

The 25th Lung Cancer Workshop

UICC 第7版の主たる改訂点と“肺癌取り扱い規約”における 日本肺癌学会の対応

光富徹哉¹・福井高幸¹・

日本肺癌学会肺癌取り扱い規約委員会

Comparisons of the New TNM Staging System for Lung Cancer (UICC-7) and Revisions of the General Rules for the Clinical and Pathological Classification of Lung Cancer of the Japan Lung Cancer Society

Tetsuya Mitsudomi¹; Takayuki Fukui¹;

The General Rules for the Clinical and Pathological Classification Committee
of the Japan Lung Cancer Society

¹Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Purpose.** To clarify the details of revisions in the 7th TNM classification of lung cancer by the Union for International Cancer Control (UICC) and to describe the measures taken to adapt to these revisions by the General Rules for the Clinical and Pathological Classification Committee of the Japan Lung Cancer Society. **Methods.** We compared the 6th and 7th Editions of the UICC classification with the 7th Edition of the General Rules for the Clinical and Pathological Classification of Lung Cancer of the Japan Lung Cancer Society. **Results.** The main revisions of the 7th Edition of the TNM are as follows: 1) T-factors are now subclassified according to tumor diameter; 2) malignant effusion and pleural effusion are defined as M1a (formerly T4); an additional pulmonary nodule in the contralateral lung is now also defined as M1a; 3) pleural invasion (PL1) is now defined as T2; 4) T2bN0 and T2aN1 are defined as stage IIA (formerly IB and IIB, respectively); T4N0 and T4N1 are defined as stage IIIA (formerly IIIB); and 5) the lymph node map has been extensively revised. The General Rules for the Clinical and Pathological Classification Committee of the Japan Lung Cancer Society added several clarifications, revised its classification of surgical procedures and made new classifications for pathologists. Accordingly, the number of cases in each stage increased and the prognostic differentiation among stages has much improved. However, the TNM classification system has become more complex. **Conclusion.** It is necessary for the TNM classification system to reflect patient prognosis as accurately as possible. However, it remains to be clarified whether this staging system will require further amendment based on the emergence of new therapeutic methods such as epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors for EGFR-mutated lung cancer.

(JLCC. 2012;52:80-84)

KEY WORDS — Lung cancer, TNM classification, Lymph node map, General Rules for the Clinical and Pathological Classification of Lung Cancer

要旨 — **目的.** 日本肺癌学会肺癌取り扱い規約委員会は、UICCのTNM分類第7版改訂に対応して取り扱い規約の見直しを行い、2010年3月に確定版を完成したが、その経緯の説明と内容を解説すること。**方法.** UICC TNM分類第6版、第7版、肺癌取り扱い規約第7版の異同を主に検討した。**結果.** 主な変更点は、1) T因子の腫瘍径による細分化、2) 悪性胸水をT4からM1a、同側他葉腫瘍

をM1からT4へ変更、3) 胸膜浸潤分類をPLとして、PL1からT2としたこと、4) 旧IBとIIBの一部を新IIAに移動、旧IIIB期の一部を新IIIAに移動、5) リンパ節マップの変更などである。今回の改訂では病期ごとの症例数と予後の分散は良好になった。しかし、病期とTN因子の組み合わせは複雑になった。悪性胸水や同側他葉腫瘍のようにTとM因子をまたいでの変更も混乱を生

¹愛知県がんセンター中央病院呼吸器外科。

じやすい点である。結論、TNM分類が予後を反映することはもちろん重要である。しかし、EGFR変異とEGFR-TKIのように特定の肺癌に特定の薬物が劇的に奏効し予後を改善する度に、TNM病期を改訂していく

のかについては議論が必要である。

索引用語——肺癌，TNM分類，リンパ節マップ，肺癌取扱い規約

はじめに

世界肺癌学会 International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) の Staging Committee は、世界中から集積した 100,000 例を超えるデータベースをもとに TNM 分類の大幅な改訂案を作成し、国際対癌連合 Union for International Cancer Control (UICC) に提案した。UICC はこれを 2009 年 1 月に承認し、2010 年 1 月よりその新 TNM 分類の運用が開始された。

