

(様式 4)

## 学位論文の内容の要旨

關 麻衣 印

(学位論文のタイトル)

Histologic assessment of tumor budding in preoperative biopsies to predict nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth.

(舌・口腔底扁平上皮癌のリンパ節転移予測因子としての術前生検検体における  
簇出の病理組織学的検討)

(学位論文の要旨)

舌癌患者の20%~40%に頸部リンパ節への潜在転移があるという報告があり、術前に臨床的に頸部リンパ節転移を認めない症例のすべてが予後良好であるとは限らない。舌・口腔底扁平上皮癌の治療において、術前に頸部リンパ節転移を予測し、予防郭清の適応の有無を判断することは極めて重要である。頸部予防郭清の適応については統一された基準はいまだになく、日本では頸部リンパ節転移の予測因子として、浸潤様式 (INF) または山本-小浜の浸潤様式 (Y-K 分類) が一般的に頻用されている。当科では臨床的に頸部リンパ節転移を認める症例に対しては腫瘍切除と同時に全頸部郭清術を施行し、さらに頸部リンパ節転移を認めない症例のうち、INFcに分類される症例を予防郭清術の適応としている。しかし、INFa、INFbに分類される症例にも予後不良例が見られ、より確実な転移予測因子の確立が必要と考えられている。近年、病理組織学的評価の1つとして簇出 (tumor budding) が多くの癌で検討されている。簇出とは癌浸潤先端部において、癌細胞が小胞巣状あるいは個細胞性に遊離して発育・浸潤する所見で、大腸癌 sm 癌ではリンパ節転移予測因子として知られている。今回、舌癌生検検体において一般的な病理学的評価項目に加えて、簇出、腫瘍浸潤の深さについて検討を行い、舌癌においてリンパ節転移予測因子として有用かどうかを検討した。

対象は、2009年から2013年までに、群馬大学医学部附属病院で生検・手術を施行した舌・口腔底の扁平上皮癌症例91例である。腫瘍切除のみ施行した症例は58例、臨床的に頸部リンパ節転移を認め、腫瘍切除と全頸部郭清術を同時施行した症例は10例、臨床的にリンパ節転移陰性であるが、術前の生検検体でINFcのため、腫瘍切除と同時に予防郭清術を施行した症例は23例であった。臨床的にリンパ節転移を認めた全10例に病理組織学的にもリンパ節転移を認めた。予防郭清術を施行した23例のうち、5例(22%)で病理組織学的にリンパ節転移を認めた。腫瘍切除のみ施行した58例のうち、9例に術後2年以内の後発転移がみられた。後発転移を認めた9例には直ちに全頸部郭清術を施行した。

生検組織での病理組織学的評価項目として、分化度、浸潤の深さ、INF、リンパ管、脈管侵襲の有無に加えて、浸潤先端部での簇出個数と浸潤の深さを評価し、リンパ節転移との関連について検討した。簇出は腫瘍細胞5個未満の小胞巣と定義し、ケラチンの免疫染色を全例に行い、対物20倍視野での簇出個数をカウントし、1視野あたりの最高値を簇出スコアとした。

簇出スコア、浸潤の深さのカットオフ値を決定するために、頸部郭清術(全頸部郭清術または予防郭清術)を施行し、病理組織学的にリンパ節転移の有無を確認した33例(pN+ 15例、pN- 18例)において、簇出スコア、浸潤の深さにおける感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を計算し、ROC曲線を算出した。陽性適中率が比較的高く、陰性適中率が100%であり、ROC曲線による解析でも特異度の比較的高かった簇出スコア $\geq 3$ 、深さ $\geq 3\text{mm}$ を生検検体でのカットオフ値と決定した。

頸部郭清術を施行した 33 例における単変量解析で、リンパ節転移との間に有意差があったのは、簇出スコア ( $\geq 3$ )、腫瘍浸潤の深さ ( $\geq 3\text{mm}$ ) のみであった。腫瘍切除のみ施行した 58 例における単変量解析でも、後発リンパ節転移と有意差があったのは、簇出スコア ( $\geq 3$ ) のみであった。

簇出スコア、浸潤の深さが、生検検体と手術検体との間に相関性があるかどうか評価するために、術前化学療法を行っていない 44 例で、の生検、手術検体における簇出スコア、浸潤の深さを比較した。簇出スコアは生検検体と手術検体との間で強い相関を示した ( $r=0.957$ ) が、浸潤の深さは相関が低かった ( $r=0.607$ )。全 91 例における簇出スコアと INF の関連については、INFa、INFb に分類された症例でも、簇出スコア 3 以上の症例の多くでリンパ節転移を認めた。簇出スコアと腫瘍浸潤深さの関連については、簇出スコアが 3 以上の症例は深さが 3mm 未満でも転移を認める症例があった。全 91 例における生存率では、簇出、浸潤の深さともに有意差を示した。腫瘍切除のみの 58 例における無再発生存率も簇出、腫瘍浸潤の深さともに有意差を示し、特に簇出については明瞭な差が認められた。

舌・口腔底扁平上皮癌頸部リンパ節転移と簇出との関連性についての検討はまだ少ない。簇出は、生検検体と切除検体のスコアに相関があり、生検検体での簇出の評価はリンパ節転移予測因子として有用であることが示唆された。

今回の検討から、簇出は舌癌において新たなリンパ節転移予測因子として有用であることが示唆された。INFa、INFb に分類される症例にも予後不良例が含まれることがあるため、それらを簇出の評価により検出することが可能であると考ええる。簇出の評価については多様な評価方法が提唱されているが、統一された基準が必要と考える。簇出は微小な小胞巣であり、HE 標本での評価は非常に困難であり、観察者間でも評価にばらつきがやすいため、簇出の評価にはケラチン染色を併用することが必須と考える。

今回の我々の研究に基づく新しい基準として、INFa、INFb に分類される症例でも、簇出スコア 3 以上の症例は頸部予防郭清術の良い適応と考えられた。