



Pathological evaluation of tumor grade for salivary adenoid cystic carcinoma: A proposal of an objective grading system

Morita, Naruhiko

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2021-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8155号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008155>

※ 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。



学位論文の内容要旨

Pathological evaluation of tumor grade for salivary adenoid cystic carcinoma:
A proposal of an objective grading system

唾液腺腺様囊胞癌に対する病理学的悪性度評価：客観的評価法の提案

森田成彦、村瀬貴幸、上田佳緒璃、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、長尾徹、花井信広、河田了、羽藤直人、
大月直樹、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)

森田 成彦
Naruhiko Morita

Pathological evaluation of tumor grade for salivary adenoid cystic carcinoma:
A proposal of an objective grading system

唾液腺腺様囊胞癌に対する病理学的悪性度評価：客観的評価法の提案

1. 背景

腺様囊胞癌（AdCC）は稀だが、唾液腺で最も頻繁に見られる癌の1つです。しばしば小さくて成長の遅い疾患とされるが AdCC は患者のほぼ半数の頻度で遠隔転移を起こす。肺、さらには骨と肝臓に発生する。根治的外科的切除とそれに続く放射線療法は、この癌腫の治療の中心です。AdCC の臨床病理学的研究では、solid tumor の成長パターンと予後不良因子との間に関連性が認められている。Perzin/Szanto および Spiro による2つの評価分類は solid 成分の割合に基づく。solid 成分の量に基づいて予後不良を予測するために採用されたカットオフ値は、Perzin/Szanto および Spiro グレーディング分類でそれぞれ > 30% および > 50% です。特に Perzin/Szanto グレーディング分類は、世界保健機関（WHO）の予後予測の基準として採択されている。一方、solid 成分の存在は予後不良であることが示唆されている。最近では、van Weert らが、組織学的標本中の solid AdCC の存在だけをその量に関係なくスコアリングする新しい組織病理学的評価分類の有用性を研究した。この分類は、solid 成分の量の測定を必要としないため、より客観的です。van Weert の分類のもう1つの利点は、Perzin / Szanto および Spiro 分類と比較して観察者間のばらつきが少ないことです。solid 成分の重要性は、3つのグレーディング分類すべてで強調されている。ただし、solid 成分は十分に定義されていないことに注意する必要がある。本研究では、多数の AdCC 症例を採用し、標準的な顕微鏡を使用した簡単な測定方法により、「solid 成分」を客観的に定義することを試みた。次に、代替の評価分類として minAmax を導入し、その予後への影響と、前述の3つの評価分類との観察者間の一致を調査した。

2. 症例と方法

2.1 症例の選択

名古屋市立大学大学院医学研究科、神戸大学大学院医学研究科、北海道大学大学院医学研究科、国際医療福祉大学三田病院、東京医科大学病院、東海大学医学部、静岡がんセンター、名古屋大学大学院医学研究科、藤田保健衛生大学、愛知学院大学、愛知がんセンター中央病院、大阪医科大学、愛媛大学医学系研究科、九州大学大学院医学研究院、九州がんセンターの15の三次病院から 195 件の AdCC 症例を邀請的に収集した。AdCC の症例は順番に登録され、番号が付けられた。それらの施設で治療された患者の臨床データが得られた。高度な形質転換（または脱分化）を伴う AdCC 症例は、臨床経過が AdCC の自然経過から大幅に逸脱しているためこの研究に含まれていない。基本的に NCCN ガイドラインに従って治療され、外科的切除断端が陽性または close margin であった場合、および/またはリンパ節転移が陽性であった場合は、術後放射線療法（PORT）が実施された。同時化学療法は、外科医の裁量で実施された。この研究で扱う症例において AdCC の診断を確実にするために、唾液腺腫瘍の分類に関する WHO 基準に従って中央病理学レビューを実施した。そ

して最終的に 195 例の AdCC が登録された。

2.2 Perzin/Szanto, Spiro、および van Weert 分類を使用した腫瘍の等級付け

Perzin/Szanto, Spiro、および van Weert の 3 つの評価分類の基準に従って、195 の AdCC 症例は、すべての H & E 腫瘍スライドを使用して組織病理学的に評価された。採点は、2 人の著者（村瀬 T. と稻垣 H.）によって独立して行われた。前者の 2 つの分類によれば、AdCC の症例は 3 つの分類に分けられ、後者の分類では、症例は 2 つの等級に分けられた。不一致の評価の場合、合意によって決定した。

