

原 著

大腸 sm 癌におけるリンパ節転移予測因子としての 表層 desmoplastic reaction の意義

順天堂大学医学部下部消化管外科

渡部 智雄 笠巻 伸二 河井 健 佐々木森雄
松田 光弘 富木 裕一 坂本 一博 鎌野 俊紀

はじめに：大腸 sm 癌のリンパ節転移予測因子として癌の間質線維化反応 desmoplastic reaction (以下, DR) の有用性について検討した。対象：外科的切除を施行した大腸 sm 癌 59 例。n(+)は 9 例 (15.3%)，組織型は高分化 40 例，中分化 19 例とすべて分化型腺癌であった。方法：大腸 sm 癌の臨床病理学的因子と DR 発現の比較検討と，生検組織標本の DR 発現について検討を行った。免疫組織化学染色で α -SMA (+)，desmin (-) を DR 陽性と判定した。結果：DR 発現は大腸 sm 癌 59 例中 50 例 (84.7%) に認められ，24 例 (41.4%) で表層の DR 発現を認めた。sm1 では 14 例中 8 例 (57.1%) に対し，sm2, 3 で 45 例中 42 例 (93.3%) と sm 2, 3 で有意に高率に DR 発現を認めた。また，n (-) 50 例中 16 例 (32%) に対し，n (+) では 9 例中 8 例 (88.9%) と n (+) で有意に高率に表層の DR 発現を認めた。多変量解析による他因子との比較では独立性は認められなかった。表層の DR 発現は術前の生検組織 45 標本中 22 標本 (48.8%) で確認できた。n (+) で術前に生検を施行した 7 例中 6 例 (85.7%) で生検組織標本の DR 発現を認めた。考察：表層の DR 発現は大腸 sm 癌のリンパ節転移予測因子として有用であり，生検組織標本でのリンパ節転移予測の可能性が示唆された。

緒 言

大腸癌検診の普及，大腸内視鏡検査の診断技術の向上により，早期大腸癌症例の増加を認めている。それに伴い，早期大腸癌に対する治療法として内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection; 以下, EMR) も一般的に普及している。しかし，早期大腸癌のうち，sm 癌においては約 10% にリンパ節転移が認められ^{1)~3)}，リンパ節郭清を含む腸切除が必要な症例もある。そこで，大腸 sm 癌の手術適応の検討，すなわち術前のリンパ節転移の予測診断が重要であるが，いまだ一定の見解がなく，大腸 sm 癌の手術，内視鏡的治療などの適応については，さまざまな議論がなされているのが現状である^{1)~4)}。

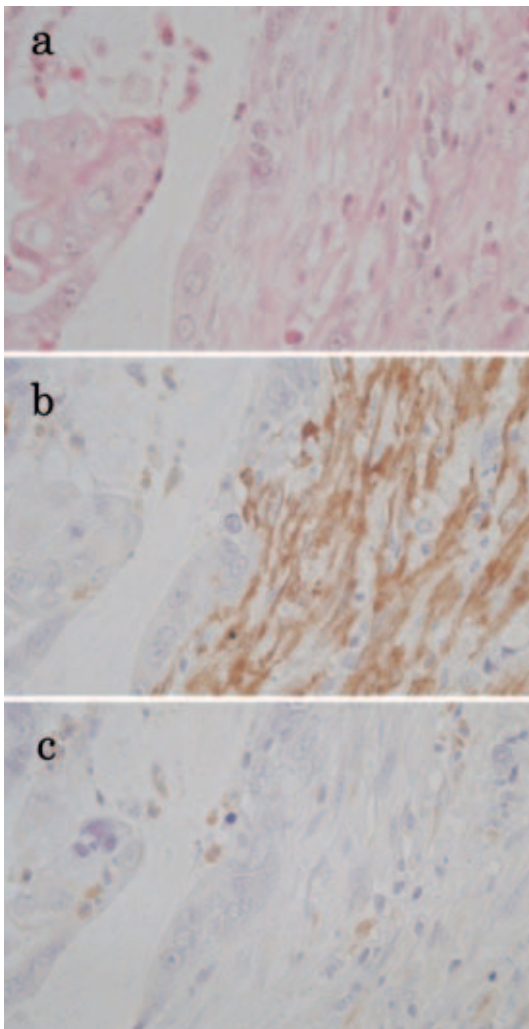
今回，我々は種々の臓器で癌の悪性度や浸潤度

との関連が注目され^{4)~6)}，大腸癌でもその重要性が報告されている desmoplastic reaction (以下, DR) に着目した^{7)~11)}。

