

大腸癌における肝転移再発の予知—原発巣の病理組織学的所見, c-erbB-2蛋白発現および腫瘍核 DNA 量からの検討—

北海道大学第1外科

大森 一吉 内野 純一 近藤 正文 澤口 裕二
白戸 博志 益子 博幸 中野 詩朗 大沢 昌平
近藤 正男 西田 修 佐野 文男

肝転移性陰性大腸癌45例と肝転移大腸癌45例について病理組織学的所見とともに c-erbB-2蛋白発現, DNA ploidy を検索し肝転移再発予知について検討した。肝転移陰性群に比べ有意差を認めた因子は, 同時性肝転移群で壁深達度, リンパ節転位 (n (+): 62.1%), 脈管侵襲 (ly (+): 65.5%, v (+): 41.4%), 組織学的進行度, DNA ploidy (aneuploidy: 89.7%), c-erbB 2蛋白(陽性: 20.7%)であった ($p < 0.05$)。異時性肝転移群では, 脈管侵襲 (ly (+): 75.0% v (+): 31.3%), c-erbB-2蛋白(陽性: 43.8%)であった ($p < 0.01$)。従来の脈管侵襲因子に加え c-erbB-2蛋白発現が, 肝転移再発予知因子として有用であることが示された。また, 脈管侵襲因子と DNA ploidy との間に相関はなく, 異時性肝転移で v (-) であった11例のうち aneuploidy が6例に認められ, ly, v, c-erbB-2蛋白とともに DNA ploidy の検索も肝転移再発予知能を上げる可能性が示唆された。

Key words: colorectal carcinoma, prediction of liver metastasis, c-erbB-2 oncoprotein, DNA ploidy pattern

はじめに

大腸癌の術後再発のなかで, 肝転移再発は頻度が高く, 大腸癌の治療成績向上を妨げている^{1)~3)}。しかし, 最近では, 大腸癌肝転移再発に対して積極的な肝切除術が行われるようになり, 良好な成績が報告されるようになった⁴⁾⁵⁾。したがって, 今後さらに大腸癌の治療成績を向上させるためには, 切除可能な肝転移再発例を早期に発見することができわめて重要な課題である。

そこで, われわれは, 大腸癌の悪性度を反映する因子のひとつとして認められている腫瘍核 DNA 量, および乳癌⁶⁾・胃癌⁷⁾において予後と密接に関連すると報告されている c-erbB-2蛋白発現の有無を検索し, 臨床病理学的所見とともにこれらが肝転移再発の予知因子になるか否かを検討したので報告する。

対象と方法

1980年1月から1990年12月までに教室で治療した大腸癌321例中(結腸癌190例, 直腸癌131例)大腸癌肝転

移は73例(結腸癌48例, 直腸癌25例)であった。このうち c-erbB-2蛋白発現および腫瘍核 DNA 量を検索しえた同時性肝転移29例, 初回治癒切除6か月以上経過して肝転移が発見された異時性肝転移16例について検索した。対照として術後5年間以上経過し現在まで肝転移を認めていない治癒切除大腸癌45例を用いた。

各症例の大腸癌原発巣切除標本パラフィン包埋ブロックを用い, 連続する3 μ mの薄切切片と70 μ mの厚切切片を作製した。前者を c-erbB-2蛋白免疫組織染色用, 後者を DNA ploidy 解析用の試料とした。

1) c-erbB-2蛋白発現の検索

3 μ mの薄切切片を脱パラ・風乾し1% H_2O_2 加メタノールで処理後, 3%正常ヒツジ血清を室温で20間反応させた。1次抗体として抗ヒト c-erbB-2蛋白ポリクロナール抗体(Nichirei社, OPG 02003, $\times 50$)を用い4 $^{\circ}C$ で1昼夜反応させた。その後2次抗体としてビオチン化抗ラビット抗体(BioGenex社)で37 $^{\circ}C$ 30分間処理後, アビジン—ビオチン—ペルオキシターゼ複合体試薬(Vector社)を反応させた。発色はジアミノベンチジンで行い, ヘマトキシリンで核染色した。

この標本を検鏡し, 病巣全体の25%以上の癌細胞膜

Fig. 1 Positive stain of c-erbB-2 oncoprotein (A, B), and analysis of southern blot hybridization (C).

