

緒言

舌扁平上皮癌は最も多くみられる口腔癌であるが、早期病変であっても頸部リンパ節転移をきたし予後不良となる症例が存在する。近年では予防郭清が推奨される傾向にあり、より精度の高い頸部リンパ節転移予測因子の重要性が増している。現在、予測因子として腫瘍の深達度が有用であるとされており^{1, 2)}、National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guideline)³⁾ではN0症例で深達度が4 mmを超える場合に予防郭清を推奨している。しかし、予防郭清の基準となる深達度のcut off値については、明確な基準は得られておらず報告によって様々^{1, 2, 4)}である。また、術前画像による深達度の判定には、モダリティによる精度差、未定義な評価基準などが原因で評価にばらつきが存在する。臨床的な頸部リンパ節転移の判定においても同様である。

一方、それらに影響されない病理学的因子を根拠にした頸部リンパ節転移のリスク因子の探索も試みられている。頸部リンパ節転移と関連する病理学的因子として、深達度^{1, 2)}、腫瘍の厚み^{5, 6)}、脈管侵襲の有無⁷⁾、神経侵襲の有無⁸⁾、リンパ球浸潤⁹⁾に加え、浸潤形態としてworst pattern of invasion (WPOI)⁹⁾、YK分類¹⁰⁾などが提唱されている。また近年、癌の浸潤先端部に存在する単個の

癌細胞または5個未満の癌細胞からなる胞巣である簇出が頸部リンパ節転移リスク因子として着目されている。大腸癌では、追加治療としてリンパ節郭清を伴う腸切除を考慮するといった治療アルゴリズムに、簇出が根拠の一つとして含まれており¹¹⁾、頭頸部領域の扁平上皮癌においても簇出数が多いほど頸部リンパ節転移が生じることが報告されている^{12, 13, 14)}。しかし、簇出数の少ない症例においても頸部リンパ節転移は生じており、精度向上のため簇出数の少ない症例を対象とした検討の余地が残されている。

本研究では、口腔および中咽頭の扁平上皮癌において、癌細胞の podoplanin 発現がリンパ節転移の予測因子として有用であるとの報告があること¹⁵⁾や、頭頸部扁平上皮癌の浸潤先端部で podoplanin 発現した細胞が高い転移能を有しているという報告があること^{16, 17)}などから、頸部リンパ節転移の予測因子としての簇出と頸部リンパ節転移の相関や、簇出の grade が低い症例に関しての podoplanin 発現の有用性について検討することとした。

材料と方法

1. 組織材料

本研究には、2007年から2016年の間に埼玉医科大学国際医療センターにて、臨床的に早期(T1/2)と診断され外科的切除を受けた舌扁平上皮癌症例99例の病理組織材料を用いた。用いた症例は術前治療の既往がなく、生存症例に関しては最小追跡期間1年とし、病理組織学的に浸潤が確認された症例を対象とした。なお、本研究は埼玉医科大学国際医療センターの倫理委員会の承認を受け(承認番号17-201)、すべての手順はヘルシンキ宣言に従って実施された。

臨床的因子および病理学的因子として、年齢、性別、追跡期間、最終転帰と死因(全生存期間、疾患特異的生存期間)、頸部郭清の有無と時期(原発巣の手術と同時・後発)、pT分類(Union For International Cancer Control(UICC) TNM classification 第7版¹⁸⁾に準じた)、頸部リンパ節転移の有無、腫瘍の病理学的長径、深達度、腫瘍の分化度、リンパ管侵襲の有無、静脈侵襲の有無、神経侵襲の有無、リンパ球浸潤の程度、簇出のgrade、podoplaninの陰性・陽性について検討した。なお、頸部リンパ節転移の有無の判定については、原発巣の手術と同時・後発問わず、頸部郭清され病理学的に扁平上皮癌細胞が確認されたものを頸部リンパ節転移陽性とした。また、病理学的に癌細胞が確認さ

