

## The 25th Lung Cancer Workshop

### 第7版新病期分類における肺内転移

永井完治<sup>1</sup>・吉田純司<sup>1</sup>・青景圭樹<sup>1</sup>・  
菱田智之<sup>1</sup>・西村光世<sup>1</sup>・石井源一郎<sup>2</sup>

#### Intrapulmonary Metastases in the 7th Edition of the TNM Classification for Lung and Pleural Tumors

Kanji Nagai<sup>1</sup>; Junji Yoshida<sup>1</sup>; Keiju Aokage<sup>1</sup>;  
Tomoyuki Hishida<sup>1</sup>; Mitsuyo Nishimura<sup>1</sup>; Genichirou Ishii<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Pathology Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan.

**ABSTRACT** — The classification of intrapulmonary metastasis (PM), and its impact on T and M stages has been substantially modified in the 7th edition of the TNM classification for lung and pleural tumors. A separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor is defined as PM1. When PM1 is observed, the primary tumor is now staged as T3, which was previously T4 in the 6th edition. A separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary tumor is defined as PM2. When PM2 is observed, the primary tumor is staged as T4. A separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe is defined as PM3. When PM3 is observed, the disease is staged as M1a. In the new classification, T4N0M0 and T4N1M0 are both staged as IIIA, and T4N2M0 as IIIB. These modifications have resulted in a clearer differentiation of outcome between stages, which supports the validity of the new classification of intrapulmonary metastases.

(JLCC. 2012;52:90-93)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Intrapulmonary metastases, Separate nodule, TNM classification

**要旨** — 肺がんの第7版TNM分類ではT因子とM因子が細分化され、肺内転移の分類が大きく変更となった。原発巣と同一肺葉内転移がPM1、同側他肺葉転移がPM2、対側肺転移がPM3と分類され、PM1がT3、PM2がT4、PM3がM1aと変更になった。PM1はT3となり

N0の場合はIIB期、N1、N2の場合はIIIA期となった。PM2はT4となり、T4はN0、N1がIIIA期、N2がIIIB期となった。新分類の肺内転移の変更は、予後から見ると妥当と考えられた。

**索引用語** — 肺がん、肺内転移、多発結節、TNM分類

#### はじめに

肺がんの第7版TNM分類はInternational Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)が改訂案を作成し、現時点で前分類よりも予後をよく反映し、病期による症例数の大きな相違がないように変更された。大きな変更点はT因子とM因子で、この変更により病期分類はより細分化された。肺内転移はT因子、M因子両方

にまたがる因子で、大きく変更された因子の1つである。ここでは第7版TNM分類の肺内転移についてその変更点と、治療方針、予後、転移経路と組織学的特徴などについて概説する。

#### 1. 肺内転移の英文表記

肺内転移を表す英文表記は、separate tumor nodule, additional tumor nodule, satellite nodule, intrapulmon-

国立がん研究センター東病院<sup>1</sup>呼吸器外科、<sup>2</sup>臨床開発センター臨床腫瘍病理部。

**Table 1.** Revised Stages in the 7th Edition of the TNM Classification

	Primary lobe	6th Edition	7th Edition
PM1	same	T4	T3
PM2	different ipsilateral	M1	T4
PM3	contralateral	PM2, M1	M1a

ary metastasis など様々な表現がなされている。第7版の Staging Manual<sup>1</sup> にもこの中の幾つかが使用されているが、統一されることが望ましい。病理学的に肺内転移を表す言葉は intrapulmonary metastasis (以下 PM と略す) で問題ないと考えるが、臨床的に CT 上原発巣と異なる肺結節が認められる場合に、これらのどの表現を用いるかは難しく、どれを用いてもよいのかもしれないが、病理診断と一致させるには画像所見で肺内転移 (PM) を疑う場合には PM とするのがよいと考える。英文表記の問題に関しては次回の TNM 分類改訂の際には是非統一してもらいたいと考える。この論文では臨床的にも病理学的にも PM を使用した。

