



Prognostic Scores for Patients with Salivary Adenoid Cystic Carcinoma without Lymph Node Metastasis

下田, 光

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8767号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489992>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Prognostic scores for patients with salivary adenoid cystic carcinoma without lymph node metastasis

唾液腺腺様囊胞癌 cN0/pN0 症例における予後スコアの作成

下田 光、手島直則、村瀬貴幸、長尾俊孝、草深公秀、中黒匡人、浦野 誠、
田口健一、山元英崇、加納里志、多田雄一郎、塚原清彰、大上研二、鬼塚哲郎、
藤本保志、川北大介、櫻井一生、花井信広、長尾 徹、河田 了、羽藤直人、
丹生健一、稻垣 宏

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
耳鼻咽喉科頭頸部外科学
(指導教員 : 丹生健一教授)

Hikari Shimoda

下田 光

【背景】

唾液腺腺様囊胞癌（AdCC）は、唾液腺悪性腫瘍の約10%を占める。腺様囊胞癌の特徴として一般的に進行は緩徐で、しばしば局所再発や遠隔転移を来す。通常長期生存が望めるが、早期に遠隔転移を来し、予想より予後不良の転帰を辿る症例がある。特に、頸部リンパ節への転移は遠隔転移の予後因子とされ、生命予後においても強い予後不良因子であると報告されている一方でAdCCの頸部リンパ節転移の頻度は低く、リンパ節転移を伴わない症例(cN0/pN0)の予後因子を検討した報告はこれまでみられない。本研究では、本邦の多施設共同観察研究に登録されたcN0/pN0の唾液腺AdCC175例を対象に無病生存率(DFS)、無遠隔転移生存率(DMFS)、および全生存率(OS)を予測する予後因子を検討し、さらに予後因子の陽性数をPrognostic Score(PS)と定義して、予後のリスク分類を提案する。

【方法】

本研究では、1981~2018年まで日本の17施設で初回手術治療を受けた唾液腺AdCC204症例のうち頸部リンパ節転移を認めない175症例を対象とした。患者背景では診療録より年齢、性別、原発部位（大唾液腺/小唾液腺）、TNM分類、治療情報、転帰などを収集し、病理診断は名古屋市立大学臨床病態病理学講座にて全国から集まった8名の唾液腺専門病理医によるHE染色標本での中央病理診断で評価した。

pT分類、切除断端、神経周囲浸潤(PNI)、脈管侵襲(VI)、Perzin/Szanto分類とminAmaxの二つの組織型悪性度分類を予後因子の候補とし、Cox比例ハザードモデルを用いて局所再発期間(LRFS)、無病生存期間(DFS)、無遠隔転移期間(DMFS)、全生存期間(OS)における予後因子について単変量解析を実施し、 $p \leq 0.05$ の因子に対して同じ方法で多変量解析を実施した。続いて、検出された予後因子の陽性数による予後予測スコアを開発し、Kaplan-Meier法を用いてスコア別5年及び10年の生存解析を実施した。

【結果】

全コホートの5年OSは96.0%、10年OSは82.4%であった。175例のうち、局所再発が29例、遠隔転移が51例、局所再発と遠隔転移を併発した症例が9例であった。追跡期間中に局所再発を來したが遠隔転移を來さなかった患者の5年OS率は93.3%、10年OS率は71.5% ($p = 0.76$)であり、遠隔転移を來した患者の5年生存率は90.5%、10年生存率は61.6% ($p < 0.0001$)であった。

LRFSは単変量解析において $p \leq 0.05$ となる有意な予後因子は認めなかった。DFSにおける単変量解析では、pT3/4 ($p = 0.0034$)、切除断端陽性 ($p = 0.0001$)となり、多変量解析の結果手術断端陽性が有意な予後因子 ($p = 0.0018$)となった。DMFSにおける単変量解析では、pT3/4 ($p = 0.0002$)、切除断端陽性 ($p = 0.0004$)となり、多変量解析では共に予後因子として検出された(pT3/4: $p = 0.009$ 、切除断端陽性: $p = 0.0068$)。OSの単変量解析ではPerzin/Szanto分類のgrade III ($p = 0.0012$)、minAmax $> 0.2\text{mm}$ ($p = 0.0003$)、切除断端陽性 ($p = 0.0053$)が予後リスク因子として検出され、多変量解析で切除断端陽

性($p=0.014$)と $\text{minAmax} > 0.2\text{mm}$ ($p=0.015$)以上が予後因子となった。

予後予測スコア (PS) は、DFS(10 年)は PS 0 点:56.4%、PS 1 点:19.1% ($p<0.0001$)、DMFS(10 年)は PS 0 点:86.3%、PS 1 点:56.4%、PS 2 点:30.7% ($p < 0.0001$)、OS(10 年)は PS 0 点:100%、PS 1 点:73.7%、PS 2 点:38.8% であった ($p<0.0001$)。

