日消外会誌　33（4）：448～454，2000年

原　著

大腸癌における組織学的多様性の臨床的意義に関する研究

弘前大学医学部外科学第2講座，国民健康保険葛川診療所*
平間　公昭　　森田　隆幸　　今　　充*

大腸癌の組織学的多様性（同一腫瘍内に複数の組織型が混在する所見）に着目して，その臨床的意義を検討し，urokinase-type plasminogen activator（uPA）との関連性を調査した．75歳以下，mp以深，根治度A，Bの大腸癌を対象として，臨床病理学的諸因子との関係，無再発5年生存率，再発形式に与える影響について検討を加え，当科手術症例ではuPAの免疫染色を施行した．組織学的多様性陽性例は無再発5年生存率が不良であり，再発形式では結腸癌で局所再発との関連が深かった．uPAと組織学的多様性との有意な相関は認められなかった．大腸癌において，組織学的多様性は，生物学的悪性度を反映し予後を規定する重要な因子と思われた．

緒　言

現在，大腸癌の進行度は主に，欧米ではDukes分類[1]，本邦では大腸癌取扱い規約（第5版）[2]病期（stage）分類に従って決められており，これらの進行度分類が術後遠隔成績を良く反映することは一般的に認められている．しかしながら，同じstageに属する大腸癌の中でも予後良好な症例と予後不良な症例があり，臨床的に問題となることも少なくない．すなわち，同じstageに分類される大腸癌であっても，個々の症例の腫瘍細胞の悪性度の違いによって，手術成績に大きな差が生じてくることが臨床的に知られるようになってきた[3]．

このような癌の悪性度を，近年は癌遺伝子産物の発現の差や接着分子の発現異常によって調べる研究も盛んになってきているが[4)5]，日常のルーチンの検査として行うには多くの問題がある．そこで本研究では腫瘍の生物学的悪性度の指標として，組織学的多様性（同一腫瘍内に複数の組織型が混在して認められる所見）に着目し，臨床病理学的諸因子との関連性を検討した．また，組織学的多様性を引き起こす細胞がどのような生物学的特性を持った細胞であるのか検索する目的でurokinase-type plasminogen activator（以下，uPAと略記）の免疫染色を施行し，組織学的多様性との関係を検討した．

対象と方法

1．対象

1990年5月から1994年10月までに弘前大学第2外科および弘前大学第2外科大腸癌化学療法共同研究会参加施設で手術が行われた大腸癌症例のうち，手術時年齢75歳以下，壁深達度mp[2]以深の血行性転移のない治癒切除例（根治度A，B）246例を対象とした．

その内訳は結腸癌130例（男性62例，女性68例，平均年齢60.3歳），直腸癌116例（男性72例，女性44例，平均年齢60.6歳）であり，いずれも2群以上のリンパ節郭清（D_2）が行われた症例である．

これら症例の臨床病理学的諸因子の記載は，大腸癌取扱い規約[2]に，また，局所浸潤増殖様式に関しては胃癌取扱い規約（改訂第12版）[6]に準拠して行った．

2．標本作製方法

切除標本を10％ホルマリンで固定した後，腫瘍を腸管の長軸方向に切り出し，極端に大きいものはさらに分割を追加した．パラフィン包埋標本を，microtomeにて4～5μmに薄切し，100% xylene（5分×3回）で脱パラフィン，100% ethyl alcohol（5分×3回）で親水化した後，染色に供した．

3．組織学的多様性の判定

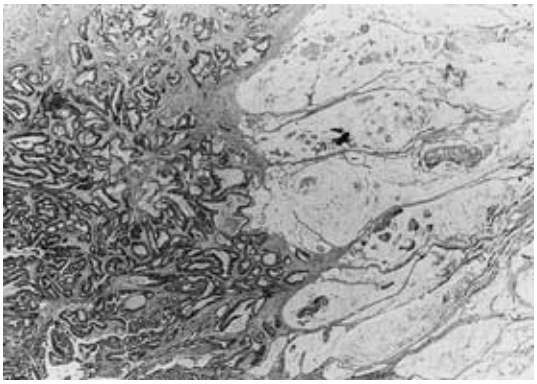
1症例平均4枚のhematoxylin-eosin（以下，H-Eと略記）切除標本を用いて，腫瘍全体を100倍視野で鏡検し．明らかに異なった組織型が1視野でも混在する例を組織学的多様性陽性例，他の組織型が混在しない例を組織学的多様性陰性例として扱った（**Fig. 1**）．

