（肺癌．2017;57:159-166）
© 2017 The Japan Lung Cancer Society

INVITED REVIEW ARTICLE

肺癌 TNM 分類 ver. 8 に関して

中島　淳[1]

Review of the TNM Classification of Primary Lung Cancer, 8th Edition

Jun Nakajima[1]

[1]*Department of Thoracic Surgery, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Japan.*

ABSTRACT —— We herein review the outline of the new 8th TNM classification of lung cancer. The international TNM classification is formulated and revised by the Union for International Cancer Control (UICC). The 8th TNM classification of the lung cancer has been applied to the primary lung cancer since January 2017. The UICC-TNM classification is identical to that defined by the Japan Lung Cancer Society, which was published in "Classification of Lung Cancer, ver. 8", at the same time as the 8th UICC-TNM book. The UICC-TNM classification was prepared by analyzing the database of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). The changes from the 7th to the 8th edition are summarized as follows: The T-descriptor of the largest diameter of the tumor was subdivided into 1, 2, 3, 4, 5, and 7 cm; the maximum diameter of the tumor was to be measured using the solid component of the tumor (i.e. the invasive part of the tumor), not the whole tumor including ground-glass opacity; the N classification was not changed; in the M classification, the M1b classification was subdivided into M1b (single metastasis of a single organ outside of the chest) and M1c (multiple extrathoracic metastases); Stage IA was subdivided into Stages IA1, IA2, and IA3; Stage IIIC was newly established; Stage IV was subdivided into Stages IVA and IVB; and the relationship between TNM and Stage has also been partly changed. These changes, issues with the 8th edition, and future perspectives are described in this report.

(*JJLC.* 2017;57:159-166)

KEY WORDS —— Lung cancer, Staging, TNM classification, General Rule for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer, Union for International Cancer Control

Corresponding author: Jun Nakajima.

要旨 —— 肺癌 TNM 分類 ver. 8 について概説する．国際的な TNM 分類は国際対がん連合（UICC）が策定・改訂し，原発性肺癌には 2017 年 1 月から改訂第 8 版が適用された．日本肺癌学会編集「肺癌取扱い規約」に定められた TNM 分類は UICC のそれと同一であり，UICC-TNM の改訂に合わせて第 8 版が出版された．UICC-TNM 分類は世界肺癌学会（IASLC）のデータベースを解析して作成された．第 7 版から第 8 版への変更点の要約は以下の通りである：T 分類では最大径の分類基準が細分化され 1，2，3，4，5，7 cm となった．また CT 上すりガラス状陰影を呈する肺癌については，最大径を病変全体径ではなく充実成分径（≒浸潤性増殖部の径）で表すこととした．N 分類は変更されなかった．M 分類では第 7 版の M1b 分類が二分され，胸腔外の 1 臓器単発転移は M1b，多発転移は M1c と改まった．病期では IA 期が IA1，IA2，IA3 期に分かれ，新たに IIIC 期が設けられ，IV 期が IVA，IVB 期に分けられた．TNM と病期の対応も多少変更された．以上の変更について解説し，さらに問題点・今後の展望について述べる．

索引用語 —— 原発性肺癌，病期分類，TNM 分類，肺癌取扱い規約，UICC

[1]東京大学大学院医学系研究科呼吸器外科学．　論文責任者：中島　淳．

はじめに

TNM 分類は，癌や肉腫など悪性腫瘍の進行度に関する客観的な記載および分類を行うために定義されたものである．悪性腫瘍の進行度を T（tumor：原発腫瘍の進展），N（lymph node：所属リンパ節転移），M（metastasis：遠隔転移）について，それぞれの基準に従い分類したものである．この TNM 分類の 1 つ 1 つには，1 つの病期が対応している．TNM を明らかにし，病期が決定すれば，治療方針の決定，治療効果の判定や生命予後の予測を行うことができる．

