

The 25th Lung Cancer Workshop

診療科からみた新しいTNM病期分類 (UICC-7) の問題点と課題 —画像診断からみた問題点と課題—

渡辺裕一¹

Issues Regarding the 7th Edition of the TNM Clinical Staging for Lung Cancer from a Diagnostic Imaging Standpoint

Hirokazu Watanabe¹

¹Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — The 7th Edition of the TNM classification was published by the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer in early 2009. The changes from the 6th Edition were based on proposals from the International Staging Project of the International Association for the Study of Lung Cancer. Accordingly, the General Rules for the Clinical and Pathological Definitions of Lung Cancer (7th Edition) of the Japan Lung Cancer Society were revised. In this paper, we discuss the issues regarding the 7th Edition of the TNM clinical staging for lung cancer based from the standpoint of diagnostic imaging.

(JLJC. 2012;52:94-100)

KEY WORDS — TNM, Lung cancer, Diagnostic imaging

要旨 — 2010年1月よりTNM病期分類第7版の運用が開始された。このTNM病期分類は世界肺癌学会 (IASLC; International Association for the Study of Lung Cancer) が10万例を超えるデータベースを基に改訂案を提案し、国際対がん連合 (UICC; Union for International Cancer Control) に承認されたものである。日本

肺癌学会でもUICC第7版に準拠した「肺癌取扱い規約 (第7版)」が作成されている。本稿では、肺癌のTNM病期分類 (UICC-7) につき、変更点および成立過程での議論を示し、画像診断からみた問題点と課題について述べる。

索引用語 — TNM, 肺癌, 画像診断

1. T因子：腫瘍径の細分化

1) 変更点

- ・ T1 2 cm 以下は T1a, 3 cm 以下は T1b
- ・ T2 5 cm 以下は T2a, 7 cm 以下は T2b
- ・ T3 7 cm 以上は T3

2) 成立過程での議論

腫瘍径の線引きが細分化された。従来の境界は3 cmのみであったが、新たに2 cm, 3 cm, 5 cm, 7 cmの4つのcut pointで生存を区分できることがIASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) によるStaging Projectでの予後解析により検出された。¹ 病

理的な分類 (pTNM) の腫瘍径での生存曲線 (Figure 1A) を示す。臨床分類 (cTNM) の腫瘍径での生存曲線も病理学的分類 (pTNM) と同様の結果であった。

3) 画像診断からみた問題点と課題

臨床分類 (cTNM) の決定は治療前に得られる臨床情報、主に画像からなされる。どの画像 modality にて測定すべきか (すりガラス主体の腫瘍はCT肺野条件では測定ができて、胸部単純写真では存在すらも指摘困難なことも経験する)、どの撮像条件にて測定すべきか (肺内腫瘍の腫瘍径は、縦隔条件での測定値よりも、肺野条件での測定値が必ず大きくなることが知られている²⁾、どの部分を測定すべきか (腫瘍部分である辺縁のすりガラ

