

## 第8版国际肺癌 TNM 分期标准修订稿解读

张旻, 费霞, 周新\*

(上海交通大学附属第一人民医院呼吸科, 上海 200080)

**摘要:** 在国际肺癌协会 (IASLC) 肺癌 TNM 分期第7版基础上, 结合收集的 1999—2010 年期间 16 个国家 35 个中心 94 708 例病例中的 77 156 例数据的分析结果, 重新修订了 TNM 分期, 即第8版 TNM 分期。新分期的实施将为肺癌的预后判断提供更有力的临床依据。本文就第8版国际肺癌 TNM 分期标准修订稿的变更内容、修改依据及局限性作一解读。

**关键词:** 肺癌; TNM 分期; 解读

**中图分类号:** R734.2; R44 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2016)07-0441-05

**DOI:** 10.13683/j.wph.2016.07.003

## Proposals for revisions of the TNM descriptors in the eighth edition of the TNM classification for lung cancer

ZHANG Min, FEI Xia, ZHOU Xin\*

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

**Abstract:** The new database of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) consists of 94 708 new patients diagnosed as lung cancer during 1999 - 2010 from 35 sources in 16 countries. The database published in 2016 analyzes the TNM classification of lung cancer, which is beneficial for clinical evaluation of lung cancer. This review describes some content change, amending and limitations in eighth edition of TNM classification for lung cancer.

**Key words:** lung cancer; TNM classification; interpret

国际肺癌协会 (IASLC) 最新版肺部恶性肿瘤的 TNM 分期标准计划于 2016 年颁布<sup>[1]</sup>, 2017 年实施, 共收集来自国际 1999—2010 年期间的 94 708 例患者, 其中可分析病例数为 77 156 例肺癌患者 [其中非小细胞肺癌 (NSCLC) 70 967 例, 占 92%, 小细胞肺癌 (SCLC) 6 189 例, 占 8%], 由华盛顿癌症研究和生物分析 (CRAB) 组织完成数据分析。此版本的修订审核比历届版本更严格, 前期研究成果——新的第8版肺癌 TNM 分期建议的主要依据已发表于 2016 年 1 月的 *J Thorac Oncol*。

在过去的 10 年中, 肺癌的研究和诊治领域发生了里程碑式的突破。对于肺癌患者的诊断治疗

及预后判断可能具有重要作用的正电子体层扫描术 (PET) 等近年广泛应用于临床恶性肿瘤的分期, 旧的分期标准因暴露出的诸多问题而遭遇临床应用的瓶颈, 更具广泛性和权威性的新版国际肺癌分期标准的修订在 IASLC 的牵头下展开。第8版 TNM 分期标准大体结构仍与第7版相似, 但克服了第7版病例收集地域分布不均衡, 且在 TNM 各方面均作了更具科学性和说服力的改动, 为更准确地了解患者所处的疾病阶段、更准确地判断患者的预后及更准确地制定患者的治疗方案, 提供了参考依据。

## 1 肺癌 TNM 分期第8版与第7版研究背景的比较

目前世界各国使用的国际抗癌联盟 (UICC) 第7版肺癌 TNM 分期标准是 2009 年颁发的, 至今已有 6 年未更新, 它包含 1999—2000 年在 19 个国家 46 个研究中心接受治疗的 81 496 例可评估的 NSCLC 病例, 为回顾性研究, 虽然其较 1997 年颁布的第 5

收稿日期: 2016-04-06; 修回日期: 2016-04-17

作者简介: 张旻, 副主任医师, 呼吸科副主任, 研究方向呼吸病学。

通信作者: 周新, 教授, 呼吸科学科带头人, 研究方向呼吸病学。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81100033)。