各臓器悪性腫瘍の国際的な TNM 分類は，スイスに本部を置く UICC（Union for International Cancer Control，国際対がん連合）によって策定・改訂される．1968 年に UICC-TNM 分類初版が出版され，それ以後改訂が重ねられてきた．原発性肺癌に対する UICC-TNM 分類については，2017 年 1 月から新しい第 8 版改訂版が適用された．これと同時に，胸部の腫瘍では悪性胸膜中皮腫と悪性胸腺上皮腫瘍に対する TNM 分類が UICC-TNM book に収載された.[1] 本稿では，原発性肺癌に対する第 8 版 TNM 分類に基づいた病期分類について解説を行う．

現在の UICC-TNM 分類は客観的なデータから定義されるものである．改訂のために新たなデータベースを作成し，生命予後の統計的解析を行う．先の第 7 版 TNM は 2010 年から 2016 年まで適用されたが，第 8 版 TNM 改訂版の準備はそれよりも早く 1996 年から開始された．IASLC（International Association for the Study of Lung Cancer，世界肺癌学会）が 1999 年から 2010 年の間に診断された 9 万例を超える原発性肺癌データベースを作成し，患者生命予後の統計学的解析に基づいて第 8 版

第 8 版　要　約

注）「病変全体径」とはすりガラス成分と充実成分を合わせた最大径を、「充実成分径」とは充実成分の最大径を表す。

TX	潜伏癌
Tis	上皮内癌（carcinoma in situ）：肺野型の場合、充実成分径 0cm かつ病変全体径≦3cm
T1	充実成分径≦3 cm
T1mi	微少浸潤性腺癌：部分充実型を示し、充実成分径≦0.5cm かつ病変全体径≦3cm
T1a	充実成分径≦1cm かつ Tis・T1mi に相当しない
T1b	充実成分径＞1 cm かつ≦2 cm
T1c	充実成分径＞2 cm かつ≦3 cm
T2	充実成分径＞3cm かつ≦5cm、あるいは主気管支浸潤、臓側胸膜浸潤、一側部分または全体の無気肺・閉塞性肺炎
T2a	充実成分径＞3 cm かつ≦4cm
T2b	充実成分径＞4cm かつ≦5 cm
T3	充実成分径＞5cm かつ≦7 cm、あるいは壁側胸膜、胸壁、横隔神経、心膜への浸潤、同一葉内の不連続な副腫瘍結節
T4	充実成分径＞7 cm　あるいは横隔膜、縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部への浸潤、同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節
N1	同側肺門リンパ節転移
N2	同側縦隔リンパ節転移
N3	対側肺門、対側縦隔、前斜角筋または鎖骨上窩リンパ節転移
M1	対側肺内の副腫瘍結節、胸膜または心膜結節、悪性胸水、悪性心嚢水、遠隔転移
M1a	対側肺内の副腫瘍結節、胸膜結節、悪性胸水（同側・対側）、悪性心嚢水
M1b	肺以外の一臓器への単発遠隔転移
M1c	肺以外の一臓器または多臓器への多発遠隔転移

Figure 1. Summary of the 8th edition of the TNM classification. The parts revised since the 7th edition are shown in red (cited and reorganized from Ref. #3).

病期	T	N	M
潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
IA 期	T1	N0	M0
IA1 期	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2 期	T1b	N0	M0
IA3 期	T1c	N0	M0
IB 期	T2a	N0	M0
IIA 期	T2b	N0	M0
IIB 期	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA 期	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB 期	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC 期	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IV 期	Any T	Any N	M1
IVA 期	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
IVB 期	Any T	Any N	M1c

Figure 2. Correspondence between the 8th edition of TNM classification and staging. The newly defined stages are shown in red, and the stages upgraded from the 7th edition are shown in blue (cited and reorganized from Ref. #3).

TNM 分類改訂が行われた.[2] データベース登録患者の44% はアジア諸国であり，その大半の登録はわが国からであった.