4．uPAの免疫染色

4～5μmに薄切し脱パラフィンした切片を，0.01Mクエン酸緩衝液（citrate buffer：pH 6.0）に入れ，microwave法[7]にて組織抗原性の賦活を図った（2分×5

＜2000年1月26日受理＞別刷請求先：平間　公昭
〒036-8562　弘前市大字在府町5　弘前大学医学部第2外科

Fig. 1　A positive case of histological heterogeneity (H-E stain×100)
There are two different histologies of well differentiated adenocarcinoma and mucinous carcinoma in a single tumor.

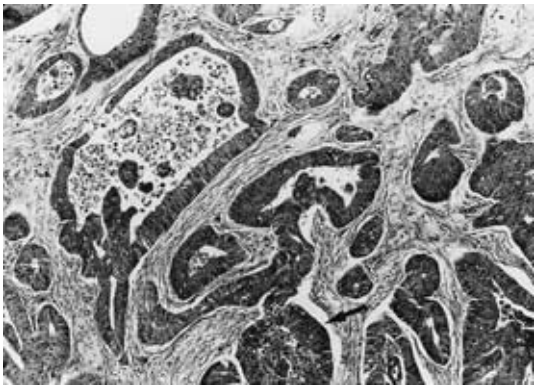


回)．0.01M リン酸緩衝液(phosphate buffered saline：pH 7.4, 以下，PBS と略記)にて洗浄(５分×３回)後，0.3% H_2O_2加 methyl alcohol 中に30分間浸して内因性 peroxidase を阻害し，PBS にて洗浄(５分×３回)，非特異的染色を抑えるため，10%ウサギ正常血清（ヒストファイン SAB-PO (M) キット，ニチレイ社製) にて処理した（37℃，30分)．uPA に対するマウスモノクローナル抗体（human urokinase monoclonal antibody against B-chain，affinity purified，american diagnostica inc．社製)を50倍希釈して4℃で12時間反応させた後，PBS で洗浄(５分×３回)，２次抗体としてビオチン加ウサギ抗マウス IgG（ヒストファイン SAB-PO (M) キット，ニチレイ社製) を37℃で30分間反応させた．PBS で洗浄の後（５分×３回)，peroxidase 標識 streptavidin（ヒストファイン SAB-PO (M) キット，ニチレイ社製）と室温で30分間反応させた[8]．PBS で洗浄し（５分×３回)，DAB 溶液（diaminobenzidine 0.2mg/0.02% H_2O_2加 H_2O 1ml)中で発色させた後, 流水中で洗浄した．ヘマトキシリンで核染色の後，脱水し，包埋した．100～400倍視野にて鏡検し，同一切片内の正常腺管を対照として，その染色程度を（－), (±), (＋), (＋＋)の４段階に分類し, 前２者を陰性例, 明らかに細胞質が DAB にて褐色に発色している（＋), (＋＋）症例を陽性例とした（**Fig. 2**)．

5．統計学的処理

統計学的有意差検定は Fischer の直接確立計算法で行った．また，無再発５年生存率の算出は Kaplan-Meier 法[9]で行い，生存率における有意差検定は Logrank test[10]で行った．危険率(p 値)5%未満を統計学的に有意差ありと判定した．

Fig. 2　The expression of uPA (immunohistochemical stain×400)



結　果

1．組織学的多様性に関する検討

1）組織学的多様性の内訳

本研究の対象とした結腸癌130例の優勢組織型の内訳は，高分化腺癌が100例と最も多く，中分化腺癌15例，低分化腺癌８例，粘液癌，印環細胞癌がおのおの５例，２例であった．高分化腺癌100例のうち44例(44.0%）に組織学的多様性が認められ，高分化腺癌＋中分化腺癌の組み合わせが22例，高分化腺癌＋粘液癌が12例であり，両者で約77%を占めた．また，中分化腺癌15例では７例(46.7%)に組織学的多様性が認められ，低分化腺癌では８例中４例（50.0%）に，粘液癌では５例中４例（80.0%）に認められた．