版国际肺癌 TNM 分期标准（包括 2002 年颁布的与第 5 版完全相同的第 6 版，当时的分期依据来自于从 1975—1988 年间积累的 5 319 例原发性肺癌的病例，其样本量相对较小，且胸部 CT 检查尚未在临床分期判断中广泛应用，因而临床分期并不十分准确，同时 4 351 例患者的病例资料主要来自于同一医疗机构—MD Anderson 癌症中心，且主要为外科手术治疗病例，因此数据缺乏广泛性、代表性及内部和外部的评价标准），更具科学性、合理性、代表性及普遍性<sup>[2]</sup>。随着近年来诊断及治疗模式革命性变化，该版本的局限性和存在的问题在越来越多的国际研究资料中显现，例如肿瘤的性质描述、远处转移的数量缺乏等对预后的评价不明等<sup>[3]</sup>，催生了第 8 版的问世。

第 8 版分期为部分回顾，部分前瞻性研究，共收集来自国际 1999—2010 年间的 94 708 例患者，数据来自 16 个国家的 35 个数据库，分别为欧洲 46 560 例 (49%)，北美洲 4 660 例 (5%)，亚洲 41 705 例 (44%)，澳洲 1593 例 (1.7%)，南美洲 190 例 (0.3%)，由于未知或不同的病理及不完整的分期信息，排除病例数为 17 552 例，占 18%，可用于分析病例数为 77 156 例肺癌患者。由此可见，此次病例来源分布五大洲，虽来自北美和澳洲的病例较前减少，但人口众多的亚洲病例收集数量较第 7 版时显著提高，占比由第 7 版的 11.5% 上升至第 8 版的 44%，并首次纳入南美洲病例。第 8 版治疗方案涵盖手术病例 (57.7%)，放疗+手术病例 (1.5%)，化疗+手术病例 (21.1%)，化疗病例 (9.3%)，化疗+放疗病例 (1.5%)，以及手术、化疗和放疗三种治疗病例 (4.7%)，无来自临床研究的病例，除欧洲外，其他地区尤其是亚洲，分期均以早期为主。SCLC 病例以晚期多见，在排除临床研究的病例后，单独接受化疗或放化疗的 SCLC 病例较第 7 版减少。最终的数据分析在原有解剖学元素上增加了 23 个非解剖学元素，上述两类元素在预后指数上的结合可使 TNM 对于预后的预测更具个体化，也更精准，专家来自生命科学、癌症研究及统计学等各个领域，由华盛顿癌症研究和生物分析 (CRAB) 组织完成，评

价体系较为科学全面。结合近年来 PET-CT 的广泛应用，第 8 版 TNM 分期标准具有更高的权威性和认同度以及评价的准确性。

## 2 新版 TNM 分期主要变更内容

### 2.1 T 分期

① T1，肿瘤最大直径 $\leq 3$  cm，同时以 1 cm 为界将之细化为 T1a ( $\leq 1$  cm) 及 T1b ( $> 1$  cm,  $\leq 2$  cm) 以及 T1c ( $> 2$  cm,  $\leq 3$  cm)。② T2，重新定义肿瘤直径 $> 3$  cm 且 $\leq 5$  cm，同时以 1 cm 为界将之细化为 T2a ( $> 3$  cm,  $\leq 4$  cm) 及 T2b ( $> 4$  cm,  $\leq 5$  cm)。③ T3，重新定义肿瘤直径 $> 5$  cm 且 $\leq 7$  cm。④ T4，重新定义肿瘤直径 $> 7$  cm。⑤ 支气管受累隆突小于 2 cm，但不侵犯隆突，和伴有肺不张/肺炎归为 T2。⑥ 侵犯膈肌定义 T4。⑦ 删除纵隔胸膜浸润-T 分期术语<sup>[4]</sup>。

### 2.2 N 分期

继续使用原 N 分期方法，但提出了转移淋巴结的位置，① N1，pN1a 仅有单站病理 N1；pN1b 为多站病理 N1。② N2，pN2a1 为单站病理 N2，无病理 N1，即跳跃转移；pN2a2 为单站病理 N2，有病理 N1，单站或者多站；pN2b 为多站 N2<sup>[4]</sup>。