¹国立がん研究センター中央病院放射線診断科。

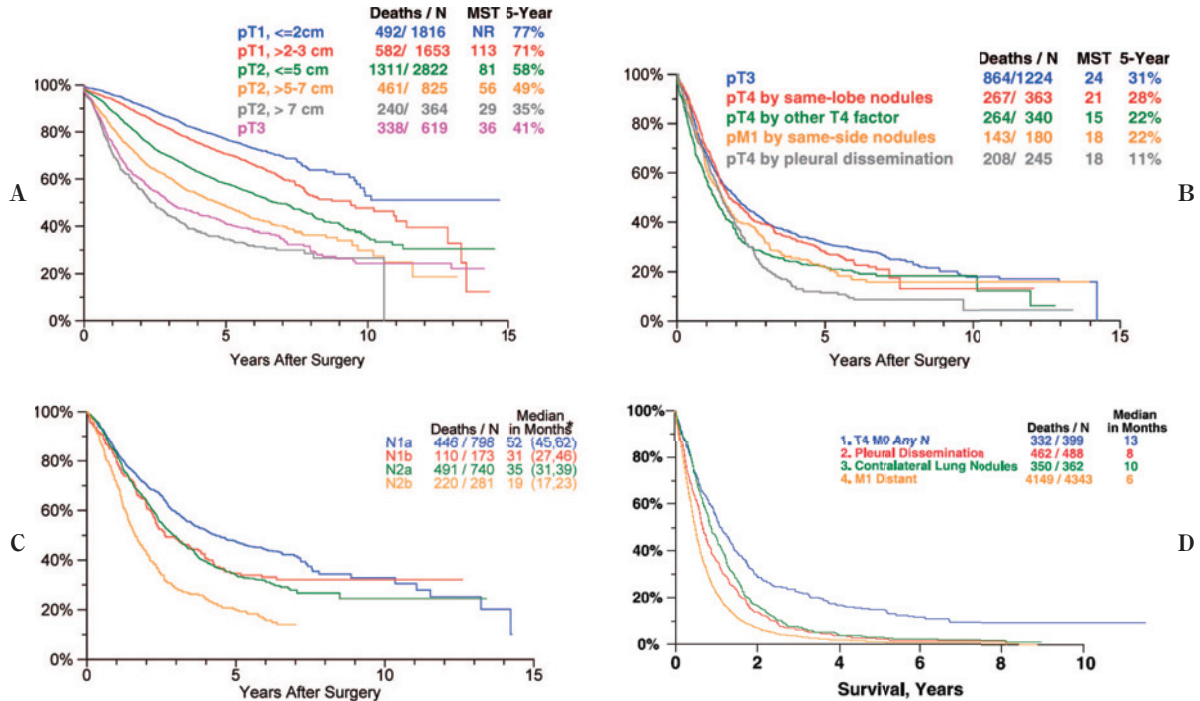


Figure 1. A-D: Survival analysis. A. T factor by tumor length¹⁾. B. T factor by additional tumor nodule¹⁾. C. N factor⁸⁾. D. M factor¹³⁾.

ス状陰影は測定すべきで、腫瘍から連続するスピキュラや二次変化である無気肺・閉塞性肺炎・肺虚脱を測定しない、など）、の取り決めは新 TNM 分類にてなされていない。日本肺癌学会において推奨測定方法の議論がなされ、測定方法を決めなくても現場判断で“落ちつく値に落ちつく”という意見が多かった。末梢小型肺癌で 3 cm 以下は原則としてスライス厚 2 mm 以下の HRCT (high resolution CT) を用いて肺野条件で測定し、T3 または T4 の場合はその根拠となった所見を記載すること、が取扱い規約に記載されることになった。

II. T 因子：副腫瘍結節

1) 変更点

- ・ T3 原発巣と同一肺葉内の結節（以下 same-lobe）
- ・ T4 原発巣と同側で他肺葉内の結節（以下 same-side）
- ・ M1a 原発巣と対側の肺内結節

同一肺葉内転移の切除例は予後良好であるとされ、³旧分類における同一肺葉内転移のために T4N0M0 とされていた症例は、従来から手術適応であることが多かった。同一肺葉内転移は新分類において T3 となり、実臨床に近いものになった。原発巣と対側の肺内結節は M1a と亜分類された。

2) 成立過程での議論

IASLC による Staging Project での予後解析では、¹ 5 年生存率は原発巣と同一肺葉内の結節（same-lobe）で 28%、原発巣と同側で他肺葉内の結節（same-side）で 22% であった (Figure 1B)。また、T3 症例の 5 年生存率は 31% で same-lobe と同等、same-lobe を含まない T4 症例の 5 年生存率は 22% で same-side と同等であった。これらの結果を受けて、same-lobe は T3 に、same-side は T4 に分類されることとなった。