一方，直腸癌116例の優勢組織型は高分化腺癌82例，中分化腺癌18例，低分化腺癌５例，粘液癌11例であり，高分化腺癌82例のうち28例(34.1%)に組織学的多様性が認められ，高分化腺癌＋中分化腺癌の組み合わせが14例，高分化腺癌＋粘液癌が８例であり，結腸癌症例と同様の傾向がみられた．また，中分化腺癌では18例中７例(38.9%)，低分化腺癌では５例中３例(60.0%)に，粘液癌では11例全例に組織学的多様性が認められた（**Table 1**)．

2）臨床病理学的諸因子との関係

(1）壁深達度と組織学的多様性

結腸癌，直腸癌ともに壁深達度が増すにつれて組織学的多様性の出現率が高くなる傾向を認め，特に，結

Table 1　Positive cases of histological heterogeneity

colon cancer				rectal cancer		
major histologic type	number of cases	pattern of histological heterogeneitz	number of casespattern of histological heterogeneitz	number of cases		
wel	100	wel+mod	22	82	wel+mod	14
		wel+mod+por	2		wel+mod+por	1
		wel+mod+muc	4		wel+mod+muc	1
		wel+mod+por+muc	1		wel+por	3
		wel+por	2		wel+por+sig	1
		wel+muc	12		wel+muc	8
		wel+mod+SCC	1			
subtotal			44			28
mod	15	mod+wel	5	18	mod+wel	2
		mod+wel + por	1		mod+wel + por	3
		mod+por	1		mod+por	2
subtotal			7			7
por	8	por+wel	1	5	por+wel+muc	2
		por+mod	1		por+wel	1
		por+mod+muc	1			
		por+muc	1			
subtotal			4			3
muc	5	muc+wel+mod	1	11	muc+wel+mod	4
		muc+wel+por	1		muc+wel+por	1
		muc+wel	2		muc+wel	3
					muc+por	1
					muc+sig	2
subtotal			4			11
sig	2	sig+mod+muc	1			
subtotal			1			
total	130		60	116		49

wel：well differentiated adenocarcinoma　mod：moderately differentiated adenocarcinoma
por：poorly differentiated adenocarcinoma　muc：mucinous carcinoma　sig：signet-ring cell carcinoma

腸癌の場合には，壁深達が se(a_2)以深になると有意に多様性のみられる症例が増加した（$p<0.009$）(**Table 2**).

（2）局所浸潤増殖様式と組織学的多様性

局所浸潤増殖様式を INF-α，INF-β，INF-γに大別し，それら因子と組織学的多様性の出現率とを検討すると，結腸癌，直腸癌ともに INF-γを示す症例に組織学的多様性を認める例が多く，特に結腸癌では有意に INF-γ例が多かった（$p<0.002$）(**Table 2**).

（3）組織学的多様性と脈管侵襲

リンパ管侵襲の程度と組織学的多様性の関係をみると多様性の存在する例ではリンパ管侵襲が高度(ly_{2-3}）となる傾向がみられ，直腸癌では有意差がみられた($p<0.02$)．また，静脈侵襲との関係をみても，組織学的多様性を認める例では静脈侵襲の出現頻度が高くなり，直腸癌の場合には有意差が認められた（$p<0.005$）(**Table 2**).

（4）組織学的多様性とリンパ節転移

結腸癌，直腸癌とも，多様性陽性例ではリンパ節転移陽性がおのおの60例中32例（53.3%），49例中30例（61.2%）とリンパ節転移陽性例の頻度が増加し，直腸癌では統計学的に有意差を認めた($p<0.02$)(**Table 2**).

（5）臨床病期と組織学的多様性

Stage が進行するにつれて，組織学的多様性の出現頻度が増加する傾向を認め，直腸癌では stage IIIa 以上になると組織学的多様性陽性率が有意に増加した

Table 2　Relationship between histological heterogeneity and clinicopathological factors