### 2.3 M 分期

将 M1 分为 M1a、M1b 及 M1c：① M1a 局限于胸腔内，包括胸膜播散（恶性胸腔积液、心包积液或胸膜结节）以及对侧肺叶出现癌结节归为 M1a。② 远处器官单发转移灶（肺/胸膜外）归为 M1b。③ 多个或单个器官多处转移为 M1c<sup>[4]</sup>。

### 2.4 TNM 分期

① I A 期分为 I A1、I A2 和 I A3。② T1a, bN1 由 II A 期改为 II B 期。③ T3N1 由 II B 期改为 III A 期。④ T3N2 由 III A 期改为 III B 期。⑤ T3-4N3 更新为 III C 期。⑥ M1a 和 M1b 更新为 IV A，M1c 更新为 IV B<sup>[4]</sup>（表 1，2）。

## 3 第 8 版肺癌分期标准的修改依据

### 3.1 T 分期

① 关于肿瘤大小的修改：第 8 版对于 T1、T2 均以 1 cm 为界，较第 7 版进一步细化，图 1 中 A、B 两图显示 $\leq 1$  cm 的肿瘤患者 5 年生存率为

表 1 肺癌 TNM 分期 (第 8 版) 修订稿

Table 1 Revisions of the TNM descriptors in the 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification for lung cancer

T 分期	N 分期	M 分期
TX: 未发现原发肿瘤, 或通过痰细胞学或支气管灌洗发现癌细胞, 但影像学及支气管镜无法发现。	NX: 区域淋巴结无法评估。	MX: 远处转移不能被判定。
T0: 无原发肿瘤的证据。	N0: 无区域淋巴结转移。	M0: 没有远处转移。
Tis: 原位癌。		
T1: 肿瘤最大径 ≤ 3 cm, 周围包绕肺组织及脏层胸膜, 支气管镜见肿瘤侵及叶支气管, 未侵及主支气管。 T1a: 肿瘤最大径 ≤ 1 cm T1b: 肿瘤最大径 > 1 cm, ≤ 2 cm T1c: 肿瘤最大径 > 2 cm, ≤ 3 cm	N1: 同侧支气管周围及 (或) 同侧肺门淋巴结以及肺内淋巴结有转移, 包括直接侵犯而累及的。	M1: 远处转移。 M1a: 局限于胸腔内, 包括胸膜播散 (恶性胸腔积液、心包积液或胸膜结节) 以及对侧肺叶出现癌结节 (许多肺癌胸腔积液是由肿瘤引起的, 少数患者胸液多次细胞学检查阴性, 既不是血性, 也不是渗液, 如果各种因素和临床判断认为渗液和肿瘤无关, 那么不应该把胸腔积液纳入分期因素)。 M1b: 远处器官单发转移灶为 M1b; M1c: 多个或单个器官多处转移为 M1c。
T2: 肿瘤最大径 > 3 cm, ≤ 5 cm; 侵犯主支气管 (不常见, 虽可能侵犯主支气管, 仍未侵及隆突; 侵及脏胸膜; 有阻塞性肺炎或者部分肺不张。符合以上任何一个条件即归为 T2。 T2a: 肿瘤最大径 > 3 cm, ≤ 4 cm, T2b: 肿瘤最大径 > 4 cm, ≤ 5 cm。	N2: 同侧纵隔累及 (或) 隆突下淋巴结转移。	
T3: 肿瘤最大径 > 5 cm, ≤ 7 cm。直接侵犯以下任何一个器官, 包括: 胸壁 (包含肺上沟瘤)、膈神经、心包; 全肺不张 / 肺炎; 同一肺叶出现孤立性癌结节。符合以上任何一个条件即归为 T3。	N3: 对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧前斜角肌及锁骨上淋巴结转移。	
T4: 肿瘤最大径 > 7 cm; 无论大小, 侵及以下任何一个器官, 包括: 纵隔、心脏、大血管、隆突、喉返神经、主气管、食管、椎体、膈肌; 同侧不同肺叶内孤立癌结节。		