UICC-TNM 分類では先進国に限らず利用できるという汎用性を保つために，原則として T, N, M 因子を大きさ・部位・浸潤の有無など解剖学的・形態的特徴を基準として定めている．特に原発性肺癌については，第 8 版でも従来と同様に形態以外の因子，たとえば腫瘍マー

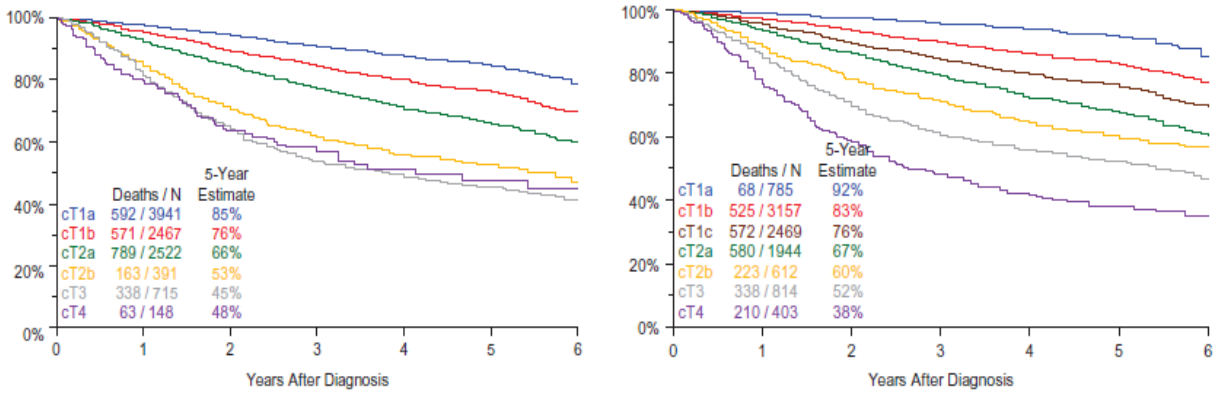


Figure 3. The survival prognosis of patients with lung cancer (cN0M0) by clinical T factor, 7th edition (left) and 8th edition (right) of UICC-TNM classification (Ref. #4).

カーやその他の生物学的因子を判断基準としては用いていない．わが国では日本肺癌学会が「肺癌取扱い規約」を出版している．原発性肺癌に関する TNM 分類，画像診断分類，肺癌手術記載，病理診断，細胞診，気管支鏡診断，治療効果判定，検診に関する取扱いについて記述されるが，TNM 分類は UICC のそれと同一であり，UICC-TNM の改訂時期に合わせて「肺癌取扱い規約」の改訂が行われる．2016 年末に第 8 版が刊行された．[3]

T，N，M 各因子の改訂について

第 7 版から第 8 版への改訂において，T 因子の分類に最も大きな変更が加えられた．T 因子は腫瘍最大径によって規定されるが，第 7 版では 2，3，5，7 cm であった最大径の分類基準が 1，2，3，4，5，7 cm と細分化された（Figure 1，2）．第 8 版の T 分類は第 7 版のそれと比較するとさらに生命予後を予測する因子として有用性が高いことが示された（Figure 3）．[4] また，UICC-TNM 分類では従来から浸潤性増殖を示す腫瘍部分の最大径を腫瘍最大径と定義していたが，[5]「肺癌取扱い規約」第 8 版においてはこれを明確化し，適用することとした．特に肺腺癌では主腫瘍の辺縁には病理組織学的に置換型増殖（lepidic growth）を示し，肺組織間質への浸潤が見られない部位がしばしば存在する．この部位はコンピューター断層撮影（CT）におけるすりガラス状陰影を呈する部分に対応する．したがって臨床病期を決める際にも，腫瘍の最大径を CT にて計測する際に，すりガラス状陰影を含めた腫瘍の最大径ではなく，画像上充実性陰影を示す部分の最大径を腫瘍の最大径として計測する（Figure 4）．「肺癌取扱い規約」では，腫瘍全体の最大径を「病変全体径」，充実性陰影の最大径を「充実成分径」と命名定義し，後者が T 因子を決定する際に用いられる．病理 T 因子に関しては，先述の通り浸潤性増殖を示す部分の最大径によって決定される．なお，「肺癌取扱い規約」第 8 版では，単位の混乱を避けるため測定値をミリメートルでなく，センチメートルで記載するようにしている．

