悪性黒色腫の TNM 分類と予後

悪性黒色腫の新 AJCC 病期分類と現行 UICC 分類
の比較検討：本邦 342 例に関する解析

野呂佐知子^{*1} 山本 明史^{*1} 山崎 直也^{*1} 町田 秀樹^{*1}
山崎 自子^{*2} 宇原 久^{*2} 斎田 俊明^{*2}

Comparison of current UICC-TNM classification and new AJCC-TNM classification for malignant melanoma : Analysis on 342 Japanese patients

Sachiko NORO ^{*1}, Akifumi YAMAMOTO ^{*1}, Naoya YAMAZAKI ^{*1}, Hideki MACHIDA ^{*1}, Yoriko YAMAZAKI ^{*2}, Hisashi UHARA ^{*2}, Toshiaki SAIDA ^{*2}

^{*1} Dermatology Division, National Cancer Center Hospital

^{*2} Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine

In 2000, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) proposed a new TNM classification for malignant melanoma. In this classification, tumor thickness is used in the evaluation of primary lesion and Clark's level is used only in T1 sub-classification. In addition, ulcers in primary lesions, number of regional lymph node metastases, differentiation of macroscopic metastasis from microscopic metastasis to the lymph node, and serum LDH, are taken into account in the staging and sub-staging. The International Union Against Cancer (UICC) is going to accept this new staging system. To evaluate the significance of this new classification in Japanese patients, 342 melanoma patients (214 from the National Cancer Center Hospital and 128 from Shinshu University Hospital) were analyzed by the current UICC-TNM classification and this new AJCC-TNM classification. 5-year survival rates by the UICC classification were 98% at stage I, 83% at stage II, 54% at stage III, and 14% at stage IV, and those analyzed by the AJCC classification were 95% at stage I, 72% at stage II, 43% at stage III, and 14% at stage IV. As a result, the new AJCC-TNM classification seems to be a useful indicator of prognoses for each stage and sub-stage. The 5-year survival rate at each stage of the AJCC classification was a little lower than that of the current UICC-TNM classification. Further study on many more patients is required to obtain decisive results. [*Skin Cancer (Japan)* 2002 ; 17 : 38-43]

Key words : Malignant melanoma, AJCC, UICC, TNM classification

はじめに

^{*1} 国立がんセンター中央病院 皮膚科

^{*2} 信州大学医学部 皮膚科

2000 年に America Joint Committee on

Cancer¹⁾ (以下 AJCC) により新しい悪性黒色腫の TNM 分類が提唱された (表 1, 2)。T 分類には tumor thickness を重視し, Clark のレベル分類はほとんど用いず, 原発巣の潰瘍の有無, 所属リンパ節の転移の個数や²⁾, リンパ節の肉眼的転移と顕微鏡的転移の区別, stage IV における血中 LDH 値, などが病期分類に取り入れら

れ, 病期がさらに細分類されている。近い将来, UICC-TNM 分類もこの分類法を採用する予定とされている。そこで本邦症例についてこの新 AJCC 分類の意義を検討する必要があると考え, 現行の UICC-TNM 分類と比較検討したので報告する。

表 1. 文献¹⁾より引用
Proposed TNM Classification (AJCC, 2000)

Classification		
T classification		
T1	< or = 1.0 mm	a: without ulceration
T1		b: with ulcreation or level IV or V
T2	1.0 - 2.0 mm	a: without ulceration
T2		b: with ulceration
T3	2.01- 4.0 mm	a: without ulceration
T3		b: with ulceration
T4	> 4.0 mm	a: without ulceration
T4		b: with ulcreation
N classification		
N1	One lymph node	a: micrometastasis ^a b: macrometastasis ^b
N2	2- 3 lymph nodes	a: micrometastasis ^a b: macrometastasis ^b c: in-transit met(s) / satellite (s) without metastatic lymph nodes
N3	4 or > metastatic lymph nodes, matted lymph nodes, or combinations of in- transit met (s) / satellite (s), or ulcerated melanoma and metastatic lymph node (s)	
M classification		
M1	Distant skin, SQ, of lymph node mets	Normal LDH
M2	Lung mets	Normal LDH
M3	All other visceral of Any distant mets	Normal LDH Elevated LDH

mets: metastases

^aMicrometastases are diagnosed after elective or sentinel lymphadenectomy.

