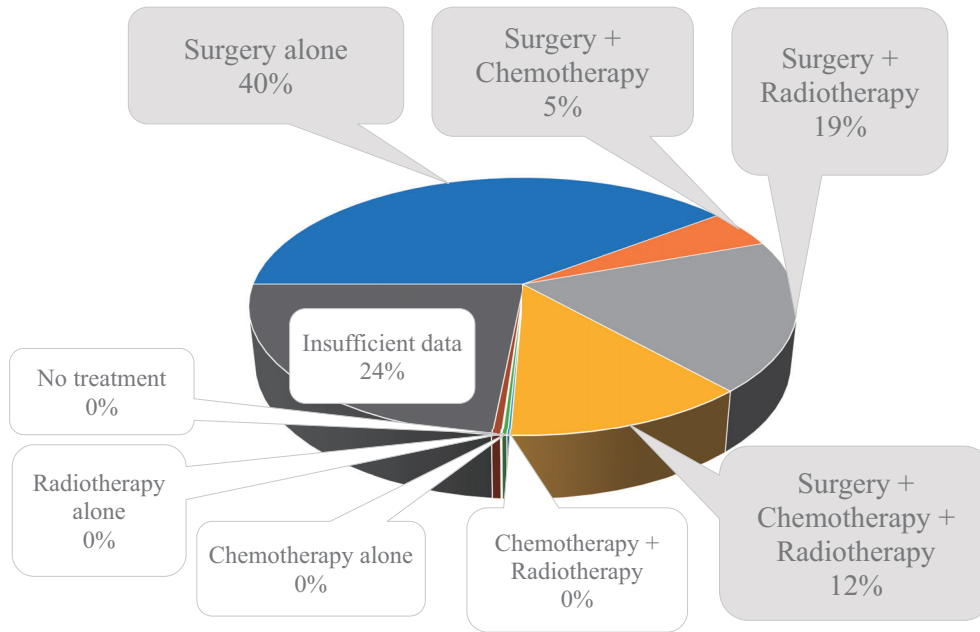


Figure 2. The treatment strategies for the cases in the global database.

自の研究を行うことを決定した。最終的に研究対象となった症例数は 2835 例で、これまでに 8 編の英文論文が発表された。以下、研究成果について述べる。

Nakagawa ら¹³は UICC TNM 分類における T1N0M0 の Stage I の胸腺腫症例を対象に胸腺全摘術の必要性について検討した。腫瘍摘出術と胸腺全摘術を propensity score matching により 281 例ずつで比較したところ、局所再発率に有意差はなかったものの、腫瘍摘出術で 2.8%、胸腺全摘術で 1.4% と胸腺全摘術で再発のリスクが低い傾向が示され、術式についてのさらなる検討の余地

が示唆された。

Agatsuma ら¹⁴は、video-assisted thoracic surgery (VATS) と胸骨正中切開を propensity score matching により 140 例ずつで比較した。VATS 群で 5 年無再発生存率 93.9%、5 年全生存率は 97.9% であり、胸骨正中切開群ではそれぞれ 97.1%、95.0% であり有意差はなく、適切な適応の下での胸腔鏡アプローチの妥当性が示唆された。

Yamada ら¹⁵は、正岡 III 期の胸腺腫において予後因子を解析したところ、胸壁浸潤が再発の独立した予測因子

Table 1. Definitions of T, N, and M

T descriptors	
T1	
A tumor that is limited to the thymus with or without encapsulation, directly invades the mediastinum alone, or which directly invades the mediastinal pleura but does not involve any other mediastinal structure.	
(Level 1 structures: thymus, anterior mediastinal fat, mediastinal pleura)	
T1a no mediastinal pleural involvement	
T1b direct invasion of the mediastinal pleura	
T2	
A tumor with direct invasion of the pericardium (either partial or full-thickness)	
(Level 2 structures: pericardium)	
T3	
A tumor with direct invasion into any of the following: lung, brachiocephalic vein, SVC, phrenic nerve, chest wall, or extrapericardial pulmonary artery or veins	
(Level 3 structures: lung, brachiocephalic vein, SVC, phrenic nerve, chest wall, hilar pulmonary vessels)	
T4	
A tumor with invasion into any of the following: aorta (ascending, arch, or descending), arch vessels, intrapericardial pulmonary artery, myocardium, trachea, esophagus	
(Level 4 structures: aorta [ascending, arch, or descending], arch vessels, intrapericardial pulmonary artery, myocardium, trachea, esophagus)	
N descriptors	
N0	No nodal involvement
N1	Anterior (perithymic) nodes
N2	Deep intrathoracic or cervical nodes
M descriptors	
M0	No metastatic pleural, pericardial, or distant sites
M1a	Separate pleural or pericardial nodule(s)
M1b	Pulmonary intraparenchymal nodule or distant organ metastasis