A and B showing cancer cell membrane stained positively. C-3 and 4 showing amplification of c-erbB-2 gene in colon cancer tissue of A and B respectively. A: colon cancer without liver metastasis, B: colon cancer with liver metastasis, C-1: normal colon mucosa, C-2, 3, 4: colon cancer (C-3: A, C-4: B)

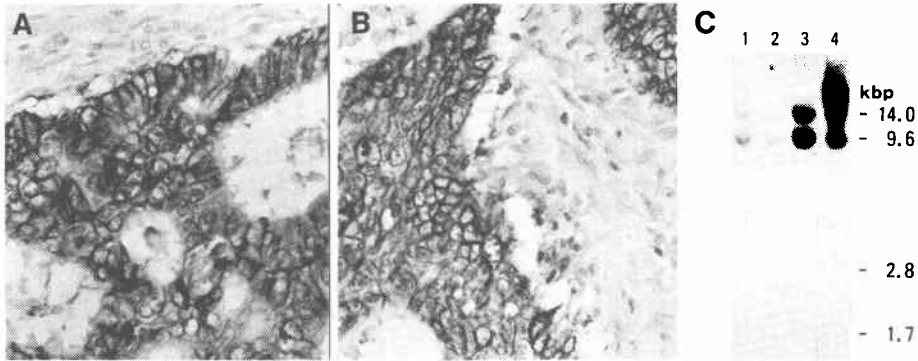
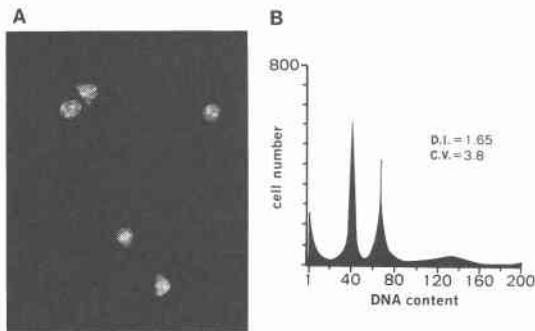


Fig. 2 Picture of fluorescent stain with propidium iodide (A), and histogram of DNA content, (B)

$$DI = \frac{\text{peak channel number of } G_0/G_1 \text{ cancer cells}}{\text{peak channel number of } G_0/G_1 \text{ normal cells}}$$

$$CV = \frac{\text{channel number more than half height of peak channel number}}{\text{peak channel number}} \times 42.5$$



または細胞質が褐色顆粒状に染色された場合に免疫染色陽性とした。また、陽性例のうち新鮮組織が得られたものについては、EcoRIを用いた Southern blot hybridization 法で c-erbB-2遺伝子が増幅していることを確認した (Fig. 1)。

2) 腫瘍核 DNA 量の測定

原発巣の H-E 染色像からの腫瘍部分の変性が少ない部分をトリミングして検体とし、石津⁸⁾の方法に準じて単離細胞浮遊液を作成した。裸核処理は、0.5%

pepsin (pH=1.5) 溶液を用いた酵素処理 (37°C, 30分) を行った。propidium iodide (Sigma 社) で核染色後、flow cytometer (cytofluorograf system 50H, Ortho 社) で DNA ploidy を解析した。DNA index (DI 値) = 1.00 を diploidy とし、それ以外を aneuploidy とした。複数の aneuploid peak を認める場合は、細胞数が最も多い aneuploid peak の DI 値をその腫瘍の DI 値とし、coefficient of variation (CV) が 7.0 以上の症例は除外した (Fig. 2)。

なお、用語および臨床病理学的所見は第 4 版大腸癌取扱規程⁹⁾に従い、統計学的検討は χ^2 検定および t 検定を用い危険率 5% 以下を有意とした。

成績

1. 病理組織学的所見

肝転移の有無と原発巣の組織型、壁深達度、リンパ節転移 (n)、リンパ管侵襲 (ly)、静脈侵襲 (v)、組織学的進行度との関係をみると、肝転移陰性群と陽性群の間に組織型の差を認めなかった。しかし、壁深達度、n、ly、v、組織学的進行度のいずれも肝転移陰性群と同時性肝転移群の間に有意差 (p<0.05) を認めた。また、異時性肝転移群と肝転移陰性群との間に有意差 (p<0.01) を認めたのは ly 因子と v 因子であった (Table 1)。

2. 原発巣 c-erbB-2 蛋白発現

c-erbB-2 蛋白発現陽性例には、癌巣全体が陽性所見を示すものと、陽性部分が混在しているものがあり、染色性に heterogeneity が認められた。発現陽性頻度