この世界の動きに呼応し、日本肺癌学会でも UICC の第 7 版 TNM 分類を全面的に採用し、2010 年 1 月 1 日より運用することが、2009 年 2 月の日本肺癌学会理事会にて承認された。まず TNM 分類と手術記載などを中心に改訂第 7 版に対応したものが作成され、運用開始に間に合うように 2009 年 11 月の肺癌学会総会の際に「臨床・病理 肺癌取扱い規約」改訂第 7 版（抜粋）（案）として配布するとともにホームページ上に公開し、パブリックコメントが求められた。2010 年 3 月に「臨床・病理 肺癌取扱い規約」改訂第 7 版（抜粋）として確定した。その後、他の章を加え、2010 年 10 月に「臨床・病理 肺癌取扱い規約第 7 版」が発行された。本稿では TNM 分類改訂をうけての日本肺癌学会の対応について解説したい。

基本方針

日本肺癌学会は UICC 分類を全面的に採用することとしたが、これは他の癌腫の取扱い規約では必ずしも一般的ではない。日本独自の規則によって独特のきめの細かい解析に根ざした主張が反映されやすい利点はある。しかしながら、日本肺癌学会においては取扱い規約と TNM を併記する煩雑さ、国際学会などでの誤解の可能性、といった欠点が利点を上回ると判断された。すなわち、細かいところで納得し難いところがあっても、ローカルルールは作らず混乱をさける、次回改訂の際に変更を提案するといったスタンスである。UICC 内部での説明不足の点、矛盾点については日本の臨床の現状を加味して解説し混乱をさける方針とした。従って肺癌取扱い規約の改訂作業は、翻訳に加え、後述する細かな点の解釈についての解説、手術記載の TNM に矛盾しない形での改訂、病理記載手引き項を新設、CT 画像、術野におけるリンパ節のマップ作成などであった。

UICC 分類の改訂の概要 (Table 1)

旧分類である第 6 版での最も大きな問題点は stage IIA 症例が極端に少なく、病期分類上、症例数がアンバランスであったことと、stage IB と IIA の間に予後の差がみられないという現象がしばしば起きたことである。他には、同一肺葉内の副腫瘍結節を認める症例（旧 T4）の予後がそれ以外の理由で T4 となった症例より良好であったこと、複数のリンパ節マップが存在することなどであった。

1) T 因子の改訂

今回の改訂においては腫瘍径による T 因子の細分化がなされた。T1 と T2 の境界が腫瘍径 3 cm であることには従来と変わりはないが、新分類では T1 が 2 cm を境界として T1a と T1b に分割された（ただし病期に対する影響はない）。また、3 cm を超える腫瘍（従来の T2）については、さらに 5 cm と 7 cm の境界が加わり、5 cm までが T2a、5 cm から 7 cm が T2b、7 cm を超える腫瘍は T3 ということになった。すなわち、7 cm を超える大型の腫瘍であればリンパ節転移がなくても stage II 以上に分類されることになる。また同一肺葉内の副腫瘍結節は T3、同側他肺葉内は T4 とされた。従来 T4 であった対側副腫瘍結節、悪性胸水、胸膜播種はいずれも M1a とされた。従来 wet IIIB として IV 期と一緒に臨床試験の対象となっていたものが M1a となることで、IV 期に一括して扱われるようになったわけである。

2) 胸膜浸潤

胸膜浸潤は病理学的には PL という略号を用いて、0～3 までの 4 つのカテゴリーに分割される。胸膜浸潤の定義は、PL0：臓側胸膜弾性板に達していない、PL1：臓側胸膜弾性板を超えているが、臓側胸膜表面に達していない、PL2：明らかに臓側胸膜表面に現れている、PL3：胸壁、横隔膜、縦隔臓器あるいは葉間を超えて隣接葉におよんでいる、となっている。PL1、PL2 と診断された場合、腫瘍径が 3 cm 以下であっても T 因子は T2a となり（腫瘍径が 5 cm 以上であれば T2b あるいは T3）、PL3 は壁側胸膜への浸潤として T3 とすることが本邦の取扱い規約に取り入れることが決定された。腫瘍が胸膜表面に到達していない PL1 を T2a の範疇に含めることは、今までの本邦における肺癌取扱い規約で P2 からが「胸膜浸潤」

Table 1. Summary of Revisions in the UICC/IASLC Classification 7th Edition

Old T1 was subclassified to new T1a and T1b, old T2 is reclassified into T2a, T2b and T3, according to tumor diameter;
Some IB and IIB moved to new IIA
Some old IIIB moved to new IIIA
Pulmonary metastases in the same lobe become T3, pulmonary metastases in ipsilateral or different lobes become T4
Pulmonary metastases in contralateral or different lobes with pleural dissemination and malignant pleural effusion become M1a
Metastases to distant organs become M1b
Revision of lymph node map
Tumors of diameter ≤ 3 cm and P0 (PL0) become T1a. Tumors of diameter ≤ 3 cm and PL1, PL2 are T2

Table 2. T and N Factors and New Stages

N0	IA	IB	<u>IIA</u>	IIB	<u>IIIA</u>
N1	IIA	<u>IIA</u>	IIB	IIIA	<u>IIIA</u>
N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB

Differences between T1a and T1b do not reflect differences in stages.