腫瘍径と T 分類の関係の変更に基づき，第 7 版では T1（T1a，T1b）と定義されていた主腫瘍が第 8 版ではさらに細分化された．腺癌においては新たに肺野型の上皮内癌（Tis）が定義された．臨床診断基準としては，HRCT にて病変全体径の直径が 3 cm 以内であり，かつ充実成分を有さないすりガラス状陰影を呈する結節とされた．また充実成分径が 0.5 cm 以下で病変全体径が 3 cm 以下の微少浸潤性腺癌（minimally invasive adenocarcinoma，MIA）が T1mi と定義された．さらに充実成分（浸潤性増殖部位）最大径が 1 cm 以下，2 cm 以下，3 cm 以下の主腫瘍がそれぞれ T1a，T1b，T1c と分類され，病期もこれに従い細分化された（Figure 1，5）．[6]

その他の T 因子の変更としては以下の通りである．気管分岐部に浸潤が及ばない主気管支浸潤肺癌は，気管分岐部からの距離に関わらず T2 となった（第 7 版までは気管分岐部より 2 cm 未満の主気管支に及ぶと T3 と分類された）．片肺の完全無気肺・肺炎は T3 から T2 に変更された．横隔膜直接浸潤は T3 から T4 となった．縦隔胸膜のみの浸潤は T 分類を変更させる要素とはならなくなった．

N 因子については，第 7 版から変更されなかった．ただし，病期決定において T1～2aN1M0 は第 7 版では IIA 期であったものが IIB 期に，T3N2M0 は IIIA 期から IIIB 期に，T3～4N3M0 は IIIB 期から IIIC 期（新設）に変更された．

M 因子については，第 7 版で M1b とされた肺以外の遠隔転移を第 8 版では 2 つに分けた．すなわち，M1b（肺以外の 1 臓器への単発転移）と M1c（肺以外の 1 臓器または多臓器への多発遠隔転移）とし，病期では IV 期を