Table 1 Histopathologic findings of primary lesion with and without liver metastasis from colorectal cancer

	Liver meta. (+)		
	Liver meta. (-) (n=45)	metachronous (n=16)	synchronous (n=29)
Histological type (%)			
well	14 (31.1)	8 (50.0)	11 (37.9)
mod	28 (62.2)	7 (43.8)	17 (58.6)
por, muc	3 (6.7)	1 (6.3)	1 (3.4)
Depth of invasion (%)			
m~pm	17 (37.8)	3 (18.7)	4 (13.8)
ss, s	26 (57.8)	11 (68.8)	20 (67.0)
si	2 (4.4)	2 (12.5)	5 (17.2)
Lymph node meta. (%)			
n (-)	28 (62.2)	10 (62.5)	11 (37.9)
n (+)	17 (37.8)	6 (37.5)	8 (26.1)
Lymphatic invasion (%)			
ly (-)	33 (73.3)	4 (25.0)	10 (34.5)
ly (+)	12 (26.7)	12 (75.0)	19 (65.5)
Vascular invasion (%)			
v (-)	45 (100)	11 (68.7)	17 (58.6)
v (+)	0	5 (31.3)	12 (41.4)
Histological stage of primary lesions			
I	13 (28.9)	2 (12.5)	1 (3.4)
II	13 (28.9)	6 (37.5)	8 (27.6)
III	16 (35.6)	6 (37.5)	9 (31.0)
IV	3 (6.6)	2 (12.5)	8 (27.6)
V	0	0	3 (10.4)

* : P < 0.05, ** : P < 0.01

Table 2 Relationship between liver metasis and expression of c-erbB-2 oncoprotein

	c-erbB-2 expression (%)	
	(-)	(+)
Liver metastasis (-) (n=45)	43 (95.6)	2 (4.4)
Liver metastasis (+) metachronous (n=16)	9 (56.2)	7 (43.8)
synchronous (n=29)	23 (79.3)	6 (20.7)

* : P < 0.05, ** : P < 0.01

は、肝転移陰性群4.4%、肝転移群では、異時性43.8%、同時性20.7%であり、肝転移群で c-erbB-2発現頻度が有意に高率であった (p < 0.05) (Table 2)。なお、蛋白発現陽性例中4例 (肝転移陰性1例、異時性肝転移1例、同時性肝転移2例) の癌巣新鮮組織がえられたが、いずれも Southern blot 法で c-erbB-2の増幅が認められた。

3. 原発巣 DNA ploidy

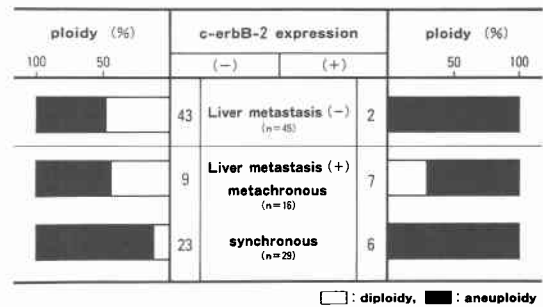
原発巣の ploidy pattern をみると、aneuploidy は肝

Table 3 Relationship between liver metastasis and nuclear DNA ploidy pattern

	ploidy (%)		CV (%)	aneuploid DI
	diploidy	aneuploidy		
Liver metastasis (-) (n=45)	21 (46.7)	24 (53.3)	4.1 ± 1.2	1.62 ± 0.35
Liver metastasis (+) metachronous (n=16)	6 (37.5)	10 (62.5)	4.0 ± 1.2	1.77 ± 0.32
synchronous (n=29)	3 (10.3)	26 (89.7)	3.9 ± 1.1	1.78 ± 0.33

* : P < 0.05, ** : P < 0.01

Fig. 3 Relationship between expression of c-erbB-2 oncoprotein and nuclear DNA ploidy pattern



□ : diploidy, ■ : aneuploidy

転移陰性群53.3%、肝転移群では、異時性62.5%、同時性89.7%に認められた。同時性肝転移群で他の2群に比べ有意に aneuploidy の出現頻度が高かった (p < 0.05)。Aneuploid 例における DI 値は肝転移群で高値となる傾向を認めたが有意差はなかった (Table 3)。