れなかったものや、頸部末郭清症例で一年以上臨床的に転移の確認されなかった症例は頸部リンパ節転移陰性とし、頸部リンパ節転移陰性・陽性での疾患特異的生存に関して検討した。次に手術が施行された当時の予防郭清の影響を確認するため、N0判定された症例に対し、予防郭清群と非予防郭清群間の疾患特異的生存を検討した。なお当時の頸部郭清の治療戦略は、臨床的に頸部リンパ節転移が疑われる場合は頸部郭清術が実施され、原発病巣がT2後期(直径30 mm以上)の場合は予防的頸部郭清術が実施された。表在病変と後期T2病変の間にある症例の予防的頸部郭清術に関しては、腫瘍の厚みや患者の健康状態を考慮し、各医師の判断に委ねられた。

pT1とpT2以上、腫瘍の病理学的長径は2 cm以下と2 cm超(UICC TNM classification 第7版¹⁸⁾に準じた)、深達度5 mm以下と5 mm超(UICC TNM classification 第8版¹⁹⁾に準じた)、分化度については高分化と低・中分化にわけて頸部リンパ節転移との相関について解析した。また、リンパ管侵襲の有無は、必要に応じ抗podoplanin抗体を用いリンパ管を確認して判定を行なった。静脈侵襲の有無は、必要に応じelastica-van Gieson染色を用い静脈を確認して判定を行った。リンパ球浸潤の程度は、Brandwein-Genslerらの報告に準じて3段階に分類した⁹⁾。腫瘍浸潤境界面でのリンパ球の集簇が連続性にみられる場合をpattern1、リンパ球の集簇が不連続性にみられる場合をpattern2、

リンパ球の集簇が乏しいまたはみられない場合をpattern3とし、pattern3とそれ以外にわけて頸部リンパ節転移との相関について解析した。簇出のcut off値は報告により様々であるため、明らかに簇出の多いgrade3とそれ以外に分けて解析を行なった。Podoplanin発現に関しては、陰性・陽性で解析を行った。最後に、以上の結果より得られた有用な因子と、多くの研究で有用であるとされている深達度との陽性的中率、陰性的中率を比較した。

2. 病理組織学的検討

(1) ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色

切除後の検体は10%中性緩衝ホルマリンで固定した。常法に従いティシュー・テック® VIP™ 6 AI(Sakura Finetek Japan Co., Ltd. Tokyo, JAPAN)でパラフィン包埋し、ベアリング式マイクロトーム(REM-710, YAMATO KOHKI INDUSTRIAL CO., LTD., Saitama, Japan)を用いて厚さ約4 µmの切片を作製し、CREST(クレスト)コートスライドガラス(MICRO SLIDE GLASS CREST CRE-15, Matsunami Glass Ind., Ltd. OSAKA, Japan)上にマウントした。作製したパラフィン切片をティシュー・テック® プリズマ™ (Sakura Finetek Japan Co., Ltd. Tokyo, JAPAN)を用い、常法に従いHE染色を行った後、マリノール(MUTO PURE CHEMICALS CO., LTD., Tokyo, Japan)にて封入し、病理組織学的検討を行った。

(2) 免疫組織化学的染色

作製したパラフィン切片に対し、自動免疫染色装置(VENTANA BenchMark ULTRA system, Ventana Medical Systems, Inc., Oro Valley, AZ, USA)を用いて免疫染色を行った。一次抗体には抗 AE1/AE3 抗体(PCK26, cocktail antibody, Ventana; Roche Tissue Diagnostics Japan, Minato-ku, Tokyo, Japan; Cat. No. 760-2595), 抗 podoplanin 抗体(clone D2-40, Dako Agilent Technologies, Inc., Hachioji, Tokyo, Japan; Cat. No. M3619)を使用した。組織切片の抗原賦活化には、pH8.5 の CC1 バッファー ULTRA(Ventana Medical Systems, Inc., Oro Valley, AZ, USA)を用いた。I-VIEW DAB ユニバーサルキット(Ventana Medical Systems, Inc.; Cat. #760-041)を使用して一次抗体の検出操作を行った。対比染色はマイヤー・ヘマトキシリン液 1 倍法(MUTO PURE CHEMICALS CO., LTD., Tokyo, Japan)で行った。

