

学位論文内容の要旨

愛知学院大学

論文提出者

上田 佳緒璃

論文題目

唾液腺腺様嚢胞癌の中央病理診断

I. 緒言

唾液腺原発の腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma、以下 AdCC) は発育緩慢であるが、長期予後は不良で、15 年生存率は 50%未満と報告されている。AdCC の好発部位は大唾液腺であるが、口腔領域を含む小唾液腺も AdCC の 30%程度認めると報告されている。また、AdCC は小唾液腺癌の中で粘表皮癌に次いで 2 番目に多く、口腔外科領域でも重要な腫瘍である。AdCC を含む多くの唾液腺腫瘍は導管上皮細胞と基底/筋上皮細胞から構成されているため、AdCC には多くの鑑別診断が挙げられ、診断に難渋する症例も少なくない。患者が迅速かつ適切な治療を受けるには、正確な病理組織診断、さらには口腔外科医と病理医の連携が不可欠である。AdCC は、頭頸部腫瘍全体の中では 1%に満たない (0.28/100000 人/年) 稀な腫瘍の一つであり、唾液腺腫瘍を専門としない病理医が AdCC の診断に精通することは困難である。したがって、典型的な組織像を呈さない AdCC では病理組織診断に難渋することがある。

中央病理診断は病理医 2 名以上で研究対象疾患に合致するか否か診断を行う方法であり、より専門性の高い病理医らによる中央病理診断を行うことで、病理組織学的見解の一致や鑑別診断の検討など、的確な診断につながる。また、中央病理診断は臨床試験の治療成績や予後に大きく影響するとされており、臨床試験を行う対象疾患のコホート作成を目的に中央病理診断を行うことが多い。

我々が検索し得た限りでは、これまでに AdCC における中央病理診断について言及した論文は過去に報告されていない。

今回、我々は日本の 15 施設より AdCC と施設診断された症例を収集し、唾液腺腫瘍を専門とする 8 名の病理医によって中央病理診断を行った。中央病理診断を行った目的としては、正確に診断された AdCC のコホートを作成し、今後このコホートでのさらなる研究における質の向上を図るためである。また、中央病理診断で得た結果より、非 AdCC と診断された症例の割合、AdCC の鑑別診断、非 AdCC の治療法や予後などの臨床経過、免疫染色や遺伝子解析における診断の有用性についても検討した。

II. 対象および方法

1 対象症例

日本の 15 施設で AdCC と施設診断された 219 例を収集し、各施設より患者の臨床情報及び代表的な断面のヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin and eosin、以下 HE) 染色標本が提供された。全例において肉眼的に完全切除が行われ、手術時点で遠隔転移を認めなかった。

2 中央病理診断

唾液腺腫瘍を専門とする 8 名の日本人病理医 (TM, TN, KK, MU, HY, MN, KT, HI) が名古屋市立大学大学院医学研究科に集まり、WHO 2017 年頭頸部腫瘍の分類に記載されている AdCC の診断に基づいて中央病理診断を行った。参加した病理医らは、事前には免疫組織化学染色 (Immunohistochemistry、

以下 IHC) および遺伝子変異等の分子生物学的情報を得ておらず、HE 染色標本のみで評価を行った。診断にはマルチヘッド顕微鏡及び顕微鏡画像を投影する大型モニターシステムを使用した。病理医間で診断が一致しなかった症例は、コンセンサスが得られるまで十分に討議した。

3 非 AdCC の臨床情報

本研究で収集した臨床情報は、治療開始時の年齢および年月日、性別、原発部位、病理学的 T 因子、所属リンパ節転移の有無、病期、頸部郭清術施行の有無、病理学的切除断端所見、術後放射線治療の有無、再発の有無、転帰、観察期間とした。

4 免疫組織化学染色

中央病理診断後に適宜以下の IHC 検索を追加した。抗サイトケラチン、抗 TP63、抗カルポニン、抗 α -smooth muscle actin (以下 α -SMA)、抗 S-100、抗 β -catenin、抗 AR を用いた。 β -catenin の判定は、全腫瘍細胞のうち、10%以上の細胞の核に染色されていた症例を陽性とした。

5 Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法による *MYB*、*MYBL1*、*NFIB* の遺伝子解析

FISH 解析は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織標本を 4 μ m に薄切した切片を用いて行った。AdCC の約 90%が *MYB*、*MYBL1*、*NFIB* 遺伝子のいずれかに分離を認めるという報告があり、本研究で用いた FISH のプローブは、*MYB*、*MYBL1*、*NFIB* 遺伝子の分離を検出できるよう作製した。検体の加熱処

理、タンパク分解酵素処理、再固定、プローブのハイブリダイズを行った後、蛍光顕微鏡下に蛍光シグナルを観察撮影し、重複のない核を有する細胞を選んで遺伝子分離の有無を解析した。遺伝子分離陽性の評価は、①100個以上の核を有する切片であること、②分離を有する核が全体の10%以上であること、の二つの条件を満たす場合に陽性とした。

Ⅲ. 結 果

1 中央病理診断

中央病理診断後、219例中198例(90.4%)がAdCCと再診断された。21例(9.6%)は非AdCCに変更された。21例のうち6例(2.7%)が良性腫瘍と再診断され、基底細胞腺腫(Basal cell adenoma、以下BCA)が5例、多形腺腫が1例であった。残りの15例は、AdCC以外の悪性腫瘍と再診断され、その内訳は基底細胞腺癌(Basal cell adenocarcinoma、以下BCAC)が9例、上皮筋上皮癌が3例、筋上皮癌が2例、腺癌-非特定型(Not otherwise specified、以下NOS)が1例であった。