## 2. PM 症例の病期分類

UICC による肺がん病期分類は 2007 年 TNM 分類第 7 版として大幅な改訂が行われ、<sup>1</sup> 2010 年より運用が開始された。第 7 版の病期分類は現時点での肺がんの予後をできるだけ正確に反映するように改訂され、病期の進行と予後がよく一致するようになった。UICC TNM 分類は、第 6 版では同一肺葉内転移は T4 とされ、IIIB 期であった。また、原発巣と異なる肺葉の転移は PM2 として他の遠隔転移と同じく M1 に分類されていた。<sup>2</sup> しかし、第 7 版では肺内転移の分類が大きく変更となり、原発巣と同一肺葉内転移が PM1、同側他肺葉転移が PM2、対側肺転移が PM3 と分類され、PM1 が T3、PM2 が T4、PM3 が M1a と、肺内転移の取り扱いが大きく変更になった (Table 1)。<sup>1</sup>

## 3. PM の臨床診断と治療方針

臨床的に PM を診断することはきわめて難しい。肺内に原発巣の他に小結節が存在してもそれが PM か、多発肺癌か、多臓器からの転移か、良性腫瘍か、炎症なのかを画像のみで正確に判断するのは困難である。胸部薄切 CT で ground glass opacity (GGO) を示す場合は早期の肺腺がんが疑われ、石灰化があれば陳旧性の炎症あるいは過誤腫を疑うが、そうでない場合には PM を疑って治療方針を決定する。第 6 版の TNM 分類<sup>2</sup> では PM1 は T4 で IIIB 期であったため、一般的には手術適応とされなかったのかもしれない。しかし、新しい第 7 版<sup>1</sup> では PM1

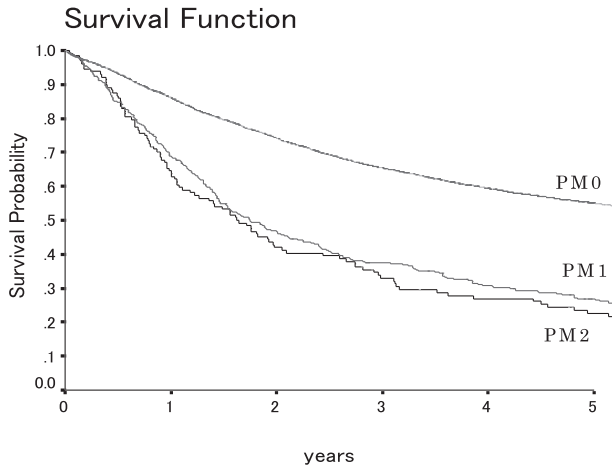
は T3 と変更され、この場合、臨床的に N0 の場合は IIB 期、N1、N2 の場合は IIIA 期となり N2 以外は外科的切除の適応と考えてよいのかもしれない。PM2 は T4 となったが、新分類での T4 は N0、N1 が IIIA 期、N2 が IIIB 期となり、N2 以外は手術を考慮されてもよいのかもしれない。実際には PM 症例の検討はほとんどが切除標本による病理所見に基づいて行われており、臨床的に PM と診断され手術を行った多数例での予後の検討はなされていない。そのため臨床的に PM と診断し、手術を行った症例での予後の解析を行わないかぎり、手術適応を正しく判断することは難しい。現在、我々は同一肺葉内に PM と考えられる小結節が単発で存在する場合、手術適応はその病巣がない場合と同様としている。すなわち N0、N1 で、遠隔転移のない場合には、標準的な縦隔リンパ節郭清を伴う肺切除を行うのが妥当と考えている。PM を疑う病巣が多発の場合は化学療法を行うが、2、3 個の場合には切除することもある。同側他肺葉に単発の PM が疑われる場合は手術適応の判断はきわめて難しい。この場合には、患者さん、家族に詳細に病態を説明し同意を得た上で、切除を行うこともある。今後は、臨床的に PM と診断した手術症例を多数集積した上で、予後を解析し手術適応を再検討する必要がある。