Table 2. Stage Grouping by T, N and M

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IVa	T any	N1	M0
	T any	N0,1	M1a
IVb	T any	N2	M0,1a
	T any	N any	M1b

であることが示された。1990年代には、正岡 III 期の胸腺腫において大血管浸潤が独立した予後因子であることが示されていたが、最近では進行病期胸腺腫に対する術前導入療法が普及してきたことがこの変化の背景にあるのかもしれない。

Okuda ら¹⁶は、IVa 期の胸腺腫において胸膜播種病変の数について検討を加え、10 個以上の播種のある症例の

全生存率は有意に不良であることを明らかにし、胸膜播種の程度によって治療方針の検討が必要であることが示唆された。

Omasa ら¹⁷は術後の放射線治療の有効性について検討した。術後放射線治療は胸腺腫においては無再発生存率にも全生存率にも寄与しなかったが、胸腺癌では術後放射線治療症例で有意に無再発生存率が良好であった。

Hishida ら¹⁸は胸腺癌の手術成績を解析し、全症例での 5 年全生存率が 61% であることが示され、切除症例では病理型の low-grade も high-grade も同様の成績であった。また興味深いことに、胸腺腫と同様に胸腺癌でも亜全摘術は全生存率の向上に貢献する可能性が示唆された。

Mizuno ら¹⁹は 420 例の再発症例の治療を検討し、再発後の 10 年全生存率は再手術症例で 68.2%、非再手術症例で 25.4% であることを明らかにし、適切な再手術の適応により良好な治療成績が得られることを明らかにした。また多変量解析により、再発までの期間と胸腺癌でないことが独立の有意の長期生存の因子であることを明らかにした。

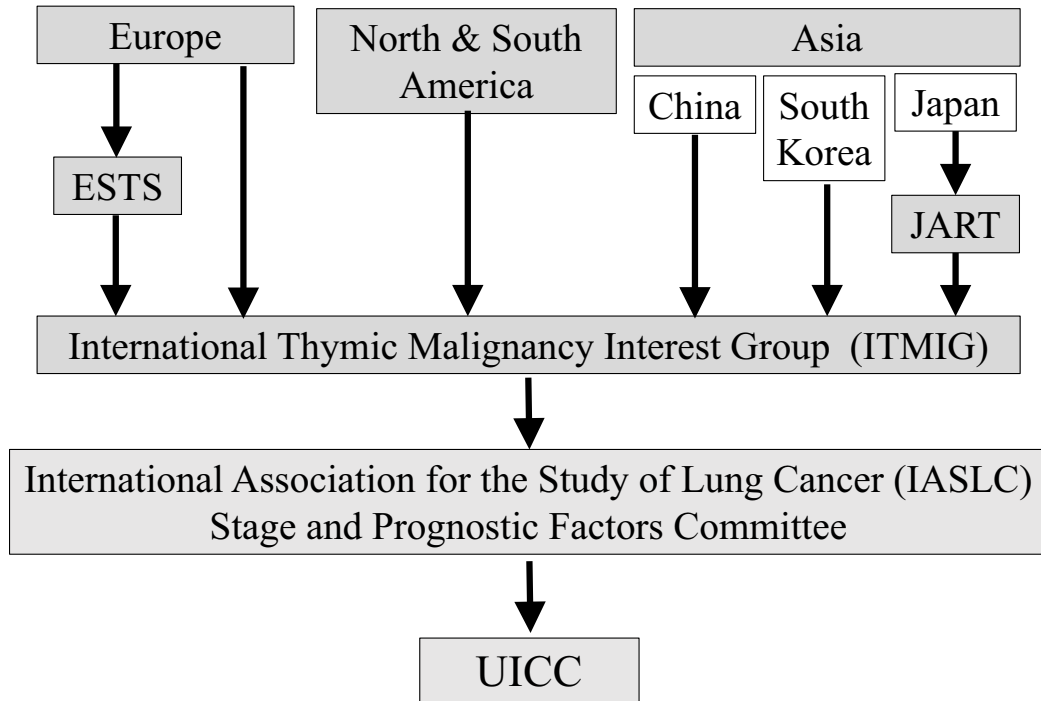


Figure 3. The construction of the global database and the process of proposing UICC TNM version 8.