The underlined stages have been revised. The T2bN0 stage has changed from the previous IB to a new IIA stage. T2aN1 has been moved from the old IIB to the new IIA. The T4N0-1 stage has changed from the old IIIB to the new IIIA.

M1a and M1b are both stage IV, regardless of T or N factors.

とみなされていたことと異なる内容となることから注意が必要であり、今後も検証が必要である。

3) stage grouping (病期分類)

T因子の細分化もあいまってT, N, Mの組み合わせからなるstage groupingはかなり複雑なものになった(Table 2)。

4) リンパ節マップの変更

N因子に関しては新分類でも、従来のN0, N1, N2とN3という分類に関しては変更がない。しかし、リンパ節マップが改訂された。本邦では従来、成毛マップ(気管支樹、開胸所見と切除された標本に基づく)が用いられてきたのに対し、欧米など世界の多くでは似て非なるMD-ATSマップ(Mountain-Dressler map from the American Thoracic Society, 縦隔胸膜と縦隔鏡による識別に基づく)が採用されてきた。このように複数のリンパ節マップが存在することにより、場合によってはN1, N2の定義に食い違いが生じる可能性があった。今回、IASLCは両マップの問題点の解消を目的とし、統一のマップを提案した。その特徴は、各ステーションの上下左右の境界線を定義したこと、#1リンパ節が鎖骨上となったこと、気管前リンパ節の左右境界線を気管左縁としたこと、気管分岐下リンパ節は従来の#10も含めて#7となったことなどである。

ところで、本改訂の重要な目的であるIIA期患者がきわめて少なくIBと予後が近接しているというアンバラ

ンスの是正は見事に達成された。Table 3にIASLCデータベースにおける変化を示すが、IIA期患者の比率が、IBとIIBの再分類によって3%から17%と目立って増加した。予後解析では、IV期患者を除いて病期が進むごとに生存率は悪化を示し、6版のIB期とIIA期患者の5年生存率が54%と48%と近接していたものが、7版ではIB期58%、IIA期46%となり、両者がより分離された。

肺癌取扱い規約の対応

前述したように肺癌取扱い規約の基本コンセプトは‘できるだけローカルルールを作らない’ことであり、世界と協調することであった。しかし、実臨床で使用する場合にどうしても必要な定義や細則が生じたため、本規約で付記、補足された内容がある。

まず、3 cm \geq で胸膜浸潤のある場合のT因子の記載がUICC分類にはないが、T2aとする。また横隔膜を超える肝浸潤についての項もないがT4とする。従来も、本改訂でもTNM分類には癌性リンパ管症に関する規定がなかった。しかし、臨床的にはよく遭遇する病態であるため何らかの指針が必要であるという意見が寄せられた。これをうけ、取扱い規約では副腫瘍結節の分類に準じ、癌性リンパ管症が原発巣と非連続で同一肺葉内のみが存在する場合はT3、同側の異なった肺葉にも認める場合はT4、対側肺にも認める場合はM1aとする分類方法が付記された。また、縦隔脂肪への浸潤はT4とするが、明らかに肺門の脂肪組織に限局している場合はT2aまたはT2bとする。心膜(線維性心膜と漿膜性心膜の壁側板)への浸潤はT3、心外膜(漿膜性心膜の臓側板)、心臓への浸潤はT4とする。

1) 手術記載

もともと手術記載は肺癌取扱い規約独自の章であったので、TNM新分類に矛盾しないように改訂されたが、独自の解釈が必要であったものを含めた改訂のポイントをTable 4にまとめた。

2) 病理記載

TNM分類の改訂に伴い肺癌手術記載などの記載様式

Table 3. Changes in the Distribution of Pathologic Stages and 5-year Survival Rate According to the UICC 6th and 7th TNM Classification

Stage	TNM-6			TNM-7		
	N	%	5-year survival (%)	N	%	5-year survival (%)
IA	3636	13	73	3666	13	73
IB	4426	25	54	3100	16	58
IIA	562	3	48	2579	17	46
IIB	2982	22	38	2252	17	36
IIIA	3091	26	25	3792	32	24
IIIB	1042	9	19	297	3	9
IV	183	2	21	266	2	13

Data from Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. 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 Thorac Oncol.* 2007;2:706-714.