^bMacrometastases are defined as clinically detectable lymph node metastases confirmed by therapeutic lymphadenectomy or then any lymph node metastasis exhibits gross extracapsular extension.

表 2. 文献¹⁾より引用
Proposed Stage Groupings for Cutaneous Melanoma (AJCC, 2000)

Clinical staging ^a				Pathologic staging ^b			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
IIIA	any T1- 4a	N1b	M0	IIIA	T1- 4a	N1a	M0
IIIB	any T1- 4a	N2b	M0	IIIB	T1- 4a	N1b	M0
					T1- 4a	N2a	M0
IIIC	any T	N2c	M0	IIIC	any T	N2b, N2c	M0
	any T	N3	M0		any T	N3	M0
IV	any T	any N	any M	IV	any T	any N	any M

^aClinical staging includes microstaging of the primary and clinical / radiologic evaluation for metastases; by convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

^bPathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial or complete lymphadenectomy, except for pathologic Stage 0 or Stage IA patients, who do not need pathologic evaluation of their lymph nodes.

対象および方法

1984 年～ 1998 年の 15 年間に受診し、2000 年 6 月まで経過観察しえた 342 症例の悪性黒色腫を対象とした。内訳は、国立がんセンター中央病院皮膚科が 214 例で信州大学付属病院皮膚科は 128 例である。統計学的解析は Kaplan-Meier 法を用いて生存率を算出し、有意差検定には Logrank-Wilcoxon 法を用いた。

結 果

stage 分類に関しては 342 例を現行 UICC-TNM 分類で分類すると、stage I は 50 例、stage II は 98 例、stage III A (pT4,N0,M0) は 75 例、III B (anyT,N1,2,M0) は 65 例、stage IV は 54 例である。それを新しい AJCC-TNM 分類で分類すると表 3 のごとく、UICC stage I 50 例は AJCC stage IA に 36 例、stage IB に 12 例、stage II A に 2 例移行する。UICC stage II 98 例は、AJCC stage IA に 2 例、stage IB に 30 例、stage II A に 38 例、stage II B に 26 例、stage III C に 2 例移行する。UICC stage III A の 75 例は、

AJCC stage IB に 2 例、stage II A に 5 例、stage II B に 31 例、stage II C に 30 例、stage III B に 2 例、stage III C に 5 例移行する。UICC stage III B の 65 例は AJCC-TNM 分類によると stage III A に 6 例、stage III B に 10 例、stage III C に 49 例移行する。よって、新 AJCC-TNM 分類で

表 3. UICC 分類から AJCC 分類への stage の移行

UICC→新AJCC		新AJCC病期別症例数	
I :50	IA :36 IB :12 IIA :2	IA :38 IB :44	I :82
II :98	IA :2 IB :30 IIA :38 IIB :26 IIIC :2	IIA :45 IIB :57 IIIC :30	II :132
IIIA :75	IIB :2 IIA :5 IIB :31 IIC :30 IIIB :2 IIIC :5	IIIA :6 IIIB :12 IIIC :56	III :74
IIIB :65	IIIA :6 IIB :10 IIIC :49		
IV :54	IV :54	IV :54	IV :54

は stage I A は 38 例, stage I B は 44 例 (stage I : 計 82 例), stage II A は 45 例, stage II B は 57 例, stage II C は 30 例 (stage II : 計 132 例), stage III A は 6 例, stage III B は 12 例, stage III C は 56 例 (stage III : 計 74 例) となった。UICC stage IV 54 例はそのまま AJCC stage IV 54 例となる (表 3)。