3) 画像診断からみた問題点と課題

同時多発肺癌の TNM 分類はより進行した方の癌の病期とする。しかし副腫瘍結節が、肺転移か、同時多発肺癌か、画像診断にて区別が困難なケースがある。そもそも良性結節（肺内リンパ節や炎症性腫瘍）と悪性結節（肺転移や同時多発肺癌）の鑑別も画像のみでは容易でない。肺内リンパ節の特徴として、中下葉の胸膜直下に存在する、比較的境界明瞭な小結節であることが挙げられる。⁴ また CT 値の差により良性結節を鑑別する方法があり、⁵ 造影前後で CT 値の上昇が 15 HU 未満であれば、良性結節が強く示唆されると報告されている。ただし良性結節でも造影される器質化肺炎⁶ や肺内リンパ節、悪性でも造影効果に乏しい粘液産生腺癌、などには注意が必要である。

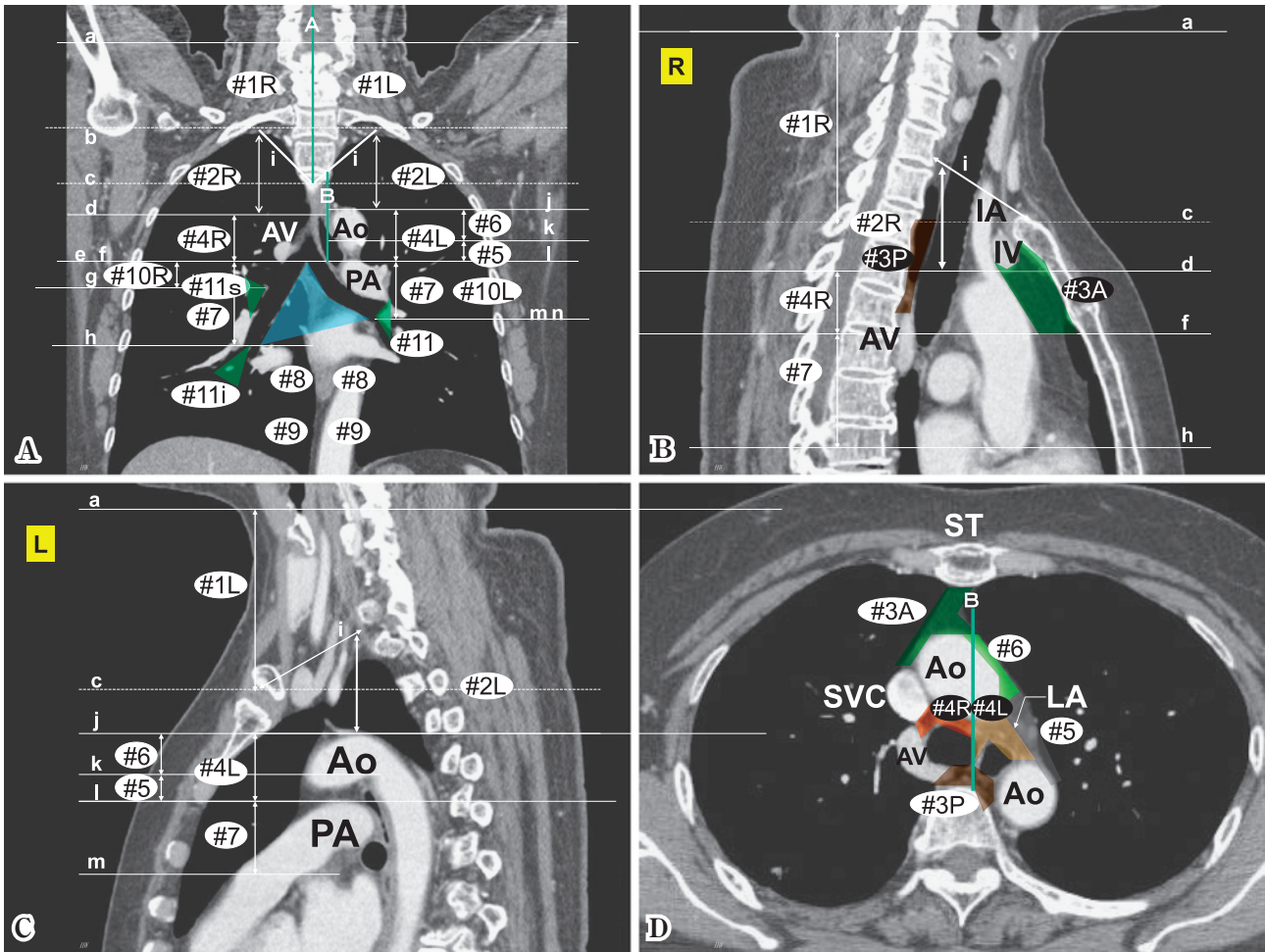


Figure 2. A-D: Illustrations of how the lymph node map can be applied to clinical staging by computed tomography scans in coronal (A), sagittal (B, C), and axial (D) views. a: cricoid cartilage, b: apex of the right lung and pleural space, c: the upper border of the manubrium, d: intersection of caudal margin of innominate vein with the trachea, e: lower border of azygos vein, f: carina of the trachea, g: interlobar region on the right, h: the lower border of the bronchus intermedius on the right, i: clavicle, j: the upper border of the aortic arch, k: the lower border of the aortic arch, l: upper rim of the left main pulmonary artery, m: the