【考 察】

AdCC 患者の予後に関する過去の報告では、切除断端陽性、組織学的悪性度 grade III(Perzin/Szanto 分類)、進行病期、頸部リンパ節転移が予後を左右する重要な因子として提唱されており、特に頸部リンパ節転移が最も重要な予後因子であった。しかし、AdCC では頸部リンパ節転移の割合は低く、今回のコホートでは病理学的に頸部リンパ節転移が確認された割合は 14.2% (204 人中 29 人) であった。一方、臨床的または病理学的に N0 と判定された患者 42 人が 3 年以内に再発を認め、うち 5 人が 5 年以内に死亡していた。以上のことから、本研究では、長期生存が期待される臨床的および病理学的に N0 と判定された患者の局所再発および遠隔転移、生存を予測する予後因子を明らかにすることを目的として実施した。

切除断端は、局所再発(DFS)と遠隔転移(DMFS)の有意な独立予測因子となり、初回手術時に十分な安全域を確保して根治切除することの重要性を示唆していると考えられた。pT3/4 が DFS の予後因子とならなかった理由として、pT3/4 の患者の多くに術後放射線治療 (PORT) が実施されていることが関係していると可能性が考えられた。PORT で治療された患者では局所病変は良好にコントロールされた結果、pT3/4 が LRFS の予後因子とはならず、むしろ DMFS の予後因子となったものと思われる。

他の病理組織型も含めた唾液腺癌 cN0 症例の OS の予後因子は年齢 (60 歳以上)、高悪性度腫瘍、pT4 であったという報告がみられるが、本研究では切除断端に加えて、我々が新たに提唱した組織学的悪性度分類システム minAmax が OS の独立した予後因子であることが証明され、この新しい組織学的悪性度分類の有用性が示唆された。

これまでに、予後を予測するためにいくつかのノモグラムが提案されているが、"disease free interval" や "pN" が因子として含まれている。このため、これらのノモグラムは初回治療終了時の予後予測ツールとしては使えない。さらに、これらのツールは計算式が複雑であり、日常臨床で使用するにはかなり煩雑であった。そこで、今回、我々は簡便な予後予測スコア (PS: 予後予測因子陽性数) を開発した。AdCC は緩徐に進行する悪性腫瘍であるが、PS2 の患者の長期生存率は不良であった。現在のところ、遠隔転移を予防する決定的に有効な治療法は存在しない。しかし、脳や脊椎への転移など、生命を脅かす遠隔転移を適時適切に治療するためには、早期発見が必須である。加えて、AdCC 患者の長期予後を予測することは人生設計にも役立つ。局所再発や遠隔転移の予後因子陽性症例では、長期的なフォローアップが重要であると考えた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3338 号	氏名	下田 光
論文題目 Title of Dissertation	<p>Prognostic scores for patients with salivary adenoid cystic carcinoma without lymph node metastasis 唾液腺腺様囊胞癌 cN0/pN0 症例における予後スコアの作成</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 <i>下田光也</i> Chief Examiner 副査 <i>川口木津</i> Vice-examiner 副査 <i>寺内達人</i> Vice-examiner</p>		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【背景】唾液腺腺様囊胞癌(AdCC)は、唾液腺悪性腫瘍の約10%を占める。腺様囊胞癌の特徴として一般的に進行は緩徐で、しばしば局所再発や遠隔転移を来す。通常長期生存が望めるが、早期に遠隔転移を来し、予想より予後不良の転帰を辿る症例がある。特に、頸部リンパ節への転移は遠隔転移の予後因子とされ、生命予後においても強い予後不良因子であると報告されている一方でAdCCの頸部リンパ節転移の頻度は低く、リンパ節転移を伴わない症例(cN0/pN0)の予後因子を検討した報告はこれまでみられない。本研究では、本邦の多施設共同観察研究に登録されたcN0/pN0の唾液腺AdCC175例を対象に無病生存率(DFS)、無遠隔転移生存率(DMFS)、および全生存率(OS)を予測する予後因子を検討し、さらに予後因子の陽性数をPrognostic Score(PS)と定義して、予後のリスク分類を提案する。

【方法】本研究では、1981~2018年まで日本の17施設で初回手術治療を受けた唾液腺AdCC204症例のうち頸部リンパ節転移を認めない175症例を対象とした。患者背景では診療録より年齢、性別、原発部位(大唾液腺/小唾液腺)、TNM分類、治療情報、転帰などを収集し、病理診断は名古屋市立大学臨床病態病理学講座にて全国から集まった8名の唾液腺専門病理医によるHE染色標本での中央病理診断で評価した。

pT分類、切除断端、神経周囲浸潤(PNI)、脈管侵襲(VI)、Perzin/Szanto分類とminAmaxの二つの組織型悪性度分類を予後因子の候補とし、Cox比例ハザードモデルを用いて局所再発期間(LRFS)、無病生存期間(DFS)、無遠隔転移期間(DMFS)、全生存期間(OS)における予後因子について単変量解析を実施し、 $p \leq 0.05$ の因子に対して同じ方法で多変量解析を実施した。続いて、検出された予後因子の陽性数による予後予測スコアを開発し、Kaplan-Meier法を用いてスコア別5年及び10年の生存解析を実施した。