次に 5 年生存率については、亜分類なしの場合、UICC stage I は 98%, UICC stage II 83%, UICC stage III 54%, UICC stage IV 14% であるのに対し、AJCC stage I は 95%, AJCC stage II は 72%, AJCC stage III は 43%, AJCC stage IV 14% であった (図 1)。次に、亜分類された場合の 5 年生存率は、AJCC stage I A は 100%, I B は 92%, AJCC stage II A は 81%, II B は 73%, II C は 58%, AJCC stage III A は 100%, III B は 57%, III C は 38%, AJCC stage IV 14% であった。UICC, AJCC 両 stage とも、予後と stage はよく相関しているが、AJCC stage と UICC stage を同じ stage で比べてみると AJCC stage は UICC stage より stage が軽く分類されることが明らかにされた ($P < 0.001$)。亜分類なしの分類では、AJCC stage I ~ III の 5 年生存率は、UICC stage I ~ III に比べて低下していた ($P < 0.001$)。Stage IV については、n が同数であるため、5 年生存率は同様である。亜分類別でみた場合、

AJCC 分類は大体において、stage I A, I B, II A と順に予後が低下する傾向を認めるが、stage III A の予後曲線は 100% から 0% に急降下している。Stage II C と III B の予後曲線はそれぞれ 57.2%, 55.6% とほとんど差を認めなかった。

考 察

現在、本邦では悪性黒色腫の病期分類に International Union Against Cancer (UICC) ³⁾ の分類が採用され、さらに stage III については亜分類をし、pT4,N0,M0 を stage III A に Any pT,N1,2,M0 を stage III B として分けている。これに対して、米国を中心に使われてきたのが旧 AJCC-TNM 分類である。国際的な統一の必要性が望まれ、両者は会合をもち調整を重ねてきた。現行 UICC 分類の問題点については Buzaid ら ²⁾ も幾つかの指摘をしている。まず、pT の評価について、Clark level と Breslow の tumor thickness の両者の併用よりも tumor thickness のみとした方が予後をよく反映するという報告もあり ⁴⁾、議論をよんでいる。また in-transit と satellite 転移は同等に取り扱うべきだという見解や、N 分類の定義については、転移リンパ節の最大径より個数の方が予後をよく反映するとの指摘もある。

図 1. UICC 分類と AJCC 分類の予後評価
— 亜分類なし —

AJCC はこれらの予後に影響する因子を考慮し、従来よりも細かく亜分類することにより的確に予後を反映できるとして今回の新 AJCC-TNM 分類を提唱した。この分類では、T 分類については T1 は 1.0mm 以下、T2 は 1.01~2.0mm、T3 は 2.01~4.0mm、T4 は 4mm を超える厚さとして分類され、それぞれ潰瘍の有無により a と b に亜分類されている。また、1mm 以下 (T1b) の場合のみ、Clark level が併用される。N 分類は、所属リンパ節転移の個数により N1 は 1 個、N2 は 2~3 個と分類され、また肉眼的転移と顕微鏡的転移で a と b に亜分類されており、sentinel node biopsy に対応できるようになっている。また、N2 には所属リンパ節に転移は認めないが in-transit や satellite 転移のあるものを含める。N3 は所属リンパ節転移が 4 個以上の場合、あるいは個数にかかわらずリンパ節転移があり、かつ in-transit や satellite 転移又は原発巣が潰瘍を有するものが含まれる。M 分類は遠隔転移の部位で亜分類され、M1 は皮膚、皮下、(所属リンパ節を越えた) リンパ節転移であり、M2 は肺転移、M3 はその他の臓器転移と転移臓器部位にかかわらず異常 LDH の上昇が認められるものである。病期分類については Clinical staging と Pathological staging があり、Clinical staging ではリンパ節郭清を施行しなくても原発巣の tumor thickness と所属リンパ節の臨床的所見により stage を決めることができるようになっている。