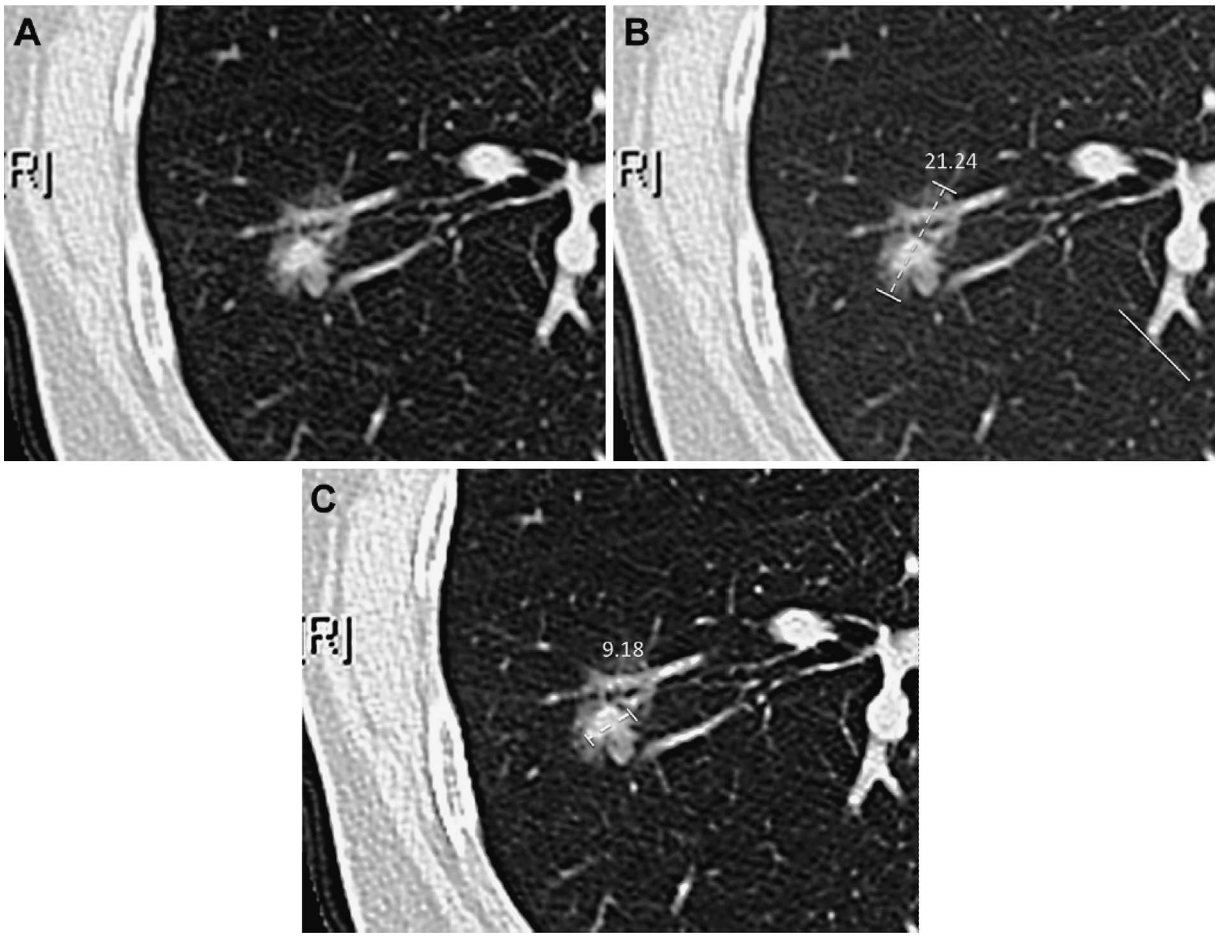


Figure 4. A case of lung adenocarcinoma showing a partly solid ground-glass nodule. The maximum diameter of the whole tumor was 2.1 cm, and the maximum diameter of the solid part of the tumor was 0.9 cm. The clinical T was thus determined to be cT1a (Ref. #6).

IVA（M1a，M1b）と IVB（M1c）の 2 つの病期に分けた．M1 が 3 つの群に分かれたが，各群の生存率には有意差が見られた（Figure 6）．[7] 第 8 版における T，N，M および病期分類の変更は IASLC のデータベース解析結果に基づく変更であり，結果として病期別生命予後については各群間に有意差が示された（Figure 7）．[8]

TNM 分類　今後の展望と問題点

・TNM 分類　今後の改訂について

TNM 分類は定期的に改訂されるものであり，原発性肺癌では次期（第 9 版）の改訂作業がすでに開始されている．今後の改訂において TNM 因子に加えるかどうか検討される因子としては，以下のようなものが挙げられる．

1．T 因子について：主腫瘍のリンパ管・血管浸潤が治療後の生命予後に影響を与える因子であることについては以前から多数の報告が見られるが，診断基準としては今回の改訂において採用されなかった．胸腔内洗浄細胞診についても，癌細胞が検出された場合には予後不良であることが多く報告されているが，現時点では診断基準として採用されなかった．特殊な免疫染色とは異なり，比較的検査が容易な項目であると考えられるため，今後の改訂時には検討されてもよいであろう．

2．N 分類の細分化：原発性肺癌の N 分類では，N1，2，3 のゾーンを設け，転移したリンパ節の最も高い N 値に従い N 分類を行っていた．他臓器の癌ではさらに転移リンパ節個数，スキップ転移が N 分類診断基準として採用されている．転移リンパ節部位（1 か所 or 複数個所），スキップ転移（N2 部位 1 か所）を考慮した原発性肺癌 N 分類が，今回の UICC-TNM 分類を行う際に提唱された（Figure 8）．[9]