Table 4. Surgical Descriptions

The description of extent of lymph node dissection has been revised so that the description of selective lymph node dissection is easier (ND2a-1, -2).

The P classification has been changed to PL according to UICC recommendations.

Invasion to an adjacent lobe is defined as interlobar PL3 to T2, irrespective of the completeness of the fissure.

D2 and E2 have been abolished because the distinction between D1 and D2, and between E1 and E2 were not clear.

A new PLC factor was created to describe results of pleural lavage cytology.

A new Plq factor was created to describe pleural plaque.

A new R classification was introduced to describe surgical radicality.

が変更され病理病期の決定に必須の項目が含まれるが、病理医を対象にした内容とはやや趣が異なり、いくつかの疑問が生ずる可能性がある。このため、今回の改訂について病理診断に関する記載も必要との観点から、病理医に必要と思われる点を一括して記載した病理記載を加えた。補足として、複雑な診断を項目ごとに記入することで病期の同定を行う評価シート(試行版)も添付した。

3) その他

日本肺癌学会会員からの意見などをもとに委員会で検討された結果、さらに下記のような細則が付記されている。主なものを列挙する。

4) TNM 分類の考え方について—anatomic vs. prognostic staging

今回の TNM 分類改訂の根底にあるのは 'prognostic stage grouping' という考え方、すなわち、解剖学的因子などの他に有用と思われる因子を加えて、より予後が均一な集団に分類しようというものである。これが病期分類の複雑さにつながっていくことは言うまでもない。例えば、食道癌では TNM 以外に組織型、部位、組織学的分化度が採用され、前立腺癌では血清 PSA 値と Gleason スコアが採用されている。しかし、従来解剖学的広がり記載にほぼよっていた TNM はそれのみで予後を反映

していたが、最近では医学の進歩により生物学的悪性度、さらに治療の選択によって予後が左右されることが大いにあり得る。例えば、肺癌領域では EGFR 変異や ALK 転座はそれぞれのキナーゼ阻害剤で治療されると予後がかなり改善されるようになった。このような場合解剖学的広がり準拠する病期では当然予後を反映しないことがでてくるであろうが、一方で病期にこれらの遺伝子異常の要素をもちこむのか、という問題が生ずる。さらに治療の選択によって予後が大きく異なることになるとこれをどう扱うのかも問題である。また、このような領域は日進月歩のため、対応をこまめにしすぎると historical な比較が全く不可能となってしまう。従って、他臓器でとりあげられつつある prognostic grouping という考え方に関しては将来の改訂に向けて十分な議論が必要であろう。

おわりに

UICC TNM 分類をうけた日本肺癌学会の肺癌取扱い規約改訂の概要について解説した。すでに IASLC では次回の改訂に向け Staging Committee の活動が開始されており、われわれが今回の分類の問題点や改善点を明らかにして、次回分へ提案していくことが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：肺癌取扱い規約委員会は画像診断分類委員会，TNM分類委員会，細胞診判定基準委員会，気管支鏡所見分類委員会，手術記載検討委員会，組織分類委員会，治療効果判定基準委員会より成るが，今回のTNM分類改訂をうけた作業については主にTNM分類委員会，画像診断分類委員会，手術記載検討委員会，組織分類委員会の委員の先生方には大変お世話になった。以下にお名前を記して謝意を表したい。

TNM分類委員会

委員長 光富徹哉

委員 浅村尚生，大泉弘幸，大崎能伸，奥村明之進，小田誠，近藤晴彦，里内美弥子，瀧川奈義夫，林明宏，福井高幸，村山貞之，谷田部恭，渡邊裕一

画像診断分類委員会

委員長 弦間昭彦

委員 足立秀治，片上信之，上村良一，楠本昌彦，奥石義彦，坂井修二，佐藤功，高橋弘毅，原真咲，森清志，吉澤弘久，渡辺俊一

手術記載検討委員会

委員長 横井香平

委員 岩崎昭憲，太田安彦，奥村栄，加賀基知三，小池輝明，近藤晴彦，谷田達男，永井完治，中田昌男，永安武，丹羽宏，長谷川誠紀，吉村雅裕

組織分類委員会

委員長 野口雅之

委員 石川雄一，井内康輝，海老名雅仁，大林千穂，佐藤昌明，杉尾賢二，中谷行雄，仁木利郎，前島亜希子，谷田部恭