(3) 簇出の評価

簇出の評価は Ebihara ら¹⁴⁾の方法に準じて行なった。HE 標本にて癌の浸潤先端部を観察し、40 倍の視野で簇出数の最も多いフィールドを選択した。なお、HE 標本のみでは癌細胞と組織球など他の細胞を区別することが困難な場合があるため、癌細胞の検出を目的として AE1/AE3 染色を併用した。光学顕微鏡(OLYMPUS

BX51, Tokyo, Japan) 下200倍で観察し、1視野あたりの簇出数0~4個をgrade1, 簇出数5~9個をgrade2, 簇出数10個以上をgrade3として評価した(図1)。簇出のgradeと、各病理学的因子との相関を統計学的に検討した。

(4) Podoplanin発現の免疫組織化学的評価

簇出のgradeが1または2と評価された症例について、簇出におけるpodoplaninの発現を免疫組織化学的に評価した。簇出の評価時に選択されたフィールドにおいて、光学顕微鏡(OLYMPUS BX51, Tokyo, Japan) 下200倍で観察した。簇出でのpodoplanin発現が僅かでも生じていれば陽性と判定した(図2)。簇出におけるpodoplaninの陰性・陽性と、病理学的因子との相関を統計学的に検討した。

(5) 統計学的処理

統計処理にはカイ二乗検定またはFisher's exact testを使用した。生存分析は疾患特異的生存期間を用い、Kaplan-Meier法により解析、log-rank testにより検定を行った。多変量解析にはロジスティック回帰モデルを用いた。統計処理はIBM SPSS Statistics 24(IBM, Chicago, USA)で行い、 $p < 0.05$ の場合を統計学的有意差ありとした。

結果

患者の年齢分布は、20～89歳、中央値は63歳、性別はそれぞれ男性72例、女性27例であった。追跡期間の中央値は6～121ヶ月、中央値は39ヶ月であり、追跡期間1年未満の症例は全て死亡例であった。最終転帰は、生存76例、死亡23例(全て舌は非担癌)、その内訳は原病死17例、その他の死因は6例(1例は心臓病関連死、2例は頭頸部以外の癌、3例は肺炎)、全生存期間と疾患特異的生存期間を図3Aに示す。

原発病巣の初回手術時に56例で頸部郭清術が実施され、43例が経過観察の措置が取られた。初回手術後、経過観察症例のうち14例が後発頸部リンパ節転移を疑われ頸部リンパ節郭清術が施行された。病理学的リンパ節転移陽性症例は、初回手術時に頸部郭清が実施された27例と経過観察後後発転移を疑われ頸部郭清術が実施された12例、合計39例にみられた。また、頸部リンパ節転移陰性症例は60例であった。なお、臨床的頸部リンパ節転移陰性と判断された症例のうち、病理学的に頸部リンパ節転移陽性だった症例は21例(21%)であった。疾患特異的生存期間では、頸部リンパ節転移陰性・陽性で生存率に有意差を認めた($p = 0.010$, 図3B)。また、N0症例のうち、疾患特異的生存期間では、予防郭清群と非予防郭清群で生存率に有意差はなかった($p = 0.883$, 図3C)。

全症例で簇出grade1は41例(41%)， grade2は36例(36%)， grade3は22例(22%)， podoplanin陰性は39例(39%)， 陽性は60例(60%)に分類された． 頸部リンパ節転移の有無と臨床病理学的因子との有意な相関がみられたのは， pT1とpT2以上($p = 0.004$)， 病理学的長径2 cm以下と2 cm超($p = 0.012$)， 深達度5 mm以下と5 mm超($p = 0.024$)， リンパ管侵襲の有無($p = 0.001$)， 静脈侵襲の有無($p = 0.001$)， 簇出grade1, 2と簇出grade3($p < 0.001$)であった(表1)． 簇出のgradeが上がるほど， 頸部リンパ節転移陽性症例の割合は増加しており， 頸部リンパ節転移リスク因子として簇出は重要であった．

