

(様式4)

学位論文の内容の要旨

() 印

(学位論文のタイトル)

Determination of diagnostic and predictive parameters for vertical mandibular invasion in patients with lower gingival squamous cell carcinoma: A retrospective study

(下顎歯肉扁平上皮癌患者における下顎骨垂直浸潤の診断・予測因子の解析：レトロスペクティブスタディ)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【緒言】

下顎歯肉扁平上皮癌(lower gingival squamous cell carcinoma; LGSCC)は、下顎骨と下顎歯肉が骨膜を介して直接接しているため、容易に下顎骨に進展する。LGSCCの下顎骨への進展度は、局所制御率や予後に影響を及ぼし、さらに切除方法はquality of life(QOL)に大きな影響を及ぼすため、正確な進展範囲の評価が必要である。下顎の切除方法は、LGSCCの垂直的浸潤範囲により決定されるが、その診断を正確に予測できる病理組織学的・画像診断学的因子については十分な検討がなされていない。そこで本研究では、適切に下顎骨切除方法が選択されるべく、LGSCCの下顎骨浸潤、垂直的浸潤範囲を診断または予測する因子を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象は2009年から2017年にLGSCCに対して手術が施行された80例のうち、手術検体からTissue microarray (TMA) の作成可能であった64症例とした。本研究では、LGSCCの下顎骨進展における病理学的垂直的浸潤範囲、すなわち皮質骨への限局または骨髄への浸潤について、(1)臨床的因子、(2)形態的および代謝的画像因子、(3)腫瘍と骨の境界面における破骨細胞誘導サイトカインおよびPD-L1の発現との関係について検討した。(1)の評価ではage, sexおよびtumor sizeを評価した。(2)におけるCT画像を用いた形態的画像評価においては、下顎骨への浸潤の有無とその進展度について観察した。18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET)を用いた代謝的画像評価として、maximum standardised uptake value (SUVmax)、peak value of SUV (SUVpeak)、metabolic tumour volume (MTV)、total lesion glycolysis (TLG)を用いたパラメーターについて分析した。さらに(3)の評価ではH-E標本を用いて腫瘍分化度 (WHO grade)、腫瘍浸潤様式 (INF) を評価し、TMA 標本を用いて、副甲状腺ホルモン関連タンパク質 (PTHrP)、インターロイキン-6 (IL-6)、E-cadherin、Programmed cell death-1 ligand 1 (PD-L1) 発現における免疫組織化学的評価を行った。免疫組織化学的評価においては、手術標本から腫瘍と骨の境界面と考えられる部分でTMAを作成した。各項目に対して単変量解析を行い、単変量解析で有意差が認められた項目には多変量解析を行った。

【結果】

CTにおいて下顎骨浸潤陽性と診断された患者は、病理診断においても有意に下顎骨浸潤陽性と診断された($P < 0.001$)。病理診断に対するCT画像の顎骨浸潤率、感度、特異度、PPV、NPVはそれぞれ79.7%、84.3%、69.2%、91.5%、52.9%であり、偽陰性率(過小手術率)は15.7%、偽陽性

率（過剰手術率）は8.5%であった。代謝的画像因子であるSUVmax ($P = 0.001$), SUVpeak ($P < 0.001$), MTV ($P < 0.001$)およびTLG ($P < 0.001$)のすべてに単変量解析で有意差が認められ、予測・診断因子と考えられた。さらに多変量解析の結果、LGSCCの病理学的顎骨浸潤について、MTV ($\geq 2.9 \text{ cm}^3$)が下顎骨浸潤陽性の独立した診断・予測因子であることが示された。

またCTにおける垂直的浸潤範囲の病理診断、すなわち骨髓浸潤を来しているか、皮質骨に限局しているかについては、骨髓浸潤の有無についてCTと病理診断とでは有意に一致していた ($P=0.011$)。病理学的骨髓浸潤に対するCT画像の骨髓浸潤率、感度、特異度、PPV、NPVは、それぞれ76.7%、91.7%、62.5%、84.9%、62.5%であり、偽陰性率（過小手術率）は8.7%、偽陽性率（過剰手術率）は15.3%であった。代謝的画像因子であるSUVmax ($P = 0.004$), SUVpeak ($P = 0.001$), MTV ($P = 0.001$), およびTLG ($P = 0.001$) のすべてに単変量解析で有意差が認められ、予測・診断因子と考えられた。さらに多変量解析の結果、LGSCCの病理学的骨髓浸潤について、TLG ($\geq 53.9 \text{ bw/cm}^3$)が骨髓浸潤に関する独立した予測・診断因子であることが示された。

臨床的、形態病理学的および免疫組織学的因子の検討では、tumor size ($P = 0.001$), INF ($P = 0.006$), PTHrP ($P = 0.026$) に単変量解析で有意差が認められた。骨髓浸潤においてはtumor size ($P = 0.048$), INF ($P = 0.047$) に有意差が認められ、tumor size, INFともにLGSCCの下顎骨浸潤と垂直浸潤範囲の予測・診断因子として抽出されたが、免疫組織化学的因子については骨髓浸潤の予測・診断因子とはなり得なかった。

【結語】

本研究では、LGSCC患者において、CTによる形態学的画像に加え、 ^{18}F -FDG PETによる腫瘍体積に基づく代謝パラメーターの補助が、病理学的下顎骨浸潤の有無を予測する上で重要な因子であることが示された。術前に下顎骨垂直浸潤範囲をより正確に診断することで、下顎骨の適切な手術方法の選択につながると考えられた。また、免疫組織学的因子を用いた下顎骨垂直浸潤範囲の予測は現状では難しく、浸潤様式による病理組織学的悪性度 (INF) など、形態学的病理診断に頼らざるを得ないことが明らかとなった。