	colon cancer			rectal cancer		
	number of cases(%)		p-value	number of cases(%)		p-value
	heterogeneity(−)	heterogeneity(+)		heterogeneity(−)	heterogeneity(+)	
depth of tumor invasion						
mp	10 (71.4)	4 (28.6)	p < 0.009	20 (66.7)	10 (33.3)	N.S. (p=0.12)
ss(a_1)	45 (60.0)	30 (40.0)		30 (60.0)	20 (40.0)	
se(a_2)	13 (35.1)	24 (64.9)		15 (45.5)	18 (54.5)	
si(ai)	2 (50.0)	2 (50.0)		2 (66.7)	1 (33.3)	
mode of infiltrative growth						
INF-α	2 (50.0)	2 (50.0)	p < 0.002	2 (100)	0 (0.0)	N.S. (p=0.09)
INF-β	59 (62.1)	36 (37.9)		51 (62.2)	31 (37.8)	
INF-γ	9 (29.0)	22 (71.0)		14 (43.8)	18 (56.2)	
lymphatic invasion						
ly_0	27 (67.5)	13 (32.5)	N.S. (p=0.06)	28 (65.1)	15 (34.9)	p < 0.02
ly_1	13 (54.2)	11 (45.8)		18 (72.0)	7 (18.0)	
ly_2	13 (54.2)	11 (45.8)		11 (57.9)	8 (42.1)	
ly_3	17 (40.5)	25 (59.5)		10 (34.5)	19 (65.5)	
venous invasion						
v_0	50 (57.5)	37 (42.5)	N.S. (p=0.27)	44 (66.7)	22 (33.3)	p < 0.005
v_1	6 (50.0)	6 (50.0)		10 (66.7)	5 (33.3)	
v_2	6 (46.2)	7 (53.8)		8 (47.1)	9 (52.9)	
v_3	8 (44.4)	10 (55.6)		5 (27.8)	13 (72.2)	
lymph node metastases						
n_0	39 (58.2)	28 (41.8)	N.S. (p=0.38)	42 (68.9)	19 (31.1)	p < 0.02
n_1	20 (55.6)	16 (44.4)		15 (45.5)	18 (54.5)	
n_2	6 (37.5)	10 (62.5)		9 (52.9)	8 (47.1)	
n_3	5 (45.5)	6 (54.5)		1 (33.3)	2 (66.7)	
n_4	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2 (100.0)	
clinical stage						
stage Ⅰ	7 (70.0)	3 (30.0)	N.S. (p=0.19)	14 (63.6)	8 (36.4)	p < 0.02
stage Ⅱ	31 (57.4)	23 (42.6)		25 (73.5)	9 (26.5)	
stage Ⅲa	21 (53.8)	18 (46.2)		18 (47.4)	20 (52.6)	
stage Ⅲb	11 (40.7)	16 (59.3)		10 (50.0)	10 (50.0)	
stage Ⅳ	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2 (100.0)	

(p<0.02)(**Table 2**).

2．uPA の発現に関する検討

1）uPA の発現率

今回検討した246例のうち，弘前大学第２外科において手術が行われた90例（結腸癌48例，直腸癌42例）について，uPA の免役組織学的検索を行った．uPA の陽性率は結腸癌では48例中26例（54.2%），直腸癌では42例中35例（83.3%）と直腸癌で高い傾向にあった（**Table 3**，**Fig. 2**）．また，uPA は腫瘍先進部により強く発現しており，結腸癌では uPA 陽性26例中20例（76.9%），直腸癌では uPA 陽性35例中25例（71.4%）が腫瘍先進部優位の発現型を示した．

2）組織学的多様性と uPA

組織学的多様性と uPA の関係をみると，結腸癌では，組織学的多様性陽性25例中15例（60.0%），直腸癌では，18例中13例（72.2%）が uPA 陽性であったが，両者の間には特に相関関係を認めなかった(**Table 3**).

3．組織学的多様性の臨床的意義に関する検討

1）組織学的多様性と無再発５年生存率

組織学的多様性陽性例と陰性例の無再発５年生存率を比較すると，結腸癌では，組織学的多様性陰性例の無再発５年生存率は81.3%であったが，陽性例では67.7

Table 3　Relationship between histological heterogeneity and expression of uPA

	colon cancer				rectal cancer			
	number of cases(%)				number of cases(%)			
	uPA(−)	uPA(+)	total	p-value	uPA(−)	uPA(+)	total	p-value
heterogeneity(−)	12(52.2)	11(47.8)	23	p=0.56	2(8.3)	22(91.7)	24	p=0.12
htterogeneity(+)	10(40.0)	15(60.0)	25	N.S.	5(27.8)	13(72.2)	18	N.S.
total	22	26	48		7	35	42	