【結果】全コホートの5年OSは96.0%、10年OSは82.4%であった。175例のうち、局所再発が29例、遠隔転移が51例、局所再発と遠隔転移を併発した症例が9例であった。追跡期間中に局所再発を來したが遠隔転移を來さなかった患者の5年OS率は93.3%、10年OS率は71.5%($p=0.76$)であり、遠隔転移を來した患者の5年生存率は90.5%、10年生存率は61.6%($p < 0.0001$)であった。

LRFSは単変量解析において $p \leq 0.05$ となる有意な予後因子は認めなかつた。DFSにおける単変量解析では、pT3/4($p = 0.0034$)、切除断端陽性($p = 0.0001$)となり、多変量解析の結果手術断端陽性が有意な予後因子($p=0.0018$)となった。DMFSにおける単変量解析では、pT3/4($p = 0.0002$)、切除断端陽性($p = 0.0004$)となり、多変量解析では共に予後因子として検出された(pT3/4: $p=0.009$ 、切除断端陽性: $p=0.0068$)。OSの単変量解析ではPerzin/Szanto分類のgrade III($p = 0.0012$)、minAmax $>0.2\text{mm}$ ($p = 0.0003$)、切除断端陽性($p = 0.0053$)が予後リスク因子として検出され、多変量解析で切除断端陽性($p=0.014$)とminAmax $>0.2\text{mm}$ ($p=0.015$)以上が予後因子となつた。

予後予測スコア(PS)は、DFS(10年)はPS0点:56.4%、PS1点:19.1%($p < 0.0001$)、DMFS(10年)はPS0点:86.3%、PS1点:56.4%、PS2点:30.7%($p < 0.0001$)、OS(10年)はPS0点:100%、PS1点:73.7%、PS2点:38.8%であった($p < 0.0001$)。

【考 察】

AdCC 患者の予後に関する過去の報告では、切除断端陽性、組織学的悪性度 grade III(Perzin/Szanto 分類)、進行病期、頸部リンパ節転移が予後を左右する重要な因子として提唱されており、特に頸部リンパ節転移が最も重要な予後因子であった。しかし、AdCC では頸部リンパ節転移の割合は低く、今回のコホートでは病理学的に頸部リンパ節転移が確認された割合は 14.2% (204 人中 29 人) であった。一方、臨床的または病理学的に N0 と判定された患者 42 人が 3 年以内に再発を認め、うち 5 人が 5 年以内に死亡していた。

以上のことから、本研究では、長期生存が期待される臨床的および病理学的に N0 と判定された患者の局所再発および遠隔転移、生存を予測する予後因子を明らかにすることを目的として実施した。

切除断端は、局所再発(DFS)と遠隔転移(DMFS)の有意な独立予測因子となり、初回手術時に十分な安全域を確保して根治切除することの重要性を示唆していると考えられた。

pT3/4 が DFS の予後因子とならなかった理由として、術後放射線治療 (PORT) が pT3/4 の患者の多くに術後放射線治療 (PORT) が実施されていることが関係していると可能性が考えられた。PORT で治療された患者では局所病変は良好にコントロールされた結果、pT3/4 が LRFS の予後因子とはならず、むしろ DMFS の予後因子となったものと思われる。

他の病理組織型も含めた唾液腺癌 cN0 症例の OS の予後因子は年齢 (60 歳以上)、高悪性度腫瘍、pT4 であったという報告がみられるが、本研究では切除断端に加えて、我々が新たに提唱した組織学的悪性度分類システム minAmax が OS の独立した予後因子であることが証明され、この新しい組織学的悪性度分類の有用性が示唆された。

これまでに、予後を予測するためにいくつかのノモグラムが提案されているが、"disease free interval" や "pN" が因子として含まれている。このため、これらのノモグラムは初回治療終了時の予後予測ツールとしては使えない。さらに、これらのツールは計算式が複雑であり、日常臨床で使用するにはかなり煩雑であった。そこで、今回、論文提出者らは簡便な予後予測スコア (PS: 予後予測因子陽性数) を開発した。AdCC は緩徐に進行する悪性腫瘍であるが、PS2 の患者の長期生存率は不良であった。現在のところ、遠隔転移を予防する決定的に有効な治療法は存在しない。しかし、脳や脊椎への転移など、生命を脅かす遠隔転移を適時適切に治療するためには、早期発見が必須である。加えて、AdCC 患者の長期予後を予測することは人生設計にも役立つ。局所再発や遠隔転移の予後因子陽性症例では、長期的なフォローアップが重要であると考えた。

本研究は唾液腺癌の中でも特に管理が困難な腺様囊胞癌に着眼し、従来の予後予測方法に比べ簡便かつ有用な予後予測スコアを独自に開発した価値ある業績であると考える。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。