3．解剖・部位に関連しないバイオマーカーなどの新たな予後因子の適用：先進国に限らず，世界各国で用いることができることが TNM 分類の理念の 1 つである．

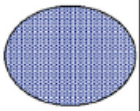
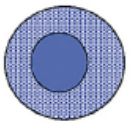
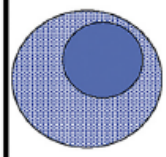
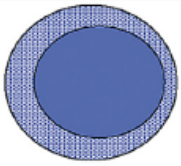
cT*	CT image on HRCT						
	Solid part	0 cm	0 cm	≤0.5 cm†	0.6-1.0 cm†	1.1-2.0 cm†	2.1-3.0 cm†
	Total tumor size including GG	≤0.5 cm	0.6-3.0 cm†‡	≤3.0 cm†‡	0..6-3.0 cm††	1.1-3.0 cm††	2.1-3.0 cm††
	Pathologic Differential Diagnosis	AAH‡, AIS, MIA	AIS, MIA, LPA	MIA, LPA, AIS	LPA, Invasive AD, MIA	LPA, Invasive AD	Invasive AD
	Clinical Stage*		cTis‡‡	cT1mi‡‡	cT1a	cT1b	cT1c
pT	Invasive part	0 cm	0 cm	≤0.5 cm‡‡	0.6-1.0 cm†	1.1-2.0 cm†	2.1-3.0 cm†
	Total tumor size including lepidic growth part	Usually ≤0.5 cm‡	≤3.0 cm‡‡	≤3.0 cm‡‡	0.6-3.0 cm††	1.1-3.0 cm††	2.1-3.0 cm††
	Pathology	AAH	AIS	MIA	Lepidic predominant AD or Invasive AD with lepidic compnent	Invasive AD with a lepidic component or lepidic predominant AD	Invasive AD with lepidic component
	Pathologic Stage		pTis‡‡	pT1mi‡‡	pT1a	pT1b	pT1c

Figure 5. The eighth edition of the clinical (cT) and pathologic (pT) T descriptor classification of small (≤3 cm) lung adenocarcinomas (ADs) with a ground-glass (GG) and lepidic component by computed tomography (CT) and a pathologic diagnosis. cTis: These lesions typically show pure GG nodules (GGNs) measuring ≤3 cm; however, pure GGNs can also be minimally invasive AD (MIA) or invasive AD. pTis: These tumors show pure lepidic growth without invasion, measuring ≤3 cm. If the pure GGN or lepidic predominant nodule is larger than 3.0 cm, it is classified as lepidic predominant AD (LPA) and should be staged as T1a. For T1a, T1b, and T1c, if the total tumor size is larger than 3.0 cm, depending on the invasive size these categories can be classified as T1a, T1b, or T1c (Ref. #6).