Fig. 3　a. The comparison of the cumulative survival rates between histological heterogeneity-positive and negative cases of colon cancer
b. The comparison of the cumulative survival rates between histological heterogeneity-positive and negative cases of colonic well differentiated adenocarcinoma

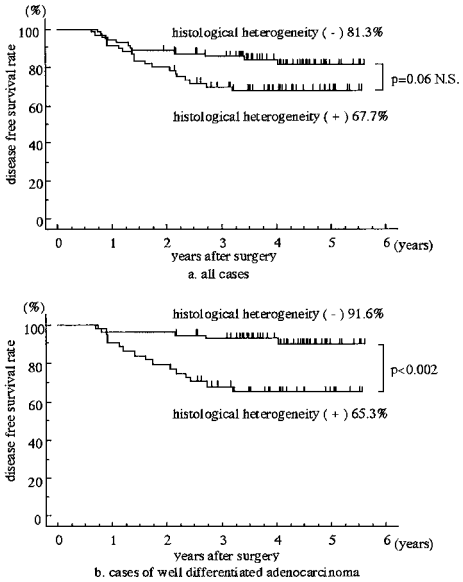
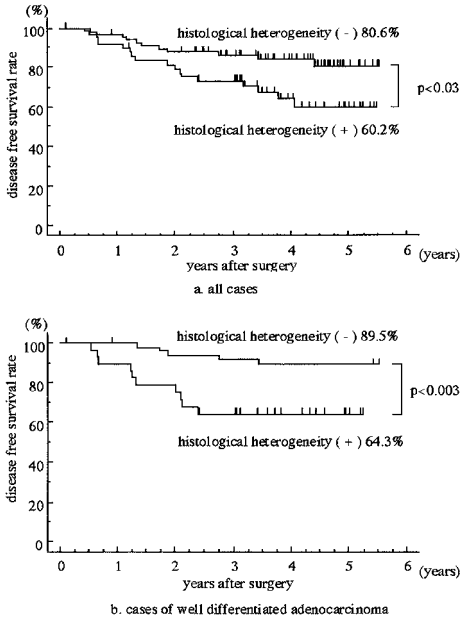


Fig. 4　a. The comparison of the cumulative survival rates between histological heterogeneity-positive and negative cases of rectal cancer
b. The comparison of the cumulative survival rates between histological heterogeneity-positive and negative cases of rectal well differentiated adenocarcinoma



%と不良である傾向を認めた(p=0.06)(**Fig. 3a**)．これら症例の中で最も症例数の多い高分化腺癌について無再発5年生存率を比較検討すると，結腸癌の場合，多様性陰性例の無再発5年生存率は91.6%と良好であったが，多様性陽性例の無再発5年生存率は65.3%と有意に予後不良であった(p<0.002)(**Fig. 3b**)．直腸癌でも，多様性陰性例の80.6%に対し，多様性陽性例は60.2%と有意に不良であり(p<0.03)(**Fig. 4a**)，高分化腺癌に限った場合でも，おのおの89.5%，64.3%と，組織学的多様性を認める例の手術成績は有意に不良であった(p<0.003)(**Fig. 4b**)．

2）組織学的多様性と再発形式

再発形式を血行性転移，局所再発，遠隔リンパ節転移，腹膜播種とに大別し，組織学的多様性の有無との関係を検討したところ，結腸癌では，多様性陽性例は局所再発が有意に多く（p<0.004)，以下，血行性転移(p=0.24)，腹膜播種(p=0.47)が多かった．全再発率は，多様性陰性70例中12例（17.1%）に対し，多様性陽性は60例中19例（31.7%）であった（p=0.06）．直腸癌では