upper border of the lower lobe bronchus on the left, n: interlobar region on the left, A: midline, B: left lateral border of trachea, Ao: aorta, AV: azygos vein, PA: pulmonary artery, IA: innominate artery, IV: innominate vein, LA: ligamentum arteriosum, SVC: superior vena cava, ST: sternum.

III. N 因子

1) 変更点

N 因子に第 6 版からの変更はなかった。

- ・ N0 所属リンパ節転移なし
 - ・ N1 同側の気管支周囲かつ/または同側肺門・肺内リンパ節への転移で、原発腫瘍の直接浸潤を含める
 - ・ N2 同側縦隔かつ/または気管分岐部リンパ節への転移
 - ・ N3 対側縦隔・対側肺門・同側あるいは対側の前斜角筋・鎖骨上窩リンパ節への転移
- 一方、リンパ節の番号づけは変更された。日本で用い

られてきた Naruke-Japanese map と海外で広く使われていた ATS (American Thoracic Society) による MD-ATS map の 2 つのマップを統合し、新しいリンパ節マップが作成された。⁷ 今回のリンパ節マップの特徴は、既存の解剖学的構造物を指標に、簡潔な境界が定義されたことである。解剖学的に明瞭な境界が設定されたため (Figure 2)、読影者間の番号づけの再現性が高まることが期待される。

2) 成立過程での議論

当初、N1 と N2 のリンパ節をそれぞれ細分化し、単一ゾーンの a と複数ゾーンの b に亜分類する提案がなされていた。すなわち、N1a (single N1 zone), N1b (mul-

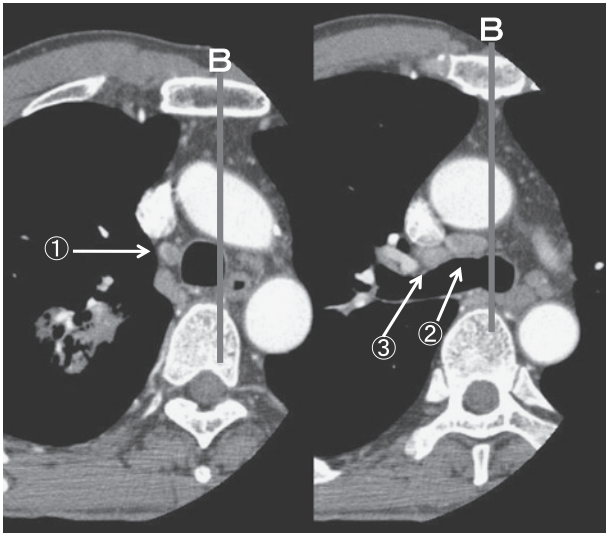


Figure 3. High resolution CT shows #4R: right lower paratracheal nodes (arrow ①), #4R or #10R (arrow ②) and #10R: right hilar nodes (arrow ③).