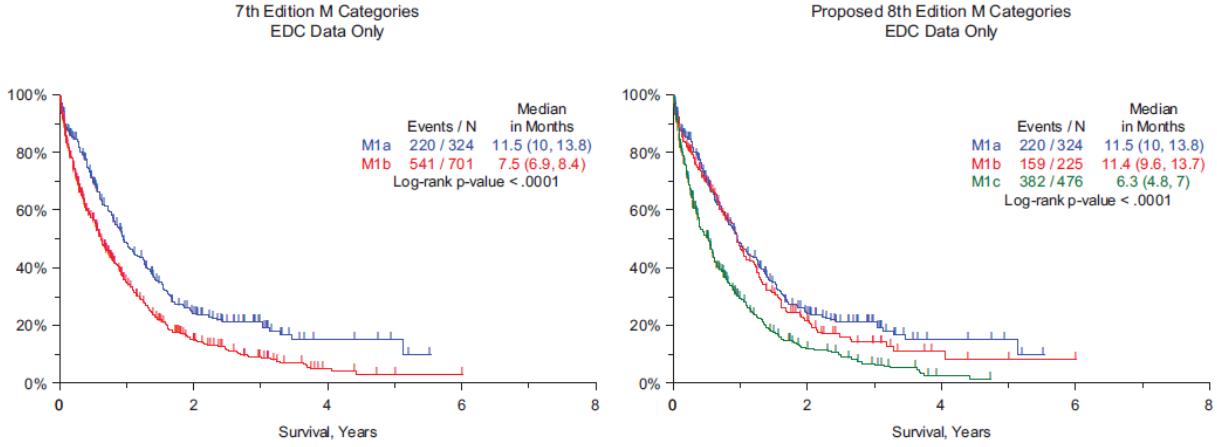
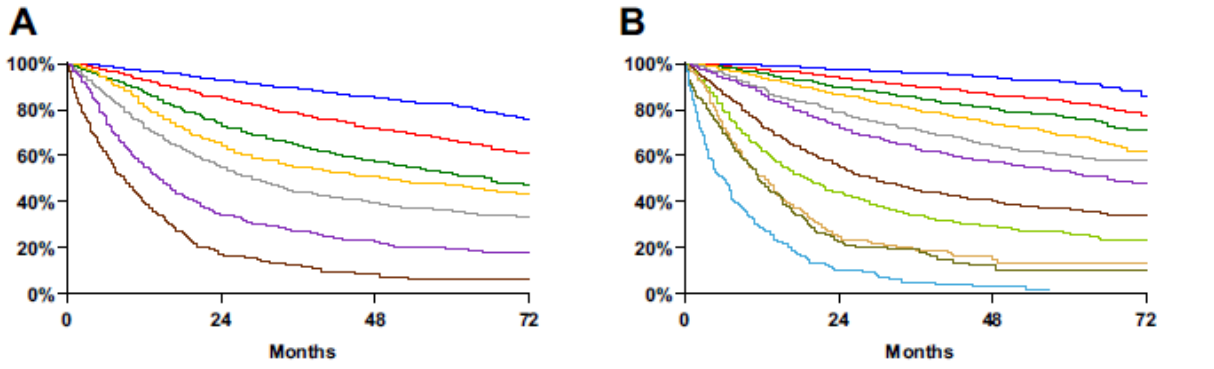


Figure 6. The survival probability after a diagnosis of the lung cancer stratified by clinical M classification of UICC-TNM 7th edition (left) and 8th edition (right), respectively (Ref. #7).

他部位の癌では，すでに組織学的悪性度や免疫染色をTNM 判断基準に用いているものが見られるが，さらに国際的な検討が必要と思われる．



7th Ed.	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA	1119 / 6303	NR	93%	82%
IB	768 / 2492	NR	85%	66%
IIA	424 / 1008	66.0	74%	52%
IIB	382 / 824	49.0	64%	47%
IIIA	2139 / 3344	29.0	55%	36%
IIIB	2101 / 2624	14.1	34%	19%
IV	664 / 882	8.8	17%	6%

Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Figure 7. The survival probability after a diagnosis of lung cancer, stratified by the pathological stage. MST: median survival time (month), NR: MST not yet reached (Ref. #8).