UICC-TNM 分類に対してこの新 AJCC-TNM 分類の大きな相違点は、T 分類の厚さの区分を 1mm 間隔としていること、原発巣の潰瘍の有無が考慮されたこと、N 分類が所属リンパ節転移の個数³⁾によって分類されること、stage IV における血中 LDH 値の異常上昇が M の評価に反映されていること、satellite は従来 T4 に分類されていたが、in-transit と同様に (AJCC stage III) 扱われることなどである。また、staging に Clinical staging と Pathological staging があり原発巣だけの生検でもステージ評価が可能に

なっている。今回の我々の症例では、Pathological staging で分類されたものが多く、Clinical staging で評価されたものはほとんどなかった。

UICC-TNM 分類から AJCC-TNM 分類に移行させると、複数の AJCC stage に分散される。例えば、UICC stage II は AJCC stage I A から III C に、UICC stage III A (pT4,N0,M0) は AJCC stage I B から III C と幅広く移行する。中でも UICC stage II は 32% (98 例中 32 例) が AJCC stage I に、UICC stage III A (pT4,N0,M0) は 90% (75 例中 68 例) が AJCC stage I と II に移行し、軽度の stage へ移行する傾向がある。その理由の一つとしては、AJCC-TNM の T 分類が tumor thickness を 1mm 間隔で分類していることが挙げられる。UICC stage II は tumor thickness が 1.5mm から 4.0mm 以下であるので、これは AJCC stage IA から II B に相当し、また、UICC stage III A (pT4,N0,M0) は tumor thickness が 4mm 以上で所属リンパ節転移がないので、AJCC stage II B、II C に相当する。それゆえ、亜分類なしの分類で比較すると AJCC-TNM 分類の方が 5 年生存率は低くなったものと思われる (図 1)。

AJCC-TNM 分類では、stage が進むにつれて 5 年生存率は低下傾向を示したが、AJCC stage III A は症例数が 6 例と少なかったため、予期される生存曲線から逸脱していた。また、AJCC stage II C (57%) と III B (57%) との間に生存率の差が認めないのも III B の症例数が 12 例と少なかったためと思われる。

AJCC の調査では、すべての stage において予後とよく相関することが報告されている⁵⁾。我々の 2 施設共同の 342 例での検討でも、症例数の少ない一部の sub-stage を除いて、stage と予後はよく相関していた。予後をより細かく予測するのにこの AJCC-TNM 分類は有用である可能性が高いと思われる。その妥当性を検証するには、今後さらに多くの症例について長期間観察する多施設共同研究の実施が必要と思われる

る。UICC も第 6 版からはこの分類法を概ね採用する方向とされており, 今後この AJCC-TNM 分類が国際的基準となると思われる。

追 記

2001 年に AJCC-TNM 分類最終版⁶⁾ が発表され, 病期分類の一部が改訂された。本稿のデータを 2001 年 AJCC-TNM 分類最終版に従って解析したものを続編として報告する予定である。

文 献

- 1) Charles M. Balch, Antonio C. Burzaid, et al.: A new American Joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer*, 88(6): 1484-1490, 2000.
- 2) Buzaid, A.C., Tinoco, L.A., Jendiroba, D., Tu, Z.N., Lee, J.J., Legha, S.S., et al.: Prognostic value of size

of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 13: 2361-2368, 1995.

- 3) Skin tumors, Malignant melanoma of skin. In: International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of Malignant Tumors, 5th ed. Wiley-Liss, New York, 1997, pp118-121.
- 4) Morton, D., Davtyan, D., Wanec, L., et al.: Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer*, 71: 3737-3743, 1993.
- 5) Buzaid, A.C., Ross, M.I., Balch, C.M., Soong, S., McCarthy, W.H., Tinoco, L., et al.: Critical analysis of the current American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J. Clin. Oncol.*, 15: 1039-1051, 1997.
- 6) Charles, M. Balch, Antonio, C. Burzaid, et al.: Final version of the American Joint Committee on cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 19: 3635-3648, 2001.