2.3 minAmax 分類を使用した腫瘍の等級付け

上記の 3 つの評価分類での検討すべき問題点は、「solid」の定義はまだ明確にされていないということだ。 solid 成分を客観的に定義するために、この新しいインデックスを導入した。症例ごとにすべての H & E 腫瘍スライドを、マイクロメーターを備えた顕微鏡下で検査した。観察者は、4 倍の対物レンズを使用して、AdCC の各症例で充実胞巣をスクリーニングした。充実胞巣は、この研究では、低倍率で測定した場合、認識可能な管腔または囊胞腔を持たない腫瘍細胞で構成される組織として定義された。充実胞巣が組織学的に見つかった場合、観察者は最大のものを指定し、この solid tumor の巣に適合する最大の橢円を推定し、橢円の短軸の長さを測定した。また従来では『cribriform pattern』や『tubular pattern』と分類してきた組織にも客観的な数値を与えるため、観察者はその腫瘍細胞で構成される最大のエリアを指定し、同様に想定した橢円の短軸の長さを測定した。その際に、緻密な過性や単調な細胞質、または N/C 比、頻繁な融資分裂体など従来指標にされていた病理学的特徴は考慮しない。この長さを minAmax（最大短軸径）と指定し、minAmax は 2 人の専門病理学者（村瀬 T. と稻垣 H.）によって個別にスコアリングされた。登録された前半の症例の（トレーニングコホート、# 1 から # 100）を使用して、全生存期間（OS）に対して統計的に優れたハザード比（HR）が得られるように minAmax カットオフ値が決定された。このようにして得られたカットオフ値が、後半の症例（検証コホート、# 101 から # 195）に使用されて検証された。

3.結果

3.1 AdCC 患者の臨床的組織学的特徴

患者は、年齢の中央値が 61 歳（範囲は 19~89 歳）の男性 73 人と女性 122 人で構成されていた。原発腫瘍部位は、147 例（75.4%）の大唾液腺と 48 例（24.6%）の小唾液腺であった。92 人の患者は大きな腫瘍（pT3 / 4）（47.2%）を有し、29 人（14.9%）の患者は頸部リンパ節転移が陽性であった。外科的切除断端は、94 例（48.2%）で顎微鏡的に陽性であった。108 人の患者が単独で手術を受けたのに対し、87 人は手術と補助放射線療法および/または化学療法を受けた。追跡期間の中央値は 52 ヶ月（範囲 1-263 ヶ月）であった。5 年の OS、無病生存期間（DFS）、無遠隔転移期間（DMFS）の割合はそれぞれ 90.7%、51.7%、63.0% で、10 年の OS、DFS、DMFS の割合はそれぞれ 81.7%、34.3%、54.5% であった。

3.2 minAmax グレーディング分類のカットオフ値

トレーニングコホート（N = 100）では、minAmax のカットオフ値を 0.10mm、0.15mm、0.20mm、または 0.25mm のいずれかに設定し、2 つのグループに分けた。0.20mm のカットオフ値は、4 つのカットオフ値の中で、OS の HR が最も高い（7.24）ことを示した。また検証コホート（N = 95）では、0.20mm のカットオフ値が、4 つの中で OS の HR（6.57）が最も高いことを示した。したがって、0.20mm の minAmax は、AdCC 患者の生存のための最も効果的なカットオフであると考えられた。総 AdCC コホートを使用したその後の分析では、0.20 mm の minAmax カットオフ値は、使用した 4 つの値の中で OS（6.12）、DFS（1.94）、および DMFS（2.40）の HR が最も高いことを示した。まとめると、AdCC の症例を minAmax $\leq 0.20\text{mm}$ （低悪性度腫瘍）と minAmax $> 0.20\text{mm}$ （高悪性度腫瘍）に分けた。

3.3 Perzin/Szanto, Spiro, van Weert および minAmax グレーディング分類の予後への影響

さまざまな臨床病理学的要因と 4 つの評価システムを含む単变量予後分析が OS、DFS、および DMFS に対して実行されました。van Weert および minAmax 分類は、すべての OS、DFS、および DMFS の独立した予測ツールとして選択された。しかし Perzin/Szanto および Spiro 分類は OS には選択されたが、DFS または DMFS には選択されなかった。OS の最高の HR は、minAmax 分類で得られた（HR = 11.9）。