4. c-erbB-2発現と DNA ploidy

c-erbB-2蛋白発現陽性例のうち異時性肝転移の2例を除く全例が aneuploidy であった。しかし、肝転移陰性・陽性の各群において、c-erbB-2蛋白発現の有無における aneuploidy の出現頻度に有意差を認めなかった (Fig. 3)。

5. 脈管侵襲と c-erbB-2発現および DNA ploidy

組織学的因子の中で異時性肝転移群と肝転移陰性群の間に有意差を認めた ly, v の脈管侵襲因子と c-erbB-2蛋白および DNA ploidy との関係を検討した。

ly 因子の有無により肝転移陰性群と異時性肝転移群間の c-erbB-2蛋白発現率に有意差はなく、各群での ly 因子陽性例に発現率が高いといった結果は得られなかった。また、DNA ploidy についても aneuploidy の出現率に有意差を認めなかった (Table 4)。

一方、v 因子では、v 因子陰性例において異時性肝転

Table 4 Relationship between lymphatic invasion and c-erbB-2 expression 1), nuclear DNA ploidy pattern 2) in colorectal cancer without liver metastasis and with metachronous liver metastasis

1) Lymphatic invasion and c-erbB-2

c-erbB-2	Liver metastasis (-) (n=45)		Metachronous liver metastasis (n=16)	
	(-)	(+)	(-)	(+)
ly (-)	33 (73.3)	0	3 (18.7)	1 (6.3)
ly (+)	10 (22.2)	2 (4.4)	6 (37.5)	6 (37.5)

2) Lymphatic invasion and DNA ploidy

DNA ploidy	Liver metastasis (-) (n=45)		Metachronous liver metastasis (n=16)	
	D	A	D	A
ly (-)	17 (37.8)	16 (35.6)	1 (6.3)	5 (31.2)
ly (+)	4 (8.9)	8 (17.8)	3 (18.7)	7 (43.8)

D: diploidy, A: aneuploidy

Table 5 Relationship between vascular invasion and c-erbB-2 expression 1), nuclear DNA ploidy pattern 2) in colorectal cancer without liver metastasis and with metachronous liver metastasis

1) Vascular invasion and c-erbB-2

c-erbB-2	Liver metastasis (n=45)		Metachronous liver metastasis (n=16)	
	(-)	(+)	(-)	(+)
v (-)	43 (95.6)	2* (4.4)	5 (31.2)	6* (37.5)
v (+)	0	0	4 (25.0)	1 (6.3)

*: P<0.01

2) Vascular invasion and DNA ploidy

DNA ploidy	Liver metastasis (n=45)		Metachronous liver metastasis (n=16)	
	D	A	D	A
v (-)	21 (46.7)	24 (53.3)	5 (31.2)	6 (37.5)
v (+)	0	0	1 (6.3)	4 (25.0)

D: diploidy, A: aneuploidy

移群の c-erbB-2 蛋白発現率が有意に高率であった (p<0.01) が、異時性肝転移群における v 因子の有無と c-erbB-2 蛋白発現率に有意差は認められなかった。

同様に、DNA ploidy との関係を見ると、v 因子陰性例で diploidy と aneuploidy の比率がほぼ同率であるのに対し、v 因子陽性例では aneuploidy の比率が高率であった (Table 5)。v 因子陰性異時性肝転移 11 例のうち c-erbB-2 陽性、あるいは aneuploidy であった症例がおのおの 6 例認められた。

Table 6 Mean period up to recurrence of metachronous liver metastasis (n=16) in the factors of small vessels involvement (ly, v), positive c-erbB-2 expression and aneuploidy

Factors	No. of cases	Period up to recurrence (mean±S.E. months)
ly (+)	12	30.8 ± 4.8
v (+)	5	20.8 ± 5.6
c-erbB-2 (+)	7	26.1 ± 5.0
aneuploidy	10	24.4 ± 4.3
c-erbB-2 (+) + aneuploidy	5	24.2 ± 5.7

6. 肝転移再発期間

肝転移再発までの期間は 6 か月から 65 か月であり、初回手術後 2 年以内に発見された症例が半数を占め、平均 26.2 ± 5.2 (mean ± S.E.) 月であった。

異時性肝転移群における ly (+), v (+), c-erbB-2 (+), aneuploid 例の各平均肝転移再発期間をみると v (+) 例が最短で 20.8 か月であったが、他の因子との間に有意差は認められなかった (Table 6)。