Nakajima ら²⁰ は重症筋無力症について解析し、重症筋無力症は予後規定因子にはならないこと、重症筋無力症の診断のない胸腺腫症例でも 26% で抗アセチルコリン受容体抗体が陽性であること、全身型重症筋無力症症例で眼筋型よりも抗アセチルコリン受容体抗体が有意に高値であることを明らかにした。

V 終わりに

今回の日本のデータベースは外科症例データベースであり、非切除症例は網羅されていない。特に胸腺癌の遠隔転移やリンパ節転移による進行病期で非切除に終わった症例の治療成績は全く不明といえる。今後は前向きデータベースの構築により、今回提案された TNM 分類の検証を行い、特に IV 期症例についての修正が必要になってくる可能性が考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：今回の日本胸腺研究会によるデータベース事業においてご協力いただいた 32 施設（北海道がんセンター、土浦協同病院、千葉大学、がん研究センター中央病院、がん研究センター東病院、東京大学、東京医科大学、東京女子医科大学、日本医科大学、順天堂大学、駒込病院、新潟大学、静岡県立がんセンター、聖隷三方原病院、信州大学、名古屋大学、名古屋市

立大学、愛知医科大学、京都大学、大阪大学、大阪国際がんセンター、近畿中央胸部疾患センター、神戸大学、岡山大学、徳島大学、愛媛大学、四国がんセンター、九州大学、福岡大学、産業医科大学、長崎大学、熊本大学）に感謝申し上げます。

REFERENCES

- Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, Lundin P, Ridell B. Tumors of the thymus and thymic region: I. Clinicopathological studies on thymomas. *Ann Thorac Surg.* 1978;25: 91-98.
- Wilkins EW Jr, Castleman B. Thymoma: a continuing survey at the Massachusetts General Hospital. *Ann Thorac Surg.* 1979;28:252-256.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1981;48:2485-2492.
- Gamondès JP, Balawi A, Greenland T, Adleine P, Mornex JF, Zhang J, et al. Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5:124-131.
- Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int.* 1994; 44:359-367.
- Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, Niwa H, Mizuno T, Fujii Y, et al. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer.* 1991;68:

- 1984-1987.
7. Tsuchiya R, Koga K, Matsuno Y, Mukai K, Shimosato Y. Thymic carcinoma: proposal for pathological TNM and staging. *Pathol Int.* 1994;44:505-512.
 8. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumours.* Lyon: IARC Press; 2004.
 9. Bedini AV, Andreani SM, Tavecchio L, Fabbri A, Giardini R, Camerini T, et al. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1994-2000.
 10. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(Suppl 2):S65-S72.
 11. Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, Kim J, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the T Component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(Suppl 2):S73-S80.
 12. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, Okumura M, Stratton K, Giroux D, et al. Staging and Prognostic Factors Committee; Members of the Advisory Boards; Participating Institutions of the Thymic Domain. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the N and M components for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(Suppl 2):S81-S87.
 13. Nakagawa K, Yokoi K, Nakajima J, Tanaka F, Maniwa Y, Suzuki M, et al. Is thymectomy alone appropriate for stage I (T1N0M0) thymoma? Results of a propensity-score analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:520-526.
 14. Agatsuma H, Yoshida K, Yoshino I, Okumura M, Higashiyama M, Suzuki K, et al. Video-assisted thoracic surgery thymectomy versus sternotomy thymectomy in patients with thymoma. *Ann Thorac Surg.* 2017;104:1047-1053.
 15. Yamada Y, Yoshino I, Nakajima J, Miyoshi S, Ohnuki T, Suzuki M, et al. Surgical outcomes of patients with stage III thymoma in the Japanese nationwide database. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:961-967.
 16. Okuda K, Yano M, Yoshino I, Okumura M, Higashiyama M, Suzuki K, et al. Thymoma patients with pleural dissemination: nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:1743-1748.
 17. Omasa M, Date H, Sozu T, Sato T, Nagai K, Yokoi K, et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: the Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer.* 2015;121:1008-1016.
 18. Hishida T, Nomura S, Yano M, Asamura H, Yamashita M, Ohde Y, et al. Long-term outcome and prognostic factors of surgically treated thymic carcinoma: results of 306 cases from a Japanese Nationwide Database Study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:835-841.
 19. Mizuno T, Okumura M, Asamura H, Yoshida K, Niwa H, Kondo K, et al. Surgical management of recurrent thymic epithelial tumors: a retrospective analysis based on the Japanese nationwide database. *J Thorac Oncol.* 2015;10:199-205.
 20. Nakajima J, Okumura M, Yano M, Date H, Onuki T, Haniuda M, et al. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:1510-1515.