multiple N1 zone), N2a (single N2 zone), N2b (multiple N2 zone) の生存期間中央値 (median survival time; MST) と 5 年生存率は、それぞれ 52 か月/48%, 31 か月/35%, 35 か月/34%, 19 か月/20% であり、N1a, N1b/N2a, N2b と 3 分類することで予後を予測できる因子になる可能性が示唆された (Figure 1C).⁸ 結果としては妥当性が検証できうる症例数を確保できず、予後解析による N 因子の改訂を推奨することはできなかった。よって、N 因子に第 6 版からの変更はなかった。

3) 画像診断からみた問題点と課題

#1 は鎖骨上窩リンパ節以外にも下頸部リンパ節が含まれる。これは N3 (鎖骨上窩リンパ節) と M1b (下頸部リンパ節) という異なる因子が、同じ番号のリンパ節に同居していることになる。

#1 鎖骨上窩リンパ節の下縁と #2 上部気管傍リンパ節の上縁は一致していない。#1 下縁は左右では鎖骨、正中では胸骨柄上縁である。#1 の下縁は触診での境界と考えるとわかりやすい (鎖骨上窩のリンパ節の触診方法は、胸骨柄上縁から指腹を鎖骨の裏側に差し込むように行い、徐々に左右それぞれの鎖骨外側に向かって進める)。一方、#2 上部気管傍リンパ節の上縁は肺尖・胸膜頂である。#1 と #2 の境界領域に連続性がないのは、それぞれの視点 (#1 は触診の範疇、#2 は内部臓器) に違いがあることが理由として考えられる。

旧分類 #3 気管前リンパ節に左右の区分はなかった。このため、左肺に原発巣、気管前リンパ節転移の場合は N2 と診断された。第 7 版の #4 下部気管傍リンパ節は、気管左側縁にて左右の区分が行われるため、気管前リン

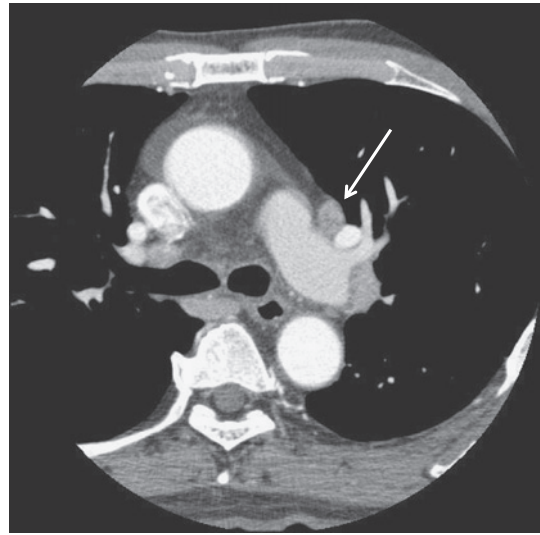


Figure 4. High resolution CT shows #10L left hilar nodes (arrow).

パ節は #2R あるいは #4R リンパ節となる。よって、左肺に原発巣があり、気管前リンパ節転移が存在する場合は、旧分類で N2 と診断されていた症例が新分類では N3 と診断される。

#4R リンパ節は、気管と腕頭静脈尾側の交差から奇静脈下縁に存在するリンパ節とされ、右気管傍リンパ節と気管前リンパ節を含む。一方、#10R リンパ節は、奇静脈下縁から両側葉間領域までに存在するリンパ節とされる。症例によっては、気管前領域の一部 (気管・気管移行部直上) が、奇静脈下縁よりも尾側となることがある。この場合、奇静脈下縁よりも尾側であることを考慮すれば #10R リンパ節となるが、気管前リンパ節であることを優先して #4R リンパ節とするのが基本的な解釈と考える (Figure 3)。

新分類 #7 リンパ節は、気管分岐部から、左側で下葉気管支上縁まで、右側で中間気管支幹の下縁までに存在するリンパ節とされ、旧分類にて #7 と中間気管支幹内側の #10 に分けられた気管分岐下リンパ節は、すべて新分類 #7 と定義された。“旧 #10 も #7 で、#7 は広いなあ”という声はよく聞かれる。

