

## 主論文の要旨

# **Pathological tumor volume predicts survival outcomes in oral squamous cell carcinoma**

〔口腔扁平上皮癌において病理学的腫瘍体積は生命予後を予測する〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
頭頸部・感覚器外科学講座 耳鼻咽喉科学分野

指導：曾根 三千彦 教授

向山 宣昭

## 【緒言】

TNM 分類は、様々なタイプの癌における予後を評価するために広く受け入れられているシステムである。口腔扁平上皮癌を含む頭頸部扁平上皮癌における TNM 病期分類システムは、患者の生命予後を正確に予測することができない場合があると報告されている。多くの研究が、臨床および病理学的データを含む様々なアプローチで、口腔扁平上皮癌の予後予測因子を研究してきた。原発腫瘍の病理学的腫瘍体積 (PTV) は、外科的切除後に 3 次元の直径を測定することによって計算される。最近、口腔の一部である舌扁平上皮癌の PTV は、生存転帰と有意に相関することが報告された。しかし、我々の知る限りでは、口腔全体の扁平上皮癌患者における PTV と全生存率 (OS) との間の関連性は報告されていない。

本研究では、臨床的リンパ節転移を有する口腔扁平上皮癌患者における PTV と全生存期間との間の関連について検討した。

## 【対象及び方法】

### 患者と方法

2008 年 1 月から 2013 年 12 月にかけて、臨床的リンパ節転移を有する口腔扁平上皮癌と診断された 47 例が、愛知県がんセンター頭頸部外科で術前治療なしで根治手術を受けた。原発腫瘍の部位別人数は舌 29 例、下歯肉 6 例、上歯肉 5 例、口腔底 3 例、頬粘膜 2 例、硬口蓋 2 例であった。この研究は、施設の倫理審査委員会によって承認され、すべての患者は検査および治療について説明を受け同意した。臨床病期は診察、頸部造影 CT、PET または MRI によって判定された。腫瘍の病期分類のために、TNM 分類第 7 版を使用した。外科的に切除した組織をホルマリンで固定し、パラフィンに包埋して代表的な切片を作成し、H・E 染色を施した。病理学的検査は病理学者 2 名によって行われた。

### 病理学的パラメータの測定

病理学的検査において、「腫瘍のサイズ」は原発腫瘍の最大径と定義した。「腫瘍の厚さ」は、腫瘍の表面から最も深い浸潤を示した部位までの距離として測定した。「浸潤の深さ」は、正常粘膜仮想ラインから最も深い浸潤を示した部位までの距離として測定した。PTV は、以下の式を使用して計算された： $PTV = \pi / 6 * (X * Y * Z)$ 。X および Y は病理報告から得られ、Z は腫瘍の厚さを用いた。病理検査の代表的な画像を図 1 に示す

### 統計解析

全ての統計解析は、JMP (version 11) を用いて行った。PTV と病理学的パラメーター (腫瘍のサイズ、腫瘍の厚さ、浸潤の深さ) の関係を単回帰分析によって評価した。Kaplan-Meier 法を用いて生存期間を推定した。Cox 比例ハザードモデルを用いて PTV の OS に対するカットオフ値を調べたところ  $18\text{cm}^3$  であったため、全患者を  $PTV < 18\text{cm}^3$  または  $PTV \geq 18\text{cm}^3$  の 2 群に分けた。2 つの群における臨床病理パラメータの関係を、カイ 2 乗検定および Mann-Whitney U 検定を用いて検討した。

## 【結果】

### PTV と病理学的パラメータの関係

PTV と病理学的パラメータとの間の関連性を分析するために、単回帰分析を行った (図 2)。PTV は、腫瘍のサイズ ( $r = 0.82$ ,  $P < 0.01$ )、腫瘍の厚さ ( $r = 0.87$ ,  $P < 0.01$ ) および浸潤の深さ ( $r = 0.62$ ,  $P < 0.01$ ) と有意に相関していた。

### 生存転帰

経過観察期間の中央値は 23 ヶ月 (3~77 ヶ月) であった。全患者のうち 18 例 (38.3%) が研究終了前に死亡した。局所再発は 9 例 (19.1%)、頸部再発は 10 例 (21.3%)、遠隔転移は 10 例 (21.3%) であった。