## 4. PM 症例の予後

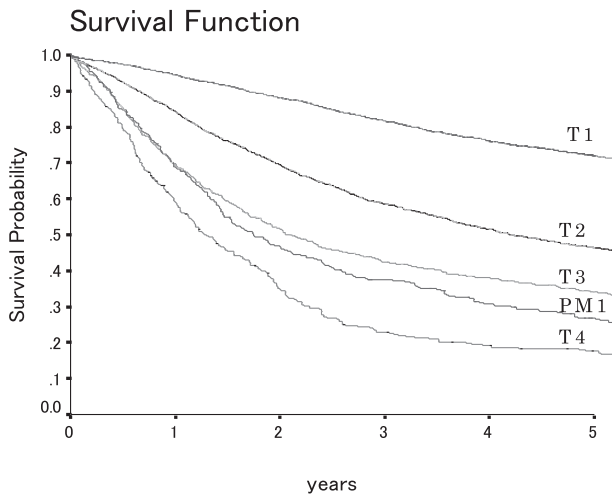
切除標本で肺内に転移を認めた症例は、他の遠隔転移と比較し予後がよい。日本肺癌登録合同委員会のデータ<sup>3</sup> では、TNM 分類第 6 版に基づいているが、肺内転移 (PM0、PM1、PM2) 別の予後は、5 年生存率が PM0 55.1%、PM1 26.8%、PM2 22.5% で、PM0 と PM1、PM2 の間には統計学的有意差を認めたが、PM1 と PM2 の間には認めなかった (Figure 1)。N 因子別に PM 症例の予後を比較すると、PM1 では 5 年生存率が N0 45.8%、N1 25.3%、N2 11.1% で、PM2 はそれぞれ 42.1%、7.9%、10.2% であった。PM1 と PM2 では全体、N 因子別のいずれの場合でも、PM1 の予後がよいが、統計学的有意差は認められなかった。<sup>3</sup> PM1 と PM2 の予後に関しては、PM1 がよいとする報告<sup>4</sup> もある。しかし、PM2 のデータに関しては症例数が少なく信頼性に欠けるのかもしれない。また、T 因子別に予後を比較すると PM1 は T3 と T4 の間で、T3 の 5 年生存率が 34%、PM1 以外の T4 が 17.6% で、PM1 は T3、T4 のいずれとも統計学的に有意差があった (Figure 2)。<sup>3</sup> PM1 と他の T4 の生存率は PM1 がよいとする報告<sup>4,5</sup> 有意差はないとする報告<sup>6</sup> がある。

## 5. 転移経路と予後

がんの転移には血行性転移とリンパ行性転移がある

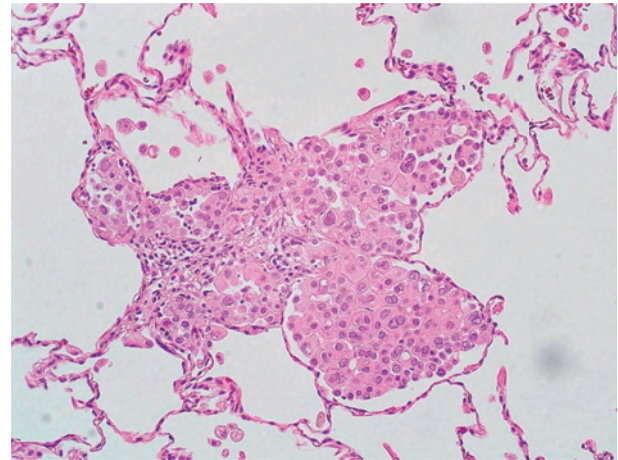


**Figure 1.** Survival curves of patients with PM0, PM1, PM2 in the 6th edition. The differences in survival between patients with PM0 and PM1 and between patients with PM0 and PM2 were significant ( $p < 0.001$ , respectively); the difference in survival was not significant between patients with PM1 and PM2 ( $p = 0.298$ ). Reference<sup>3</sup>.