左主肺動脈に接して存在するリンパ節は IASLC で定義が行われていない (Figure 4)。「肺癌取扱い規約 (第 7 版)」では、このリンパ節を #10 L 肺門リンパ節 (主気管支周囲リンパ節) と定義している。

IASLC, UICC (Union for International Cancer Control), 「肺癌取扱い規約」、いずれにおいても、画像を根拠としたリンパ節転移陽性の基準は示されていない。一方、日常臨床では肺癌の縦隔・肺門リンパ節の転移診断基準は、短径 1 cm 以上を腫大とし、転移陽性と判定する



Figure 5. High resolution CT shows carcinoma-tous lymphangiosis in the left upper lobe.

基準が最も使用されている。CTによるサイズを基準としたリンパ節診断能は、sensitivity, specificityとも55～85%の範囲で、一定の割合で偽陽性や偽陰性を伴うのが実状である。形態を基準とした肺門リンパ節の転移陽性基準として、肺門リンパ節と肺との境界が凸を示す場合を腫大と定義し転移陽性とする、sensitivity 87.3%, specificity 88.3%と報告されている。⁹ FDG-PETとCTの比較では、CTに比べてPETの診断能が高い。^{10,11} I期の非小細胞肺癌における術前縦隔リンパ節評価をPET/CTで行い、100%のspecificityとpositive predictive valueであったが、sensitivityは42%と低く報告されている。¹² PETは再発診断や遠隔転移診断など検出ツールとして優れたmodalityであるが、質的診断ツールとしての限界を日々の診療においては感じることもある。

IV. M因子

1) 変更点

- ・ M1a 悪性胸水・悪性心嚢水・胸膜播種
- ・ M1b 遠隔転移

2) 成立過程での議論：悪性胸水、悪性心嚢水、胸膜播種

IASLCによるStaging Projectでの予後解析では、¹³ 1年生存率と5年生存率はそれぞれ、T4M0症例(53%, 16%), 胸膜播種症例:M1a(45%, 6%), 対側肺内転移症例:M1a(46%, 3%), 遠隔転移症例:M1b(22%, 1%),

と報告された(Figure 1D)。遠隔転移は、胸膜播種や対側肺内転移のいずれとも有意差をもって予後不良であった。結果、悪性胸水・悪性心嚢水・胸膜播種はM1a、また遠隔転移はM1bと亜分類された。

癌性リンパ管症については、UICC・IASLCのTNM分類にて規定がなされていない。一方、日本肺癌学会の「肺癌取扱い規約(第7版)」では、肺内転移と同様の規定がなされている。原発巣と非連続で同一肺葉内のみにもみられる場合はT3、同側の異なった肺葉にもみられるものはT4、対側肺にもみられるものはM1aと規定されている。

3) 画像診断からみた問題点と課題

MDCT(multi-detector-row CT)の導入で薄いスライス厚から再構成される冠状断像や矢状断像が、腫瘍の広がり評価に有用な診断ツールになっている。¹⁴ 特に胸膜播種においては、thin sliceの冠状断像や矢状断像により、葉間胸膜が横断像よりも詳細に観察できる。

同一肺葉内の癌性リンパ管症が同一葉内の肺内転移と同じ予後を示すかの検討はみられないが、むしろUICC-6での肺内転移(同一肺葉内のみにもみられる場合はT4)と同じような予後を示すのではと個人的には考える。Figure 5のCTでは、左肺上葉胸膜下にリンパ行性の浸潤を疑う小葉間隔壁がみられる。開胸術を行ったところ、癌性リンパ管症が確認された。