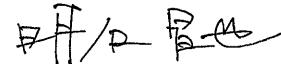
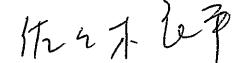
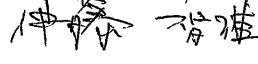
3.4 Perzin/Szanto, Spiro, van Weert および minAmax グレーディング分類における観測者間の変動

コーベンのカッパテストを使用して、4 つの評価システムの観察者間の変動を評価した。2 人の病理学者間のカッパ係数は、Perzin/Szanto, Spiro, van Weert、および minAmax システムで 0.51（P <0.0001）、0.51（P <0.0001）、0.44（P <0.0001）、および 0.81（P <0.0001）でした。前者の 3 つのシステムの再現性は中程度、後者の再現性は非常に良好であると評価された。

4 討論

この研究では、minAmax を導入し、大規模な AdCC コホートに対する予後の影響を分析した。minAmax は solid 成分の客観的基準であり、minAmax 分類は、OS、DFS、および DMFS の予後診断ツールとして有用であることが示された。さらに、minAmax 分類の再現性は非常に良好で、カッパ係数は 0.81 であった。minAmax は、最大の充実胞巣に適合する最大推定橢円形の短軸の長さとして定義された。solid 成分の大きさを定量化するために、solid 胞巣に適合する最大橢円形の短軸を測定した。この理由は、長軸の長さは、低グレードの AdCC の場合でも非常に長くなることがあり、適切ではないからだ。これにより従来では『cribriform pattern』や『tubular pattern』と分類してきた組織にも客観的な数値を与えることができる。N/C 比、頻繁な融資分裂体などの従来指標にされていた病理学的特徴は考慮しない。minAmax のカットオフ値 0.20mm は、AdCC 患者の生存を予測するのに

役立つことが証明された。OS の多変量予後分析では、minAmax が最も高い HR を示し、次に Perzin/Szanto、Spiro、および vanWeert 分類が続いた。DFS および DMFS の多変量予後分析では、van Weert および minAmax 分類が、2.16～2.48 の範囲で高い HR を持つ独立した予後分類として選択された。これらの発見は、minAmax 分類が他の 3 つの評価システムと比較して予後ツールとしていくつかの利点を持っていることを示唆している。minAmax 分類の観察者間のばらつきが小さいことは、他の 3 つのグレーディング分類に対するもう 1 つの利点である。結論として、minAmax 分類は、AdCC の solid 成分を評価する簡単な客観的な手段を提供し、標準的な顕微鏡を使用して簡単に使用できることが示された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3113 号	氏名	森田 成彦
論文題目 Title of Dissertation	Pathological evaluation of tumor grade for salivary adenoid cystic carcinoma: A proposal of an objective grading system 唾液腺腺様囊胞癌に対する病理学的悪性度評価： 客観的評価法の提案		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner  副査 Vice-examiner  副査 Vice-examiner 		
	(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)		

(背景)

腺様囊胞癌 (AdCC) の臨床病理学的研究では、solid tumor の成長パターンは予後不良因子とされている。Perzin/Szanto および Spiro による評価分類は solid component の割合に基づき、そのカットオフ値はそれぞれ > 30% および > 50% である。一方、van Weert が、solid AdCC の存在だけでスコアリングする分類の有用性を研究した。van Weert の分類のもう 1 つの利点は、観察者間のばらつきが少ないことだ。ただし、solid component は十分に定義されていないことに注意する必要がある。本研究では、標準的な顕微鏡を使用した簡単な測定方法により、「solid component」を客観的に定義することを試みた。minAmax (最大短軸径) を導入し、その予後への影響と、既存の 3 つの評価分類との観察者間の一致率を調査した。

(症例と方法)

2.1 症例の選択

名古屋市立大学大学院医学研究科、神戸大学大学院医学研究科、北海道大学大学院医学研究科、国際医療福祉大学三田病院、東京医科大学病院、東海大学医学部、静岡がんセンター、名古屋大学大学院医学研究科、藤田保健衛生大学、愛知学院大学、愛知がんセンター中央病院、大阪医科大学、愛媛大学医学系研究科、九州大学大学院医学研究院、九州がんセンターの 15 の三次病院から 195 件の AdCC 症例を遡及的に収集した。AdCC の診断を確実にするために、中央病理学レビューを実施した。そして最終的に 195 例の AdCC が登録された。