考 察

肝転移再発の予知因子として、従来から腫瘍長径・壁深達度・リンパ節転移・脈管侵襲などが重要視されてきた^{10)~13)}。さらに、これら臨床病理学的因子を数量化して肝転移再発予知を試みた報告¹³⁾¹⁴⁾や、臨床検査データからの判別式を用いたアプローチ¹⁵⁾、CEA slope analysis¹⁶⁾¹⁷⁾などが報告されている。しかし、癌遺伝子、核 DNA 量の面からの検討は少ない。

まず、肝転移大腸癌の病理組織学的背景を検討すると、同時性肝転移では、壁深達度、リンパ節転移陽性頻度、脈管侵襲陽性頻度、組織学的進行度のいずれも肝転移陰性群に比べ有意に高度な結果がえられ、従来の大腸癌肝転移にはリンパ節転移と壁深達度が大きく関係するという報告¹⁰⁾¹³⁾と同様であった。脈管侵襲の有無とその程度は肝転移と強い関連があるとの報告¹¹⁾がある反面、それほど関連を認めなかったとしているものがあるが¹³⁾¹⁸⁾、教室例では同時性のみならず異時性肝転移群においても ly・v の脈管侵襲因子陽性頻度が有意に高率であった。すなわち、肝転移再発の予知という面からすると、脈管侵襲は肝転移の成立に關与する重要な因子であることが判明した。

仙波ら¹⁹⁾によって胃癌細胞核からクローニングされた tylosine kinase family に属する c-erbB-2 癌遺伝子

の産物は185Kdの糖蛋白で, epidermal growth factor receptor (EGFR) とアミノ酸配列上50%の相同性を示すが, EGF とは異なる何らかの増殖因子に対する受容体であると考えられている²⁰⁾. 一般に癌遺伝子増幅とその産生発現は相関することが知られているが, Venter ら²¹⁾は乳癌で c-erbB-2 遺伝子が増幅していない例でも蛋白発現例がかなりあると報告している. しかし今回, c-erbB-2 免疫染色陽性であったもののうち, 新鮮組織を用いて Southern blot 法で検索しえた4例はいずれも c-erbB-2 遺伝子の増幅が認められ, 免疫染色陽性の判定が確実性をもっていることが示された.

c-erbB-2 遺伝子増幅の面から, 大西²²⁾は大腸癌肝転移の原発巣および肝転移巣を検索し, 増幅陽性率は12%で, 増幅例では原発巣・肝転移巣の両方で増幅を示し, その程度もほぼ同じであったことから c-erbB-2 遺伝子増幅と大腸癌の肝転移には強い相関はないと報告している. しかし今回の免疫染色の成績をみると, 肝転移陰性大腸癌での発生陽性率は4.4%で, Amanda ら²³⁾の報告と同程度の頻度であったが, 異時性・同時性肝転移群とも肝転移陰性群に比べ蛋白発現頻度は有意に高く, c-erbB-2 蛋白は大腸癌の肝転移に関与し, また肝転移再発予知因子としての可能性が示唆された. 一方, 肝転移群のうちで同時性肝転移群ではむしろ発現頻度が低い傾向にあったが, 異時性肝転移の多くが時間学的に潜在性の同時性肝転移とみなせば, c-erbB-2 発現は肝転移成立過程の初期段階に関与している可能性が考えられる. また, 同一腫瘍内に複数の癌遺伝子産物発現が認められるとの報告²⁴⁾もあり, 異時性および同時性肝転移に関与している癌遺伝子の差異については, さらに数種の癌遺伝子からの解析が必要であろう.

大腸癌の予後因子として有用性が報告されている核DNA量^{25)~27)}の検討では, 同時性肝転移群が他の2群に比べ有意に aneuploidy が多く, 同時性肝転移は生物学的悪性度が高いと考えられる. しかし, 異時性肝転移例の ploidy pattern は肝転移陰性群と差がなく, DNA ploidy 単独では肝転移再発予知因子として有用とはいえない. また, DNA ploidy と c-erbB-2 との関係を見ると, 蛋白発現例に aneuploidy が多い傾向にあったものの有意差を認めなかった. この点については DNA ploidy と癌遺伝子はそれぞれ染色体の量的異常と質的異常というまったく異なる現象を検出するものであり, 相関関係が認められないのが当然なのかも知れない. 核DNA量と癌遺伝子の関係を検討した

報告はなく, 今後さらに多数例について検討する必要があると思われた.