表 2 第 8 版 TNM 分期表

Table 2 Table of 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification for lung cancer

	N0	N1	N2	N3	M1a 任何N	M1b 任何N	M1c 任何N
T1a	I A1	II B	III A	III B	IV A	IV A	IV B
T1b	I A2	II B	III A	III B	IV A	IV A	IV B
T1c	I A3	II B	III A	III B	IV A	IV A	IV B
T2a	I B	II B	III A	III B	IV A	IV A	IV B
T2b	II A	II B	III A	III B	IV A	IV A	IV B
T3	II B	III A	III B	III C	IV A	IV A	IV B
T4	III A	III A	III B	III C	IV A	IV A	IV B

91% ~ 92%, 说明早期筛查的重要性, 有必要单列一组进行进一步包括肿瘤性质 (实性、部分实性及磨玻璃结节), PET-CT 的 SUV 值界定及非外科手术的其他治疗手段探索等研究; 无论是临床分期还是病理分期, 3 cm 仍然为 T2-T1 的分割点; 从 1 ~ 5 cm, 肿瘤每增加 1 cm, 预后逐渐变差, 6 cm 的预后和 5 cm/7 cm 相似, 并未增加额外的预后判定价值; 图 1 所显示第 8 版生存曲线分隔好, 相邻生存曲线

无交叉和重叠, 生存时间差异有统计学意义, 而第 7 版 T3 和 T4 差异无统计学意义, 因此说明第 8 版根据 T 大小进一步细分后能较第 7 版更好地反映患者的预后。②关于主支气管受累: 由于研究表明主支气管受累后, 即使支气管受累距离隆突小于 2 cm, 在肿瘤大小校正基础上并未增加预后风险, 因此无论与隆突距离多少, 均归为 T2。③全肺不张 / 肺炎虽然病例少, 仅为 7 例, 但研究表明, 其较 T3 其他描述特征具有更好的预后, 因此与伴有部分肺不张 / 肺炎一同归为 T2。④如果侵犯膈肌, 5 年生存率仅为 0 ~ 30%<sup>[5-6]</sup>, 预后极差, 因此由原来的 T3 归类为 T4; ⑤纵隔胸膜浸润为病理诊断, 临床上难以判定, 故取消该术语。

### 3.2 N 分期

第 8 版相邻的病理 N 分期的生存差异具有统计学意义, 患者术后预后与病理 N 分期有关, 与 R0 切除与否无关, 且淋巴结转移的数量较转移的部位对预后更有预测价值<sup>[7]</sup>。由于研究表明 pN1a 和 pN2a1 患者生存差异无统计学意义, 而 pN2a1 和 pN2a2,