2.2 Perzin/Szanto、Spiro、および vanWeert 分類を用いた等級付け

既存の 3 つの評価分類の基準に従って H&E 染色のスライドを使用して評価された。採点は、2 人の病理専門医によって独立して行われた。

2.3 minAmax 分類を用いた等級付け

観察者は、4 倍の対物レンズを使用して、AdCC の各症例で充実胞巣をスクリーニングした。充実胞巣は、低倍率で測定した場合、認識可能な管腔または囊胞腔を持たない腫瘍細胞で構成される組織として定義された。充実胞巣が組織学的に見つかった場合、観察者は最大のものを指定し、この solid tumor の巣に適合する最大の楕円を推定し、楕円の短軸の長さを測定した。また従来では『cribriform pattern』や『tubular pattern』と分類されてきた組織にも客観的な数値を与えるため、観察者はその腫瘍細胞で構成される最大のエリアを指定し、同様に想定した楕円の短軸の長さを測定した。この長さを minAmax と指定し、minAmax は 2 人の専門病理学者によって個別にスコアリングされた。登録された前半の症例の（トレーニングコホート、#1 から #100）を使用して、全生存期間 (OS) に対して統計的に優れたハザード比 (HR) が得られるように minAmax カットオフ値が決定された。このようにして後半の症例（検証コホート、#101 から #195）にも使用されて検証された。

(結果)

3.1 minAmax 分類のカットオフ値

トレーニングコホート (N = 100) では、minAmax のカットオフ値を 0.10mm、0.15mm、0.20mm、または 0.25mm のいずれかに設定し、2 つのグループに分けた。0.20mm のカットオフ値は、OS の HR が最も高い (7.24) ことを示した。また検証コホート (N = 95) では、0.20mm のカットオフ値が、OS の HR (6.57) が最も高いことを示した。したがって、0.20mm の minAmax は、予後予測のために最も有効なカットオフであると考えられた。全コホートでも、0.20 mm の minAmax のカットオフ値は、OS の HR (6.12) が最も高いことを示した。

3.2 Perzin/Szanto、Spiro、van Weert および minAmax 分類の予後への影響

さまざまな臨床病理学的要因と 4 つの評価システムを含む単変量予後分析が OS、disease free survival (DFS)、および distant metastasis-free survival (DMFS) に対して実行されました。van Weert および minAmax 分類は、すべての OS、DFS、および DMFS の独立した予測ツールとして有用であった。しかし Perzin/Szanto および Spiro 分類は OS でのみでは有意であった。OS における最高の HR は、minAmax 分類で得られた (HR = 11.9)。

3.3 Perzin/Szanto、Spiro、van Weert および minAmax 分類における観察者間の変動

コーベンのカッパテストを使用して、4 つの評価システムの観察者間の変動を評価した。カッパ係数は、Perzin/Szanto、Spiro、van Weert、および minAmax 分類で 0.51 (P < 0.0001)、0.51 (P < 0.0001)、0.44 (P < 0.0001)、および 0.81 (P < 0.0001) であった。前者の 3 つのシステムの再現性は中程度、後者の再現性は非常に良好であった。

(結論)

Solid component の存在が重要な予後予測因子であるという点では van Weert 分類と同じ考え方であるが、solid component の定義が曖昧なため既存の grade 分類では高い再現性は得られなかつた。この MinAmax 分類で、腫瘍の特徴を明確に定義することで高い一致率が得られた。AdCC の管理において、grade 分類が予後に重要であると報告する研究がある一方で、その有用性は明らかではないとする報告もある。その不一致の説明として、一つ目は規模の小さいコホートであること、二つ目は solid component の定義が曖昧ということが挙げられる。これに対して大規模な cohort と客観的な評価システムを採用することで AdCC 患者の予後予測に役立つと示された。

結論として、minAmax 分類は、AdCC の solid component を評価する簡単で客観的な手段を提供し、標準的な顕微鏡を使用して簡単に使用できることが示された。

本研究は、従来の AdCC の分類に比べ再現性にすぐれ予後の予測に有用である可能性を有した、新たな評価方法を提案した。今後さらなる大規模試験への発展も期待され、重要な意義があると認める。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。