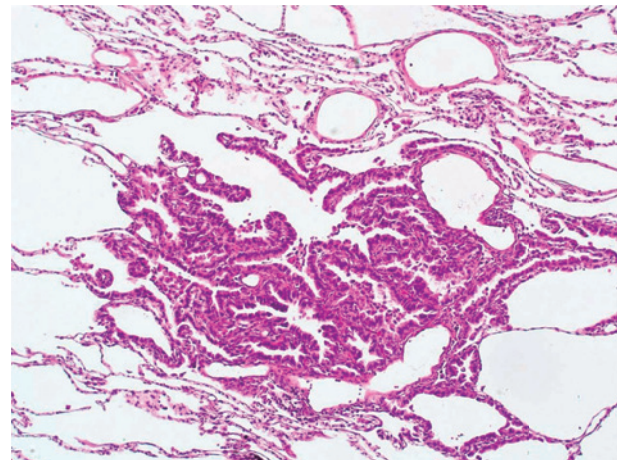


**Figure 2.** Survival curves of patients according to pathological T status in the 6th edition. There was a significant survival difference between T1 and T2 patients, between T2 and T3 patients ( $p < 0.01$ , respectively), between T3 and PM1 patients ( $p = 0.032$ ), and between PM1 and T4 patients excluding PM1 patients ( $p < 0.001$ ). Reference<sup>3</sup>.

が、PM の場合はこれに経気道性、すなわち肺胞腔を浮遊しながら転移巣を形成するような場合があるとされている。この経気道性転移に関しては他の転移様式とは明らかに異なり、肺以外の臓器にはほとんど転移を来さない。従って転移があるとしても肺内病巣を完全に切除できればきわめてよい予後が期待できると予想される。我々は病理標本で転移経路による組織像の鑑別を行った。<sup>7</sup> す



**Figure 3.** Tumor cells have formed a solid nest and destroyed the alveolar septa.



**Figure 4.** Tumor cells show lepidic growth, but no evidence of the destruction of bronchovascular bundles or alveolar septa can be observed.

なわち、血行性転移あるいはリンパ行性転移は、病理組織学的に転移巣において充実性の胞巣を形成し、気管血管束や肺胞隔壁の破壊を伴っており、弾性線維染色像で肺胞隔壁の破壊像が明らかなものとした (Figure 3)。経気道性と考えられる転移は病理組織学的にがん細胞が肺胞上皮置換性に増殖し、かつ細気管支上皮に連続してがん細胞が存在しているものとした (Figure 4)。このような基準に基づいて PM 症例の切除標本を見直すとリンパ節転移がなく、リンパ管侵襲および血管浸潤もない 15 例には、経気道性転移の割合がきわめて高率 (13/15, 86.7%) で予後良好 (5 生率 91.7%) であった。これと比較し、それ以外の 107 例では予後不良で当然ながら、経気道性転移の割合が低率 (10/107, 9.4%) であった。<sup>7</sup> これは PM と診断された症例でも、その転移形式により予

後が大きく異なることを示している。

## おわりに

肺内転移は第7版 UICC TNM 分類では原発巣と同一肺葉内転移が PM1, 同側他肺葉転移が PM2, 対側肺転移が PM3 と分類され, PM1 が T3, PM2 が T4, PM3 が M1a と肺内転移の取り扱いが変更になった。今回の改訂は病期分類がやや複雑になったが予後を反映するように改訂したという点では妥当かもしれない。今後はこの分類に従って症例を集積し, 次回の改訂にむけて評価を行わなければならない。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Goldstraw P. *Staging Manual in Thoracic Oncology*. Orange Park: International Association for the Study of Lung Cancer; 2009.
2. 臨床・病理 肺癌取り扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改訂第6版. 東京: 金原出版; 2003.
3. Nagai K, Sohara Y, Tsuchiya R, Goya T, Miyaoka E, Japan Lung Cancer Registration Committee. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *J Thorac Oncol*. 2007;2:282-286.
4. Urschel JD, Urschel DM, Anderson TM, Antkowiak JG, Takita H. Prognostic implications of pulmonary satellite nodules: are the 1997 staging revisions appropriate? *Lung Cancer*. 1998;21:83-91.
5. Bryant AS, Pereira SJ, Miller DL, Cerfolio RJ. Satellite pulmonary nodule in the same lobe (T4N0) should not be staged as IIIB non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1808-1814.
6. Okumura T, Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:24-28.
7. Aokage K, Ishii G, Nagai K, Kawai O, Naito Y, Hasebe T, et al. Intrapulmonary metastasis in resected pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: possible contribution of aerogenous metastasis to the favorable outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:386-391.