肝転移再発予知因子の1つであることが示された脈管侵襲因子と, c-erbB-2 および DNA ploidy との関係性を異時性肝転移群と肝転移陰性群について検討すると, ly 因子との間には一定の関係を認めなかったが, v 因子陰性例では異時性肝転移群で有意に c-erbB-2 蛋白発現頻度が高率であった. このことは, 再発予知因子として c-erbB-2 因子を加えることにより v 因子で予知されなかった11例の異時性肝転移中6例が再発 high risk 群として拾い上げられることになり, 再発予知因子として有用性が改めて認識された. v 因子と DNA ploidy との間にも同様の傾向が認められ, DNA ploidy 単独では再発予知因子としての意義は少ないものの, 予知能を高めるという点での有用性はあると考えられた.

一方, 肝転移再発までの期間をみると, 2年以内に発見された症例が50%におよび, 平均期間は26.2か月であった. これは, 山口らの報告²⁸⁾と同様の結果であり, 胃癌の血行性転移再発平均期間14.5か月²⁹⁾に比べて長く, 大腸癌の slow growing な性質を反映していた. そこで再発発見までの期間を ly, v, c-erbB-2, DNA ploidy の因子で検討したが, 肝転移再発発見までの期間が, c-erbB-2, DNA ploidy を加えることで短縮されることはなかった. このため特に肝転移再発 high risk 群に対しては, 少なくとも3年間は厳重に経過観察を行う必要があると考えられる.

以上, 従来の ly, v 因子に加え DNA ploidy, c-erbB-2 蛋白発現を検索することで, より客観的に大腸癌の肝転移再発の予測が可能となることが示された. 大腸癌に対する有効な補助化学療法がない現時点では, 肝転移再発予知因子によって拾い上げられる肝転移 high risk 群に対し注意深い follow up を行い早期発見につとめるとともに, 積極的に肝切除を行うことが, 大腸癌の治療成績向上に寄与するものと思われる.

なお, 本論文の要旨は第36回日本消化器外科学会総会および第45回日本大腸肛門病学会総会において発表した.

文 献

- 1) Russell AH, Tong D, Dawson LE et al: Adenocarcinoma of the proximal colon; Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer* 53: 360—367, 1984
- 2) 浜野恭一, 由理樹生, 秋本 伸ほか: 大腸癌肝転移に対する診断と治療. *外科診療* 27: 618—624,