### 単変量生存解析

Cox 比例ハザードモデルを用いて OS の単変量解析を行い、PTV のカットオフ値を調べたところ、PTV が  $18\text{cm}^3$  の P 値が最も低かった (図 3)。カットオフ値で分けた 2 群の Kaplan-Meier 曲線を図 4 に示す。PTV  $\geq 18\text{cm}^3$ 、PTV  $< 18\text{cm}^3$  の 2 群間と臨床病理学的パラメータとの関係を表 1 に示す。病理学的 T 分類 3-4 の患者 ( $P < 0.01$ )、術後放射線治療を受けた患者 ( $P < 0.01$ )、断端陽性の患者 ( $P < 0.01$ )、断端陽性および/または節外浸潤陽性の患者 ( $P < 0.02$ ) が PTV  $\geq 18\text{cm}^3$  群で PTV  $< 18\text{cm}^3$  群よりも有意に多かった。また腫瘍のサイズ、腫瘍の厚さ、浸潤の深さは PTV  $\geq 18\text{cm}^3$  群と PTV  $< 18\text{cm}^3$  群で有意に差があった。PTV  $\geq 18\text{cm}^3$  の患者は、PTV  $< 18\text{cm}^3$  の患者よりも局所無再発生存率 (LRFS) が有意に低かった ( $P < 0.01$ ) が頸部無再発生存率 ( $P = 0.58$ ) と遠隔無再発生存率 ( $P = 0.24$ ) は有意差を認めなかった。LRFS の Kaplan-Meier 曲線を図 5 に示す。

### 多変量生存解析

我々は、PTV  $\geq 18\text{cm}^3$ 、PTV  $< 18\text{cm}^3$  の 2 群について、原発部位 (舌/その他)、病理学的ステージ (ステージ I-II /ステージ III-IV)、断端陽性および/または節外浸潤陽性 (有/無) により補正し、OS および LRFS の多変量解析を行った (表 2)。多変量解析で PTV  $\geq 18\text{cm}^3$  は OS ( $P < 0.01$ ) および LRFS ( $P < 0.01$ ) の短縮と有意に関連していた。

## 【考察】

今回の研究で初めて、臨床的リンパ節転移を有する口腔扁平上皮癌患者において PTV  $\geq 18\text{cm}^3$  が OS と LRFS の短縮と有意に関連することが示された。

腫瘍の厚さおよび浸潤の深さはいずれも、口腔扁平上皮癌の代表的な予後予測因子と考えられている。臨床研究のレビューでは、腫瘍の厚さおよび浸潤の深さの両方が口腔扁平上皮癌における OS と有意に相関したと報告している。今回の結果である OS とこれらの病理学的パラメータ (腫瘍の厚さおよび浸潤の深さ) との間の有意な相関は、以前の報告と一致した。

PTV の測定方法は、様々な癌において病理学的パラメータとして報告されている。Thomas らは、舌扁平上皮癌患者 437 例において PTV と OS の有意な相関を報告した。過去に我々も下咽頭扁平上皮癌における PTV と OS の有意な相関について報告してい

る。今回我々は、口腔全体の扁平上皮癌患者においても PTV と OS が相関すると仮定した。本研究における PTV と OS の間の有意な相関関係は、この仮説を支持した。

舌扁平上皮癌の PTV に関する以前の研究では、LRFS は調べられていなかった。今回初めて、 $PTV \geq 18\text{cm}^3$  であることが LRFS の短縮に有意に関連することが示された。この結果は、化学放射線療法のような術後補助治療が  $PTV \geq 18\text{cm}^3$  の患者の LRFS を改善する可能性があることを示唆している。さらに、口腔扁平上皮癌における PTV が病理学的パラメータ（腫瘍のサイズ、腫瘍の厚さ、浸潤の深さ）と有意に相関することを初めて示した。

本研究の弱点は、比較的少数の研究集団であることと後方視的研究であることである。今後、より大きな研究集団で前向き研究を行うことで、より正確な PTV の予後因子としての役割が解明されることを期待する。

### 【結論】

臨床的リンパ節転移を有する口腔扁平上皮癌患者において、 $PTV \geq 18\text{cm}^3$  が、OS および LRFS の短縮と有意に相関することを初めて報告した。したがって、これらの結果は、PTV が口腔扁平上皮癌における予後因子であることを示唆している。