次に， 簇出grade1, 2症例計77例のうち， podoplanin陰性は34例(44%)， 陽性は43例(56%)であった． Podoplanin発現と有意な相関がみられたのは， 高分化と低・中分化($p = 0.045$)， 神経侵襲の有無($p = 0.004$)， リンパ球浸潤の程度($p = 0.049$)であった(表2)． 多変量解析では， リンパ管侵襲の有無(オッズ比 11.5， 95%信頼区間1.50-87.6， $p = 0.02$)， podoplanin発現陰性と陽性(オッズ比 7.07， 95%信頼区間1.80-27.7， $p = 0.005$)が有意であった(表3)．

また， 深達度5 mm以下と5 mm超の陰性的中率は74%， 陽性的中率は33%， リンパ管侵襲の有無の陰性的中率は75%， 陽性的中率は75%， podoplanin陰性と陽性の陰性的中率は88%， 陽性的中率は44%であった(図4)．

考察

本研究では、頸部リンパ節転移リスク因子として簇出は重要であり、簇出 grade1, 2 である舌扁平上皮癌の簇出における podoplanin の発現が頸部リンパ節転移予測因子として認められた。また、podoplanin の陰性的中率(88%)は、陽性的中率(56%)よりも高かった。この結果より、podoplanin 陰性の症例では頸部郭清を実施せず、経過観察の方針が推奨されるものと考ええる。すなわち、経過観察とすることで、頸部リンパ節転移陰性が予測される症例での頸部郭清実施回避が期待される。頸部郭清は露出部である頸部への侵襲行為であり、審美的な問題に加え、神経麻痺など合併症・後遺症というリスクも伴っている。したがって、頸部郭清非実施症例の選別は、手術時間・入院期間の短縮など医療経済的な面のみならず、患者の生活の質(quality of life)の向上に有用であると考える。

一方、podoplanin 陽性的中率は 56%に留まり、多くの偽陽性症例が生じた。本研究で podoplanin 発現と有意な相関のあった因子は、分化度、神経侵襲、リンパ球浸潤であった。このうちリンパ球浸潤に関し、podoplanin の発現と炎症反応は関連があるとの報告があり²⁰⁾、この報告は本研究で偽陽性が増加した結果を支持するものと考ええる。Podoplanin は、I 型膜貫通型糖タンパク質

で、様々な器官の発生と成長に関与し、多くの生理学的小および病理学的因子が podoplanin の発現を調節していることが知られている²⁰⁾。Podoplanin の発現は炎症のみならず、創傷治癒などの組織修復や再生、細胞形態の維持に関与しており、上皮間葉転換 (Epithelial to Mesenchymal Transition, EMT) との関連についても報告がある^{20, 21)}。EMT とは、上皮細胞が接着能や極性などの上皮としての形質を失い、浸潤、遊走能などの間葉系細胞様の形質を獲得する可逆的な変化であり、簇出は EMT 初期の形態学的変化を反映したものとされている²²⁾。頸部リンパ節リスク因子としての転移陽性率を上げるため、EMT の代表的な因子である E-cadherin や vimentin を候補として考えた。しかし、EMT での E-cadherin 発現低下や vimentin 発現増加は定量的であり、標本の厚みや染色条件などに影響されるため、再現性のある客観的評価が困難であると思われた。さらに、vimentin は線維芽細胞、血管内皮細胞、リンパ球などの間葉系細胞で発現するため²⁰⁾、簇出での観察は容易ではなく、臨床病理学的に実用性に劣るものと考えた。一方、podoplanin は、正常組織ではリンパ管内皮細胞や骨細胞、筋線維芽細胞などでの発現が認められ、vimentin と比較すると簇出での発現の観察が容易であるという利点を有していた。