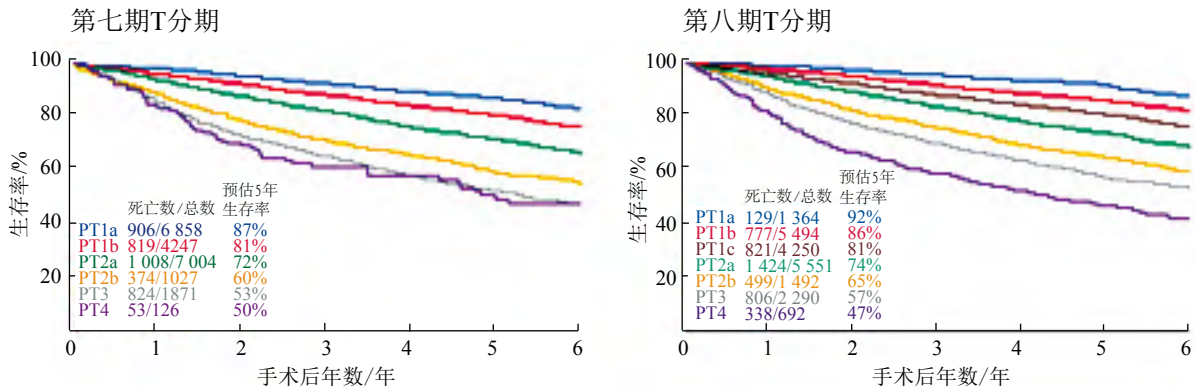


图1-A

A. 根据病理分期

A. according to pathological stage

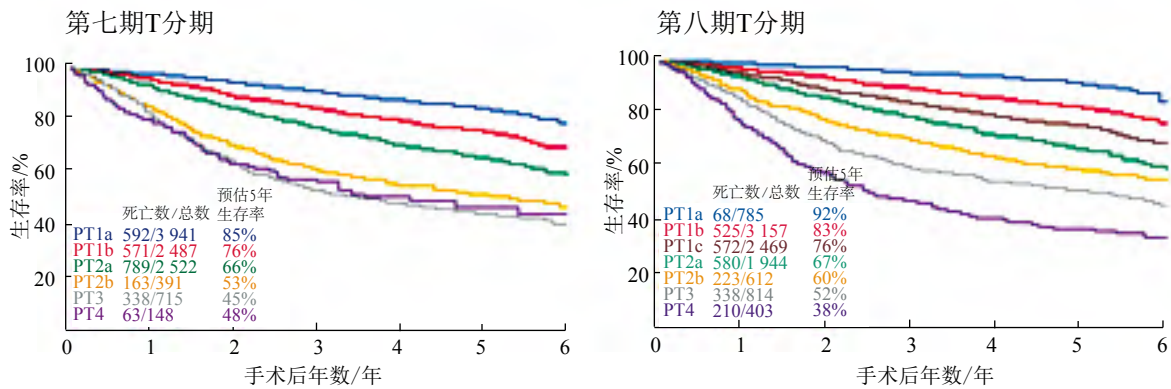


图1-B

B. 根据临床分期

B. according to clinical stage

图1 第7版和第8版对应不同肿瘤大小的生存曲线比较

Figure 1 Comparison of survival curves of different tumor sizes between 7<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> edition categories

pN2a 和 pN2b 的生存差异具有统计学意义，提示转移淋巴结如果出现跳跃式转移，其预后可能更差，因此细分单站与多站及存在和不存在跳跃式淋巴结转移，对预后的评价可能更为精确。

### 3.3 M 分期

研究表明，M1a 各种类型之间的总生存相似，M1b 的预后与 M1a 相似<sup>[1,8]</sup>，且优于 M1c<sup>[9]</sup>，差异具有统计学意义，且 M1b 的提出与寡转移的概念相呼应；研究表明，转移灶的数目比转移的器官数更有预后判定价值，而出现肾上腺转移提示预后可能更差，但病例数少，需要更多数据证实，因此将远处转移进一步细分为 M1b 和 M1c，可更加准确地反映患者的预后。

### 3.4 TNM

TNM 分期的制定目标为更好地反映各期患者的预后，更准确了解患者处于疾病的哪一个阶段，对于安排治疗计划以及对预后的判断具有重要的指导作用。第8版 TNM 的临床和病理生存曲线均无重叠和交叉，显示差异具有统计学意义。① I A 期分为 I A1、I A2 和 I A3，其分别对应的病理和临床 5 年生存率分别为 90%、85% 和 80%，以及 92%、83% 和 77%，差别具有统计学意义，因此细分对于预后判定更有意义。② T1a, bN1 的预后判定更倾向于 II B 期（病理和临床 5 年生存率分期的分别为 56% 和 53%）而非 II A 期（病理和临床 5 年生存率分期的分别为 65% 和 60%），因此由 II A 期改为 II