2 非AdCCの臨床情報

良性腫瘍と再診断された6例は、いずれも初診時リンパ節転移を認めなかった。また、6例中3例(50.0%)に術後放射線治療が行われていた。6例全例が無病生存中である(観察期間中央値70.5ヶ月)。

一方で非AdCCの悪性腫瘍と再診断された15例のうち、筋上皮癌1例と上皮筋上皮癌1例で初診時リンパ節転移を認めた。15例中6例(40.0%)

で再発を認め、無病生存期間中央値は 13.5 ヶ月であった。再発を認めた 6 例のうち 4 例が原病死した。

3 AdCC の年代別診断修正率

非 AdCC 21 例の施設診断年について検討した。以前に施設診断された症例と比して、近年に施設診断された症例の診断修正率は低い傾向にあった。カットオフ値を 2010 年に設定すると、2010 年以前の診断修正率は 13.8% (15/109 例)、2011 年以降は 5.5% (6/110 例) となり有意差を認めた ($p=0.041$)。

4 非 AdCC の分子病理学的解析

非 AdCC 21 例全例で線維性被膜を認めた。良性腫瘍と再診断された 6 例はいずれも脈管侵襲、神経侵襲を認めなかった。また、21 例中 18 例 (85.7%) は篩状構造によって構成されていた。特に BCA/BCAC 両者を含む基底細胞系腫瘍 (Basal cell neoplasm、以下 BCN) と中央診断された 14 例 (66.7% ; BCA 5 例および BCAC 9 例) は、広範囲に篩状構造を示し (中央値 85%)、病理組織学的に篩状型と分類した。

また、 β -catenin は BCA 4 例 (80.0%) および BCAC 7 例 (77.8%) で陽性であり、BCN 以外の症例では全例陰性であった。 β -catenin 以外のサイトケラチン、TP63、カルポニン、 α -SMA、S-100、およびその他の IHC の結果は中央診断結果に矛盾しない所見であった。

FISH 解析では、非 AdCC 全例において *MYB*、*MYBL1*、*NFIB* 各遺伝子分離を認めなかった。

IV. 考 察

AdCC と施設診断された 219 例中 21 例が中央病理診断で非 AdCC として変更され、修正率は 9.6%であった。21 例中 6 例が良性腫瘍と再診断され、残る 15 例が非 AdCC 悪性腫瘍と再診断された。そのうち良性腫瘍と再診断された 3 例で術後放射線治療を施行されていた。全体の診断修正率はやや高いと考えられるが、治療内容に変更が必要であったと考えられる症例は一部にとどまった。

中央病理診断では、5 例の BCA と 9 例の BCAC を含む 14 例が BCN に変更された。この 14 例は、非 AdCC 21 例の 2/3 を占めた。BCN は、腫瘍の構造によって充実型、膜状型、管状型、索状型および篩状型などのサブグループに分類される。篩状構造が腫瘍の 10%以上を占める BCN は唾液腺腫瘍の 0.32%、BCN の 8.1%であり、篩状構造が 50%以上を占める BCN は、唾液腺腫瘍の 0.11%、BCN の 3.0%と報告があり、極めて稀である。注目すべき点として、本研究で BCN と再診断された 14 例全例が篩状型（篩状構造 10%以上）に分類され、そのうち 12 例では篩状構造が 50%以上であった。篩状型 BCN は稀であり、AdCC の病理組織診断において最も注意を払うべき鑑別疾患の一つであると考えられる。

本研究では、近年の AdCC 診断修正率は有意に低値であった。この一因として、FISH や IHC などの補助診断によって唾液腺腫瘍をより詳細に分類できるようになったことが挙げられる。β-catenin の核発現は BCN では高頻度であるが AdCC では稀であるため、両者の鑑別において有用とされている。本検討においても、β-catenin の核発現は BCA 症例の 80%、BCAC 症例の 78% で陽性であり、BCN 以外の非 AdCC には認めなかった。

MYB-NFIB、*MYBL1-NFIB* の融合遺伝子は、AdCC に特異的な遺伝子であると報告されてきている。今回、非 AdCC においてこれらの融合遺伝子は 1 例も認めなかったことから AdCC の診断において有用であると考えられる。

我々の研究ではいくつかの限界がある。第一に、AdCC の中央病理診断には患者の臨床情報と代表的な HE 染色標本が用いられ、IHC および FISH 等の情報は使用しなかった。そのため AdCC と最終診断された症例は、これらの補助診断による確認がなされていなかった。第二に、本研究は後ろ向き研究であるため、最終診断の結果が患者の治療に直接寄与できなかった。

AdCC のように稀な腫瘍は他の腫瘍に診断されていることは珍しくない。このように稀な腫瘍を対象に研究を行う上で中央病理診断は極めて重要なことと言える。我々は中央病理診断を行い、より正確に AdCC と診断された症例を収集したことになり、このコホートをを用いた今後の研究は質の高いものになり得ると考える。

本研究の結果から、AdCCの診断には良性腫瘍も含まれる可能性があることを証明した。また、良性腫瘍患者に不必要な術後放射線治療がなされていたことも明らかになった。このように誤った診断は誤った治療方針につながることから、診断に難渋する症例では、唾液腺腫瘍を専門とする病理医へのコンサルテーションや口腔外科医と病理医間での連携が不可欠と考えられ、口腔外科医も鑑別診断を念頭におき治療方針を注意深く検討していく必要がある。