

タイトル	Immunohistochemical analysis of tumor budding as predictor of lymph node metastasis from superficial esophageal squamous cell carcinoma
別タイトル	表在型食道扁平上皮癌におけるリンパ節転移の予測因子としての免疫染色を用いた簇出像の検討
作成者（著者）	淵之上, 和弘
公開者	東邦大学
発行日	2021.03.17
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：三上哲夫 / タイトル：Immunohistochemical analysis of tumor budding as predictor of lymph node metastasis from superficial esophageal squamous cell carcinoma / 著者：Kazuhiro Fuchinoue, Tetsuo Nemoto, Hideaki Shimada, Naobumi Tochigi, Yoshinori Igarashi, Satoshi Yajima, Takashi Suzuki, Yoko Oshima, Kazutoshi Shibuya / 掲載誌：Esophagus / 巻号・発行年等：17(2): 168-174, 2020
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第985号
学位記番号	甲第674号
学位授与年月日	2021.03.17
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1007/s10388-019-00698-5
その他資源識別子	https://link.springer.com/article/10.1007/s10388-019-00698-5
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD36581885

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

渚之上和弘より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 674 号

学位申請者 : 渚 之 上 和 弘
ふち の うえ かず ひろ

学位論文 : Immunohistochemical analysis of tumor budding as predictor of lymph node metastasis from superficial esophageal squamous cell carcinoma

(表在型食道扁平上皮癌におけるリンパ節転移の予測因子としての免疫染色を用いた簇出像の検討)

著 者 : Kazuhiro Fuchinoue, Tetsuo Nemoto, Hideaki Shimada, Naobumi Tochigi, Yoshinori Igarashi, Satoshi Yajima, Takashi Suzuki, Yoko Oshima, Kazutoshi Shibuya

公 表 誌 : Esophagus 17(2): 168-174, 2020

論文内容の要旨 :

【背景と目的】表在食道扁平上皮癌では、リンパ節転移が極めて稀である深達度 T1a-EP や T1a-LPM 病変が内視鏡治療の適応である。T1a-MM・T1b-SM1 病変はリンパ節転移が 10~20%で認められるため内視鏡治療の相対適応である。内視鏡切除標本において病理組織学的に脈管侵襲が陽性の場合には、リンパ節転移の可能性があるため追加治療が必要である。表在食道扁平上皮癌の外科手術検体において脈管侵襲が陰性であってもリンパ節転移陽性の症例も存在しており、脈管侵襲以外にもリンパ節転移の予測因子が必要である。簇出像は大腸 SM 癌においてリンパ節転移の予測因子として用いられている。表在食道扁平上皮癌でも簇出像のリンパ節転移予測因子としての有用性について報告されているが、Hematoxylin-Eosin 染色 (HE 染色) では小さい癌胞巢の同定が困難である。そこで、今回、表在食道扁平上皮癌において扁平上皮のマーカーを用いた免疫染色により簇出像を同定することで、リンパ節転移の予測因子としての有用性を検討した。

【対象】2004 年から 2018 年の期間に東邦大学医療センター大森病院で前治療なしでリンパ節郭清を伴う切除術を行った表在食道扁平上皮癌 50 症例を対象とした。男女比は 40:10 で、年齢の中央値は 67 歳であった。

【方法】HE 染色と、扁平上皮のマーカーである Cytokeratin5/6 (CK5/6) 免疫染色を用いて癌胞巢を同定し、簇出数を評価した。

癌発育先進部に存在する単個または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣を簇出と定義した。簇出が最も多く存在する領域を選択して対物レンズ20倍と接眼レンズ10倍1視野 (High power field: HPF) における簇出の個数をカウントした。リンパ管転移の有無と最も相関する簇出数のカットオフ値をROC曲線から算出した。カットオフ値以上の症例をHigh grade、カットオフ値未満の症例をLow gradeに分類して、リンパ管転移の有無との相関を統計的に解析した。その他の臨床病理学的因子についてもリンパ管転移の有無との相関を解析した。

【結果】 pT1a-EP病変が1例、pT1a-LPM病変が5例、pT1a-MM病変が11例、pT1b-SM1が5例、pT1b-SM2が28例であった。50症例の中で9症例にリンパ管転移を認めた。リンパ管転移の有無との相関傾向にあった臨床病理学的因子は腫瘍径 (P=0.062) ・腫瘍深達度 (P=0.107) ・リンパ管侵襲 (P=0.140) であった。HE染色での簇出数の中央値はリンパ管転移陰性群で1個/HPFであり、リンパ管転移陽性群で6個/HPFであった。ROC曲線で算出したリンパ管転移の有無と最も相関を示した簇出数のカットオフ値は2個/HPFであった。High grade群(簇出数 \geq 2個/HPF)で有意にリンパ管転移を認める傾向にあった (P=0.007)。リンパ管転移の有無についての感度・特異度は88.9%・65.9%であった。CK5/6免疫染色での簇出数の中央値はリンパ管転移陰性群で3個/HPFであり、リンパ管転移陽性群で14個/HPFであった。ROC曲線で算出したリンパ管転移の有無と最も相関する簇出数のカットオフ値は11個/HPFであった。High grade群(簇出数 \geq 11個/HPF)で有意にリンパ管転移を認める傾向にあった (P<0.001)。リンパ管転移の有無についての感度・特異度は100%・73.2%であった。HE染色のHigh grade群では、CK5/6免疫染色のHigh grade群よりも偽陽性が多い傾向であった。HE染色のHigh grade群では1例の偽陰性があったが、CK5/6免疫染色のHigh grade群では偽陰性はなかった。