また、本研究ではリンパ管侵襲の有無も podoplanin 発現とならび、頸部リンパ節転移予測因子となった。リンパ管侵襲の有無での陽性的中率は 75% であ

った。腫瘍内のリンパ管新生と拡大は、腫瘍の浸潤と転移を促進すると考えられている²³⁾。ただし、頸部リンパ節転移陽性だった症例のうちリンパ管侵襲有りと判定されたのは35%のみであった。頸部リンパ節転移予測因子としてリンパ管侵襲の有無単独では不十分と思われたが、podoplaninの発現とともに有用な因子であった。抗podoplanin抗体はリンパ管の検出²⁴⁾に既に確立され広く使用されている抗体であり、本研究の結果は、リンパ管侵襲の有無と簇出のpodoplanin発現を効率よく評価できるという利点を示していると考ええる。

以上より、早期舌扁平上皮癌頸部リンパ節郭清未実施症例では、切除後の簇出の評価がgrade3の場合は追加の頸部郭清を実施し、簇出1,2かつpodoplanin陽性の場合には厳重な経過観察、簇出1,2かつpodoplanin陰性の場合には経過観察の方針をとることが望ましいと思われた(図5)。すなわち、頸部リンパ節転移リスク因子として簇出grade3や、簇出grade1,2症例のpodoplanin発現が有用な可能性が示唆された。

結 論

早期舌扁平上皮癌の頸部リンパ節転移リスク因子として簇出は重要であり、簇出数の少ない症例の podoplanin 発現が治療方針決定に有用である可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり，終始御懇篤なる御指導，御校閲を賜りました埼玉医科大学国際医療センター 病理診断科 安田 政実 教授に深甚なる謝意を表します。また，様々な面にわたり終始御指導賜り，貴重な御助言とご協力を下さいました埼玉医科大学国際医療センター 頭頸部腫瘍科 蝦原 康宏 講師，小柏靖直 講師，中平 光彦 教授，菅澤 正 教授に厚く御礼申し上げます。本研究を進めるにあたり種々の御配慮，御援助，御助言を頂きました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔病理学分野 長塚 仁 教授，口腔病理学分野の諸先生方に謹んで感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Kane SV, Gupta M, Kakade AC, A DC: Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol.*, **32**:795-803, 2006.

- 2) Mitani S, Tomioka T, Hayashi R, Ugumori T, Hato N, Fujii S:
Anatomic Invasive Depth Predicts Delayed Cervical Lymph Node
Metastasis of Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.*,
40:934-42, 2016.
- 3) Network NCC: NCCN guideline. National Comprehensive Cancer Network,
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck
Cancers. 2019.
- 4) D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R,
Agarwal JP, Pantvaidya G, Chaukar D, Deshmukh A, Kane S, Arya S,
Ghosh-Laskar S, Chaturvedi P, Pai P, Nair S, Nair D, Badwe R:
Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral
Cancer. *Eur J Surg Oncol.*, **373**:521-9, 2015.
- 5) Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O’Sullivan B:
Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node
involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-
analysis of reported studies. *Cancer*, **115**:1489-97, 2009.

- 6) Massano J, Regateiro FS, Januario G, Ferreira A: Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **102**:67-76, 2006.
- 7) Adel M, Kao HK, Hsu CL, Huang JJ, Lee LY, Huang Y, Browne T, Tsang NM, Chang YL, Chang KP: Evaluation of Lymphatic and Vascular Invasion in Relation to Clinicopathological Factors and Treatment Outcome in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Medicine*, **94**: e1510, 2015.
- 8) Binmadi NO, Basile JR: Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncol.*, **47**:1005-10, 2011.
- 9) Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, Genden E, Urken ML, Wang BY: Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.*, **29**:167-78, 2005.