- 1985
- 3) 山田哲司, 立花史香, 山村浩然ほか: 大腸癌再発形式の検討. 日消外会誌 21: 2257-2283, 1988
 - 4) 内野純一, 西田 修, 近藤征文ほか: 大腸癌の肝転移. 手術 43: 1707-1714, 1989
 - 5) 西田 修, 近藤正男, 大森一吉ほか: 大腸癌肝転移切除例における残肝再発の検討. 日消外会誌 23: 2564-2569, 1990
 - 6) Walker RA, Gullick WJ, Valey JM: An evaluation of immunoreactivity for c-erbB-2 protein as a marker of poor short-term prognosis in breast cancer. Br J Cancer 60: 426-429, 1989
 - 7) 米村 豊, 大山繁和, 二宮 致ほか: 胃癌におけるc-erbB-2蛋白の発現と臨床評価. 日消外会誌 23: 2747-2750, 1990
 - 8) Isizu H: Flow cytometric analysis of the nuclear DNA content of hepatocellular carcinoma. Jpn J Surg 19: 662-673, 1989
 - 9) 日本大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第4版. 金原出版, 東京, 1985
 - 10) 関根 毅, 須田擁夫: 大腸癌肝転移症例の検討; 臨床病理所見と遠隔成績を中心に. 日消外会誌 18: 2368-2374, 1985
 - 11) 岡島邦雄, 原 幸倫: 大腸癌肝転移症例の臨床病理学的検討. 消外 10: 803-808, 1987
 - 12) Soybel DI, Bliss DP, Wells SA: Colon and rectal carcinoma. Curr Prob Cancer 11: 263-356, 1987
 - 13) 小棚木均, 永沢 治, 丹羽 誠ほか: 数量化による直腸癌の血行性転移と局所再発予知の可能性. 日外会誌 89: 1022-1027, 1988
 - 14) 稲葉征四郎, 田中承男, 土屋邦之ほか: 大腸癌術後再発に関する臨床病理学的検討; とくに再発予知に関する数量化の試みについて. 日消外会誌 19: 2266-2271, 1986
 - 15) 森 武生: 判別関数による大腸癌肝転移の診断と予知. 臨成人病 11: 1935-1940, 1981
 - 16) Staab HJ, Anderer FA, Stumpf E et al: Slope analysis of the post operative CEA time course and its possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer. Am J Surg 136: 322-327, 1978
 - 17) 山田一隆, 石沢 隆, 中野静雄ほか: 大腸癌肝転移症例の臨床病理学的特徴とcarcinoembryonic antigen ダブリングタイム値に関する検討. 日消外会誌 22: 2660-2665, 1989
 - 18) 山田哲司, 中島久幸, 太平政樹: 直腸癌再発形式の検討. 日消外会誌 18: 794-798, 1985
 - 19) Semba K, Kamata N, Yamamoto T et al: A verbB related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor^αreceptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 82: 6497-6501, 1985
 - 20) Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T et al: Similarity of protein encoded by the human cerbB-2 gene to epidermal growth factor receptor. Nature 319: 230-234, 1986
 - 21) Venter DJ, Tuji NL, Kumar S et al: Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast cancer; Immunohistochemical assessment correlates with amplification. Lancet 11: 69-71, 1987
 - 22) 大石 崇: 大腸癌原発巣および肝転移巣における癌遺伝子の検索—c-Ki-rasの点突然変異を中心に—. 慶應医 68: 105-112, 1991
 - 23) Amanda MB, Peter AD, William JG et al: c-erbB-2 oncoprotein expression in primary human tumors. Cancer 65: 88-92, 1990
 - 24) 北上慈子, 板橋正幸, 広田映五ほか: ヒト大腸癌・胃癌における癌遺伝子関連産物の免疫組織化学的検索. 癌の臨 32: 1950-1958, 1986
 - 25) Armitage NC, Robins RA, Evans DF et al: The influence of tumor cell DNA abnormalities on survival in colorectal cancer. Br J Surg 72: 828-830, 1985
 - 26) Scott NA, Grande JP, Weiland LH et al: Flow cytometric DNA patterns from colorectal cancers—How reproducible are they? Mayo Clin Proc 62: 331-337, 1987
 - 27) 山口明夫, 石田哲也, 西村元一ほか: 核DNAよりみた大腸癌肝転移例(FCMを用いた検討). 日外会誌 91: 1591-1595, 1990
 - 28) 山口明夫, 黒坂慶幸, 太田長義ほか: 大腸癌治療切除後の血行再発例の検討. 日臨外医会誌 23: 256-260, 1990
 - 29) 山田栄吉: 大腸癌とくに直腸癌の再発と予後について. 日本大腸肛門病会誌 38: 171-179, 1985

**Prediction of Hepatic Metastasis after Resection of Colorectal Carcinoma —From the
Viewpoint of Pathologic Features, c-erbB-2 Oncoprotein
Expression and Nuclear DNA Content—**

Kazuyoshi Ohmori, Junichi Uchino, Yukifumi Kondou, Yuji Sawaguchi, Hiroshi Shiroto,
Hiroyuki Masuko, Shirou Nakano, Shyouhei Ohsawa, Masao Kondou,
Osamu Nishida and Fumio Sano
First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

In 45 cases of colorectal carcinoma without hepatic metastasis, and 29 cases with synchronous and 16 cases with metachronous hepatic metastasis, the risk of hepatic metastasis from colorectal carcinoma was investigated by determining pathologic features, c-erbB-2 histochemical staining and nuclear DNA content. There was a correlation between synchronous hepatic metastasis and the depth of invasion, lymph node metastasis, involvement in small vessels (ly, v), histological stage, aneuploidy, and c-erbB-2 expression. There was a close correlation between metachronous hepatic metastasis and involvement in the small vessels and c-erbB-2 expression ($p < 0.01$). These three factors appeared to be important predictors of hepatic metastasis after resection of colorectal carcinoma. On the other hand, there was no correlation between DNA ploidy pattern and involvement in small vessels, and because six of eleven cases with metachronous hepatic metastasis which did not have vascular invasion were aneuploidy. The findings suggests that the DNA ploidy pattern may develop the capacity to predict hepatic metastasis.

Reprint requests: Kazuyoshi Ohmori First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine
N-15, W-7, Kita-ku, Sapporo, 060 JAPAN