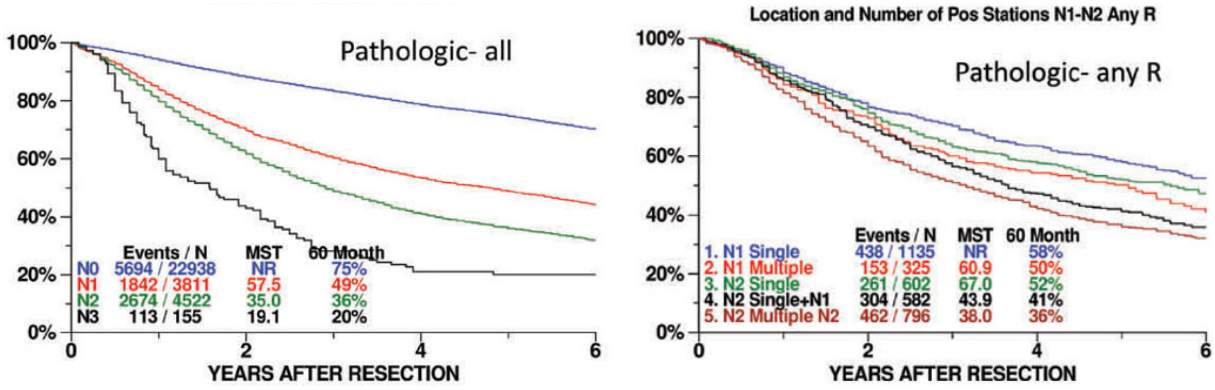


Figure 8. The survival probability after a diagnosis of lung cancer, stratified by the pathological N factor. MST: median survival time (month), Pos Stations: (metastasis-)positive station of the lymph nodes, R: degree of resectability, N1 Single: single positive nodal station in the ipsilateral hilar lymph nodes, N1 Multiple: multiple positive nodal stations in the ipsilateral hilar lymph nodes (Ref. #9).

・TNM 分類の細分化に関する問題

およそすべての学問では時間の経過・研究の発展とともに，研究者が対象をさらに細分化し解析を行う傾向にある．TNM 分類も例外ではなく，過去の UICC-TNM 分類[10]と第 8 版 TNM 分類を比較すると隔世の感がある．TNM 分類が，疾患の予後を予測し，また治療指針を決定するために正確であることが求められるのは当然であるが，あまりに細分化してもそこから得られる情報にどれだけの意義が存在するのか．病期の分類をどこまで細分化するかについては今後検討されるべきであろう．

T 因子，特に T1 の置換型増殖（＝すりガラス状陰影）を含む肺腺癌については，その分類が複雑になった．置換型増殖部の径は 3 cm までは T 因子に考慮されない．しかし，Tis，T1mi については置換型増殖部の径が 3 cm を超えると T1a にアップグレードされる．一方，T1a，T1b，T1c については 3 cm を超えても T 因子は変更されない．このような細則については，十分なエビデンスがない状況であり，今後の検討がさらに必要と考えられる．

先行臨床研究との関連も問題となる．第 7 版「肺癌取扱い規約」までは明記されていないこともあったが，主腫瘍径は浸潤部位の最大径（＝HRCT 上の充実成分最大径）ではなく，ことに肺腺癌においては置換型増殖（＝すりガラス状陰影）を示すすべての腫瘍最大径を T 因子決定の際に用いていた．そのため，多くの肺癌に関する臨床研究，特に現在わが国で手術治療が多数行われている小型肺腺癌において T 因子の大幅な変更が行われることになり，慎重な対応が必要になると思われる．すなわち，すりガラス状陰影を含む「全体径」2 cm 以下，第 7 版の「T1a」の肺癌に対する縮小手術に関してはわが国は多くの先行研究，ならびに前向き臨床試験が現在行われている状況であるが，第 8 版では「全体径が 2 cm 以下」という T 因子の定義がないため，臨床研究の結果を TNM に基づいた病期における治療指針に反映しにくくなった．

最後に

2017 年 1 月から改訂・適用された UICC-TNM 分類ならびにこれに一致して改訂された日本肺癌学会編「肺癌取扱い規約」の TNM 分類について概説した．

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. NJ: Wiley-Blackwell; 2016.
2. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1618-1624.
3. 日本肺癌学会，編集．臨床・病理　肺癌取扱い規約．第 8 版．東京：金原出版；2016.
4. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:990-1003.
5. Wittekind C, Greene FL, Henson DE, eds. *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use*. 3rd ed. Oxford, New York: Wiley-Liss; 2003.
6. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:1204-1223.
7. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1515-1522.
8. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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 Thorac Oncol*. 2016;11:39-51.
9. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1675-1684.
10. *TNM classification of malignant tumors. Livre de Poche*. Geneva: UICC; 1974.