Table 4　Relationship between histological heterogeneity and recurrent form

	colon cancer			rectal cancer		
	number of cases(%)		p-value	number of cases(%)		p-value
	heterogeneity (－) (n=70)	heterogeneity (＋) (n=60)		heterogeneity (－) (n=67)	heterogeneity (＋) (n=49)	
hematogenous metastasis	9 (12.9)	13 (21.7)	p=0.24 N.S.	9 (13.4)	11 (22.4)	p= 0.22 N.S.
distant lymphogenous metastasis	2 (2.9)	2 (3.3)	p＞0.99 N.S.	3 (4.5)	2 (4.1)	p= 0.99 N.S.
local recurrence	0	7 (11.7)	p＜0.004	5 (7.5)	5 (10.2)	p= 0.74 N.S.
peritoneal metastasis	3 (4.3)	5 (8.3)	p= 0.47 N.S.	1 (1.5)	1 (2.0)	p= 0.99 N.S.
total	12 (17.1)	19 (31.7)	p= 0.06 N.S.	11 (16.4)	17 (34.7)	p＜0.03

再発形式との関連は認められなかったが，全再発率は組織学的多様性陰性67例中11例（16.4%），多様性陽性49例中17例（34.7%）と組織学的多様性陽性例で有意に再発率が高かった（p<0.03）(**Table 4**).

考　　察

大腸癌の組織診断は，本邦では主に大腸癌取扱い規約[2]に基づいて量的に優位な組織像をもって表現される．その結果，高分化腺癌と診断される例が最も多いが，標本を詳細に観察すると，部分的に中分化腺癌，低分化腺癌，粘液癌などが混在している例が少なくない．大腸癌の初期像と考えられるｍ癌あるいはsm癌の組織像の大部分は高分化腺癌であるが，これらが浸潤発育していく過程において優勢なクローンが量的に優位を占め，種々の組織型を表現していくものと考えられる．近年の，フローサイトメトリーによるDNA ploidy patternの検討でも，組織像との関係は明らかではないが，大腸癌腫瘍内のheterogeneityの存在が確認されている[11)～14)]．また，Dexterら[15]は，培養ヒト大腸癌細胞による研究で，単一の細胞株が多様な組織形態を示すことを報告している．しかし，ここで問題となるのは大腸癌の浸潤発育の過程で比較的単一な形態を保持したままのものと，種々と組織型を混在しながら発育する組織学的多様性例が臨床的にどのような違いを示すのか，ということである．

今回の検討によると，大腸癌のうち結腸癌では130例中60例（46.2%）に，直腸癌では116例中49例（42.2%）に組織学的多様性が認められた．組織学的多様性の頻度については，堀田ら[16]のリンパ節転移陽性大腸癌141例中92例(65.2%)，白水ら[17]の大腸高分化腺癌640例中203例（31.7%），小棚木ら[18]の大腸癌330例中149例(45.2%)と報告者により差がある．その理由として，1）対象症例の背景因子が違うこと，2）組織型診断の基準が施設により多少の違いがあること，3)組織学的多様性の診断基準が報告者により異なること，などが考えられたが，いずれの報告も組織学的多様性陽性例は生物学的悪性度が高いということでは一致している．また，組織学的多様性の有無と手術成績との関係をみると，その再発形式に違いは認められなかったが，結腸癌，直腸癌ともに組織学的多様性を示す症例の手術成績は不良であった．大腸癌の高分化腺癌のみを対象に検討した白水ら[17]によれば，組織学的多様性を示す高分化腺癌の累積９年生存率は78.2%であるのに対し，多様性を示さない症例の生存率は89.8%と有意に良好であり，同じ高分化腺癌と診断された場合でも両者を区別して扱う必要性があると述べている．著者らの高分化腺癌を対象とした検討結果でも，結腸癌では多様性陰性例の無再発５年生存率91.6%に対し，多様性陽性例は65.3%，直腸癌でも同様に，多様性陰性例の89.5%に対して多様性陽性例では64.3%と有意に予後不良であった（p<0.002，p<0.003）.

このように，組織学的多様性の認められる症例では手術成績も不良となることから，量的に劣勢であっても，より分化度の低い組織像を重視した診断法も考慮されなければならない．しかし，そのためには症例数の蓄積と，貞広ら[19]が指摘するようにより正確な各組織成分の面積比率に基づいた検討なども行い，どのような組織像がどの程度混在してみられた場合に，より正確に手術成績を反映するかを検討することが必要であろう．

文　　献

1）Dukes CE：The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol **35**：323―331, 1932
2）大腸癌研究会編：臨床・病理　大腸癌取扱い規約．改訂第５版．金原出版，東京，1994
3）森田隆幸, 山中祐治, 中村文彦ほか：直腸癌括約筋