【考察】 簇出像は癌の間質浸潤像を反映している可能性がある。癌は間質浸潤・リンパ管侵襲を経てリンパ管転移するという機序から考えても、簇出像がリンパ管転移の予測因子となり得る。今回の検討でもリンパ管転移陽性の症例において、少なくとも1個以上の簇出像が認められた。CK5/6免疫染色により同定された簇出数はHE染色により同定された個数と比較して多い傾向であった。炎症細胞浸潤や線維芽細胞の増生している腫瘍浸潤先進部における簇出の評価においてCK5/6免疫染色の有用性が示唆された。

【結論】 表在食道扁平上皮癌において簇出像とリンパ管転移は有意な相関を示した。リンパ管転移の有無と最も相関を示した簇出数のカットオフ値はHE染色で2個/HPFで、CK5/6免疫染色で11個/HPFであった。HE染色とCK5/6免疫染色を比較すると免疫染色による簇出同定がより強くリンパ管転移と相関する傾向であった。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 674 号	氏 名	渕 之 上 和 弘
学位審査担当者	主 査	三 上 哲 夫
	副 査	高 橋 啓
	副 査	前 谷 容
	副 査	岡 住 慎 一
	副 査	松 岡 克 善
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>表在食道扁平上皮癌の内視鏡切除標本において脈管侵襲が陽性の場合には、リンパ節転移の可能性があり追加治療が必要である。しかし、表在癌の外科手術検体において脈管侵襲が陰性でリンパ節転移陽性の症例も存在しており、脈管侵襲以外のリンパ節転移の予測因子が望まれる。腫瘍細胞が 4 個以下の胞巣で浸潤する簇出像は、表在食道扁平上皮癌でもリンパ節転移予測因子としての有用性が報告されているが、通常評価する Hematoxylin-Eosin 染色 (HE 染色) では小さい癌胞巣の同定が困難である。上皮のマーカーを用いた免疫染色により簇出像を詳しく同定することによるリンパ節転移の予測因子としての有用性を検討した。2004 年から 2018 年の間に東邦大学医療センター大森病院で前治療なしでリンパ節郭清を伴う切除術を行った表在食道扁平上皮癌 50 症例 (pT1a-EP 病変, 1 例; pT1a-LPM 病変, 5 例; pT1a-MM 病変, 11 例; pT1b-SM1, 5 例; pT1b-SM2, 28 例) を対象とした。HE 染色標本と、扁平上皮のマーカーである Cytokeratin5/6 (CK5/6) 免疫染色標本とを用いて癌胞巣を同定し、それぞれにて強拡大 1 視野 (HPF) における簇出の個数を評価した。リンパ節転移の有無と最も相関する簇出数のカットオフ値を ROC 曲線から算出し、カットオフ値以上の症例を High grade、未滿の症例を Low grade に分類して、リンパ節転移の有無との相関を統計学的に解析した。50 症例の中で 9 症例にリンパ節転移を認め、まず、HE 染色での場合の、ROC 曲線で算出したリンパ節転移の有無と最も相関を示した簇出数のカットオフ値は 2 個/HPF であった。High grade 群(簇出数\geq2 個/HPF)で有意にリンパ節転移を認める傾向にあった ($P=0.007$)。リンパ節転移の有無についての感度・特異度は 88.9%・65.9%であった。CK5/6 免疫染色で評価した場合の簇出数のカットオフ値は 11 個/HPF であった。High grade 群(簇出数\geq11 個/HPF)で有意にリンパ節転移を認めた ($P<0.001$)。リンパ節転移の有無についての感度・特異度は 100%・73.2%であった。HE 染色と CK5/6 免疫染色を比較すると免疫染色による簇出同定がより強くリンパ節転移と相関した。</p> <p>学位審査会は 2020 年 11 月 24 日 15 時から主査および副査 4 名 (1 名書面審査) の出席のもと行われた。申請者による論文内容説明が行われたのち、質疑応答が行われた。免疫染色を実際に行った標本数について、リンパ節転移と脈管侵襲数とが相関しない理由をどう考えるか、間質の炎症反応はあったか、実臨床への応用の可能性について、などについて問われたが、申請者は自身の研究を踏まえて的確に回答した。以上の結果、審査委員全員一致のもと、学位に値する論文であると認め、審査会を終了した。</p>		