B期。③ T3N1的预后判定更倾向于III A期(病理和临床5年生存率分期的分别为41%和36%),因此由II B期改为III A期。④ T3N2的预后更倾向于III B期(病理和临床分期的5年生存率分别为24%和26%),因此手术的选择更慎重。⑤ T3-4N3更新为III C期, III C期为一个新的概念,因为它的病理和临床分期的5年生存率分别为12%和13%,介于III B期和IV A期之间,且差别具有统计学意义。⑥ IV B的5年生存率为0,统计学意义低于IV A的10%,因此M1a和M1b更新为IV A, M1c更新为IV B。

#### 4 第8版国际肺癌 TNM 分期标准局限性

虽然第8版在收集病例的地域问题上已经有所突破,但仍缺乏非洲病例,且亚洲入组病例主要来自日本、中国和印度等人口大国所提供的数据仍十分有限,南美洲的数据也非常少,数据的代表性仍然不足。各个研究机构治疗模式存在很大差异,由此导致的治疗结果差异对最终患者生存率的统计会产生一定影响。第8版的修订计划仍然相对滞后,虽收集了回顾性和前瞻性数据库以克服第7版纯回顾性原始数据库的局限,但仍未能做到完全的前瞻性研究。各个研究中心提交的回顾性研究数据难免会有所侧重,因此会影响统计结果的随机性和客观性,不可避免地加大偏倚可能。此外,还需要更多的数据来验证修订内容的可靠性,例如,除肿瘤大小,其他相关信息如肿瘤性质不全,且缺乏多项T描述特征,有研究表明,采用肿瘤侵袭指数来定义T分期可能对于肿瘤大小具有更好的预后预测价值<sup>[10]</sup>;由于临床研究的原因,化放疗的患者例数较少;而且在基因诊断技术日新月异的今天,基于解剖的TNM分期是否考虑将EGFR、ALK等分子靶点纳入远处转移,仍然存在争议;对于N期和M期,尤其是M期,由于确诊手段的有限,尚存在一定程度的漏诊和误诊,转移灶数量和直径也未得到有效统计。

#### 5 结论

总之,尽管第8版分期尚存在某些不尽人意之处,但较第7版有很多突破,期待其在2017年广泛应用,为更准确地了解患者所处的疾病阶段、更准确地判断患者的预后及更准确地制定患者的治疗方案,提供参考依据。

#### 参考文献:

- [1] Rami-Porta R, Bolejack V, Dorothy J, *et al*. The IASLC lung cancer staging project: the new databaseto inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9 (11): 1618-1624
- [2] Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K, *et al*. International association for the study of lung cancer international staging committee. The IASLC lung cancer staging project: data elements for the prospective project [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(5): 679-683.
- [3] Rami-Porta R, Goldstraw P. Strength and weakness of the new TNM classification for lung cancer[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(2): 237-239.
- [4] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, *et al*. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39-51.
- [5] Yokoi K, Tsuchiya R, Mori T, *et al*. Results of surgical treatmentof lung cancer involving the diaphragm[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120(4): 799-805.
- [6] Galetta D, Borri A, Casiraghi M, *et al*. Outcome and prognostic factors of resected non-small-cell lung cancer invading the diaphragm. *Interact Cardiovasc*[J]. *Thorac Surg*, 2014, 19(4): 632- 636.
- [7] Saji H, Tsuboi M, Shimada Y, *et al*. Proposal for combination of total number and an atomical location of involved lymph nodes for nodal classification in non-small cell lung cancer[J]. *Chest*, 2013, 143(6): 1618-1625.
- [8] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, *et al*. International association for the study of lung cancer international staging committee; participating institutions. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(10): 706-714.
- [9] Tonnie M, Pfannschmidt J, Bauer TT, *et al*. Metastasectomy for synchronoussolitary non-small cell lung cancer metastases[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(1): 249-258.
- [10] Maeyashiki T, Suzuki K, Hattori A, *et al*. The size of consolidation on thin-section computed tomography is a better predictor of survival than the maximum tumour dimension in resectable lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(5): 915-918.

(责任编辑: 赵绪韬)