- 10) Yamamoto E, Kohama G, Sunakawa H, Iwai M, Hiratsuka H: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer*, **51**:2175-80, 1983.
- 11) Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kawano H, Kinugasa Y, Kokudo N, Murofushi K, Nakajima T, Oka S, Sakai Y, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Itabashi M, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Shimada Y, Takahashi K, Tanaka S, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Tanaka T, Kotake K, Sugihara K: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.*, **23**:1-34, 2018.
- 12) Almangush A, Pirinen M, Heikkinen I, Makitie AA, Salo T, Leivo I: Tumour budding in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *BRJ.*, **118**:577-86, 2018.
- 13) Zhu Y, Liu H, Xie N, Liu X, Huang H, Wang C, Hou J: Impact of tumor budding in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Head Neck.*, **41**:542-50, 2019.

- 14) Ebihara Y, Yoshida S, Nakahira M, Kogashiwa Y, Enoki Y, Kuba K, Inoue H, Minami K, Yasuda M, Sugasawa M: Importance of tumor budding grade as independent prognostic factor for early tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck.*, **41**:1809–15, 2019.
- 15) Cueni LN, Hegyi I, Shin JW, Albinger-Hegyi A, Gruber S, Kunstfeld R, Moch H, Detmar M: Tumor lymphangiogenesis and metastasis to lymph nodes induced by cancer cell expression of podoplanin. *Am J Surg Pathol.*, **177**:1004–16, 2010.
- 16) Puram SV, Parikh AS, Tirosh I: Single cell RNA-seq highlights a role for a partial EMT in head and neck cancer. *Mol Cell Oncol.*, **5**:e1448244, 2018.
- 17) Puram SV, Tirosh I, Parikh AS, Patel AP, Yizhak K, Gillespie S, Rodman C, Luo CL, Mroz EA, Emerick KS, Deschler DG, Varvares MA, Mylvaganam R, Rozenblatt-Rosen O, Rocco JW, Faquin WC, Lin DT, Regev A, Bernstein BE: Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer. *Cell*, **171**:1611–24. e24, 2017.

- 18) TNM Classification of malignant tumours. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, 2009.
- 19) TNM Classification of malignant tumors. 8 th ed. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2017.
- 20) Quintanilla M, Montero-Montero L, Renart J, Martin-Villar E: Podoplanin in Inflammation and Cancer. *Int J Mol Sci.*, **20**, 2019.
- 21) Swain N, Kumar SV, Routray S, Pathak J, Patel S: Podoplanin--a novel marker in oral carcinogenesis. *Tumour Biol.*, **35**:8407-13, 2014.
- 22) Attramadal CG, Kumar S, Boysen ME, Dhakal HP, Nesland JM, Bryne M: Tumor Budding, EMT and Cancer Stem Cells in T1-2/N0 Oral Squamous Cell Carcinomas. *ANTICANCER RES.*, **35**:6111-20, 2015.
- 23) Stacker SA, Williams SP, Karnezis T, Shayan R, Fox SB, Achen MG: Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer. *Nat Rev Cancer.*, **14**:159-72, 2014.
- 24) Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, Diem K, Weninger W, Tschachler E, Alitalo K, Kerjaschki D: Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of

blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker
for lymphatic endothelium. *Am J Surg Pathol.*, **154**:385-94, 1999.

図表の説明

図 1. 簇出の評価

図2. Podoplaninの評価

図 3. 舌扁平上皮癌における各種生存率

図4. 簇出grade1,2症例における深達度, リンパ管侵襲, podoplaninごとの頸部リンパ節転移数とその割合

図5. 今後予想される簇出の病理学的所見に基づいた早期舌扁平上皮癌頸部リンパ節郭清未実施症例の頸部戦略

表 1. 舌扁平上皮癌症例の病理学的因子と頸部リンパ節転移との相関

表 2. 舌扁平上皮癌簇出 grade1, 2 症例の病理学的因子と podoplanin 発現, 頸部リンパ節転移との相関

表 3. 舌扁平上皮癌簇出 grade1, 2 症例の頸部リンパ節転移陰性・陽性に対する

多変量解析