温存手術　低位前方切除術を中心に．日本大腸肛門病会誌　**45**：1113—1122, 1992
4）藤田　伸：大腸癌転移関連因子．医のあゆみ **173**：569—573, 1995
5）高沢　博：接着分子インテグリン—癌転移の臨床とインテグリンの発現異常　ヒト大腸癌におけるインテグリン（VLA-3/VLA-5）の発現と悪性度．日臨　**53**：1672—1677, 1995
6）胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂第12版．金原出版，東京，1993
7）Shi S-R, Key ME, Kalra KL：Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues：an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. J Histochem Cytochem **39**：741—748, 1991
8）Shi Z-R, Itzkowitz SH, Kim YS：A comparison of three immunoperoxidase techniques for antigen detection in colorectal carcinoma tissues. J Histochem Cytochem **36**：317—322, 1988
9）Kaplan EL, Meier P：Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc **53**：457—481, 1958
10）Peto R, Pike MC, Armitage P et al：Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. Br J Cancer **35**：1—39, 1977
11）富田秀司, 武藤良弘, 高江州裕ほか：大腸癌における腫瘍内多様性の検討—DNA Ploidy と免疫組織を用いて—．日本大腸肛門病会誌　**44**：22—29, 1991
12）辻田和紀, 船橋公彦, 渡邊正志ほか：大腸癌における腫瘍内 DNA Heterogeneity に関する検討．日本大腸肛門病会誌　**45**：266—272, 1992
13）伊佐　勉, 玉城　哲, 野原正史ほか：大腸癌腫瘍内 DNA Heterogeneity と臨床病理学的所見，予後との関連について．日本大腸肛門病会誌　**45**：812—817, 1992
14）伊佐　勉, 野村　謙, 富田秀司ほか：フローサイトメトリーによる DNA heterogeneity 検出のための新しいヒストグラム分類の試み．日消外会誌 **26**：2326—2332, 1993
15）Dexter DL, Spremulli EN, Fligiel Z et al：Heterogeneity of cancer cells from a single human colon carcinoma. Am J Med **71**：949—956, 1981
16）堀田芳樹, 橋本芳正, 奥本　聡ほか：リンパ節転移陽性大腸癌における組織多様性の臨床病理学的検討．日消外会誌　**22**：100—108, 1989
17）白水和雄, 磯本浩晴, 諸富立寿ほか：大腸癌における組織形態学的多様性の意義．日本大腸肛門病会誌　**45**：855—862, 1992
18）小棚木均, 吉岡年明, 相沢　修：大腸癌原発巣における組織型の混在とリンパ節転移の関連．日消外会誌　**29**：53—57, 1996
19）貞広荘太郎, 大村敏郎, 礒部　陽ほか：大腸粘液癌の組織分類に関する検討—粘液結節成分の面積比率の検討—．日本大腸肛門病会誌　**43**：1329—1332, 1990

A Study on Clinical Significance of the Histological Heterogeneity in Colorectal Cancer

Kimiaki Hirama, Takayuki Morita and Mitsuru Konn*
The Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine
*The Director of the National Health Insurance Kuzukawa Clinic

We studied the clinical significance of histological heterogeneity（the histological combination in a single tumor）in colorectal cancer, and examined immunohistologically the expression of urokinase-type plasminogen acticator（uPA）. The patients were less than 75 years, and had undergone curative surgery for advanved colorectal cancer. Their cases were investigated for the relation between histological heterogeneity and clinicopathological factors, and the influence on disease free 5-year survival rate and recurrent form. Furthermore, uPA expression was examined immunohistologically. The positive cases of histological heterogeneity showed poor prognoses in disease free 5-year survival rate. Histological heterogeneity related to local recurrence in colon cancer. UPA showed no significance in relation to histological heterogeneity. We speculated that the histological heterogeneity reflected biological malignancy of tumors and proved to be an important prognosis detecting factor.

Key words：colorectal cancer, histological heterogeneity, urokinase-type plasminogen acticator（uPA）, prognosis detecting factor

〔Jpn J Gastroenterol Surg 33：448—454, 2000〕

Reprint requests：Kimiaki Hirama　The Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine
5 Zaifu-cho, Hirosaki-shi, 036-8562 JAPAN