全身骨転移の検索では、従来より骨シンチグラフィが汎用されてきたが、PETの登場により骨シンチグラフィを代替できる可能性が示唆されてきた。PET/CTと骨シンチグラフィを比較した報告では、PET/CTは骨シンチグラフィに比べて偽陰性(5.7% vs 21.9%)と偽陽性(1.2% vs 2.9%)が低い。¹⁵ 17論文(2940人対象)を検証した最新のメタアナリシスによると、¹⁶ sensitivityはPET-CTで0.92、PETで0.87、MRIが0.77、骨シンチグラフィが0.86、またspecificityはPET-CTで0.98、PETで0.94、MRIが0.92、骨シンチグラフィが0.88と報告されている。PET-CTとPETは同等の高い診断的価値を有すると結論づけられた。MRIは高いspecificityが示されるものの、低いsensitivityが問題点とされ、さらなる試験での検証が必要とされた。骨シンチグラフィはコストが低いことが利点だが、診断的価値としてはPET/CTとPETよりも劣っていることが示されている。

脳転移の検索は、脳の造影MRIがゴールド・スタンダードである。小細胞肺癌を対象とした脳転移検索の報告では、脳MRIの検出率(24%)が脳CT(10%)よりも高かった。さらに、脳CTで発見された脳転移症例は全例で脳転移症状を伴っていた一方、脳MRIで発見された脳転移症例の11%が脳転移症状はみられなかった。¹⁷

Table 1. Staging

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a or T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a or T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a or T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stage IIIB	Any T	N3	M0
	T4	N2	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a or M1b

V. 病期

1) 変更点

上記 T 因子, M 因子の変更に伴って, 病期分類も変更された. 各々の組み合わせにより定まる病期を Table 1 に示す.

2) 画像診断からみた問題点と課題

FDG-PET は再発や遠隔転移などを検出する診断ツールとして有用な modality とされる. 非小細胞肺癌の病期診断において, 通常検査群と通常検査に FDG-PET を追加した群を無作為化した多施設共同試験 (PLUS trial) によると, PET 追加による最大の効果としてより正確な病期診断を挙げている.¹⁸ 術前検索に PET を加えることで不必要であった手術の数を減少でき, 手術適応例の選択を改善したと結論している. 一方, 術前検索に PET を加えることで適切な病期診断までは可能となったものの, 試験開胸術の有意な減少効果までは証明できなかったとの報告もみられる.¹⁹

VI. おわりに

肺癌の TNM 病期分類の変更点, および関連する画像診断につき述べた. T 因子は腫瘍径による細分化が行わ

れた. N 因子の定義に変更はなかったが, リンパ節マップは理解しやすくなった. M 因子は亜分類が行われ, 実臨床の感覚に合った改訂となった.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

REFERENCES

- Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:593-602.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-216.
- Oliaro A, Filosso PL, Cavallo A, Giobbe R, Mossetti C, Lyberis P, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:438-443.
- Oshiro Y, Kusumoto M, Moriyama N, Kaneko M, Suzuki K, Asamura H, et al. Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT features of 19 nodules. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26:553-557.
- Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology.* 2000;214:73-80.
- Maldonado F, Daniels CE, Hoffman EA, Yi ES, Ryu JH. Focal organizing pneumonia on surgical lung biopsy: causes, clinicoradiologic features, and outcomes. *Chest.* 2007;132:1579-1583.
- Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:568-577.
- Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:603-612.
- Shimoyama K, Murata K, Takahashi M, Morita R. Pulmonary hilar lymph node metastases from lung cancer: evaluation based on morphology at thin-section, incremental, dynamic CT. *Radiology.* 1997;203:187-195.
- Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology.* 1999;213:530-536.
- Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph

- node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:375-382.
12. Kim BT, Lee KS, Shim SS, Choi JY, Kwon OJ, Kim H, et al. Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT—a prospective study. *Radiology*. 2006;241:501-509.
 13. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:686-693.
 14. Higashino T, Ohno Y, Takenaka D, Watanabe H, Nogami M, Ohbayashi C, et al. Thin-section multiplanar reformats from multidetector-row CT data: utility for assessment of regional tumor extent in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol*. 2005;56:48-55.
 15. Song JW, Oh YM, Shim TS, Kim WS, Ryu JS, Choi CM. Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;65:333-338.
 16. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of (18)FDG-PET-CT, (18)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2011 [Epub ahead of print]
 17. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer*. 2008;112:1827-1834.
 18. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1388-1392.
 19. Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2357-2362.