DR とは癌細胞の浸潤に伴う間質の線維化反応を意味するが，大腸では癌細胞が粘膜筋板を越え粘膜下層に浸潤すると，癌先進部付近の粘膜下層に DR の発現を認めるようになる⁷⁾⁹⁾。さらに，癌の浸潤に伴って DR 発現は増大し，腫瘍表層にまで及ぶようになる。そのため表層の DR 発現を認めた場合，癌は粘膜下層に深部浸潤していると考えられる⁹⁾。そこで，大腸 sm 癌と診断された手術切除標本で，DR の発現，特に表層の DR 発現の有無を免疫組織化学染色を用いて判定し，リンパ節転移との関連を検討した。また，腫瘍表層へ発現した DR を生検組織標本で確認することが可能であるかを検索し，生検組織標本でのリンパ節転移予測の可能性について検討した。

<2005 年 5 月 25 日受理> 別刷請求先：渡部 智雄
〒113-8421 文京区本郷2-1-1 順天堂大学医学部
下部消化管外科

Fig. 1 Marked desmoplastic reaction distinguished immunohistochemically as α -SMA (+) and desmin (-) (a : HE, b : α -SMA, c : desmin \times 400).



対 象

1997年1月から2003年3月までに当教室で初回治療として外科的切除を施行し、病理学的検索が行われた単発大腸 sm 癌 59 例を対象とした。そのうち術前に当科で生検を施行したのは 55 例であった。リンパ節転移は 9 例 (15.3%) に認められた。

対象の内訳は、男性 36 例、女性 23 例、年齢は 46~83 歳 (平均 64.6 歳)、癌占居部位は盲腸 1 例、

上行結腸 8 例、横行結腸 7 例、下行結腸 5 例、S 状結腸 17 例、直腸 21 例であった。

方 法

1. 検討項目

1) 腫瘍組織間質内 DR の検討

外科切除された標本を 10% ホルマリンで固定、パラフィン包埋後 4 μ m の厚さで薄切し、hematoxylin-eosin (HE) 染色および α -smooth muscle actin (α -SMA) 抗体 (マウスモノクローナル抗体, DAKO 社, Denmark), desmin 抗体 (マウスモノクローナル抗体, DAKO 社) を使用して avidin-biotin complex (ABC) 法による免疫組織化学染色を施行した。筋線維芽細胞の増殖である DR を α -SMA 染色陽性, desmin 染色陰性をもって DR (+) と判定し¹⁰⁾¹²⁾、腫瘍組織間質内にわずかでも発現を認めるものを DR (+) とした (Fig. 1)。臨床病理学的検討は腫瘍最大断面を用いて行った。腫瘍組織間質内および、腫瘍表層の DR 発現の有無と (Fig. 2A, B)、腫瘍径、発育形態、組織型、壁深達度、静脈侵襲、リンパ管侵襲、リンパ節転移などの臨床病理学的因子との関連について検討を行った。壁深達度は、工藤ら²⁾の相対分類を用い、粘膜下層を 3 等分して sm1, sm2, sm3 に分類した。また、発育形態については、下田ら¹³⁾¹⁴⁾の分類に従い、polypoid growth (以下, PG) と、non polypoid growth (以下, NPG) に分類した。その他の病理学的所見は大腸癌取扱い規約第 6 版¹⁵⁾に準じて記載した。

2) 生検組織標本における DR 発現の検討

切除標本で腫瘍表層の DR 発現を認めた 24 症例のうち、術前に当科で生検を施行した 21 症例の生検組織 45 標本に免疫組織化学染色を行い、DR 発現の検討を行った (Fig. 3)

2. 統計学的解析

統計解析は Dr. SPSS II for Windows, version 11.01J を用いて行った。各因子の単変量解析は χ^2 検定 (または Fisher の直接法), Mann-Whitney 検定を用い、多変量解析はロジスティック回帰分析を用いて行った。また、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。

Fig. 2A Desmoplastic reaction on tumor surface(-)
(a : HE, b : α -SMA, c : desmin $\times 2$).

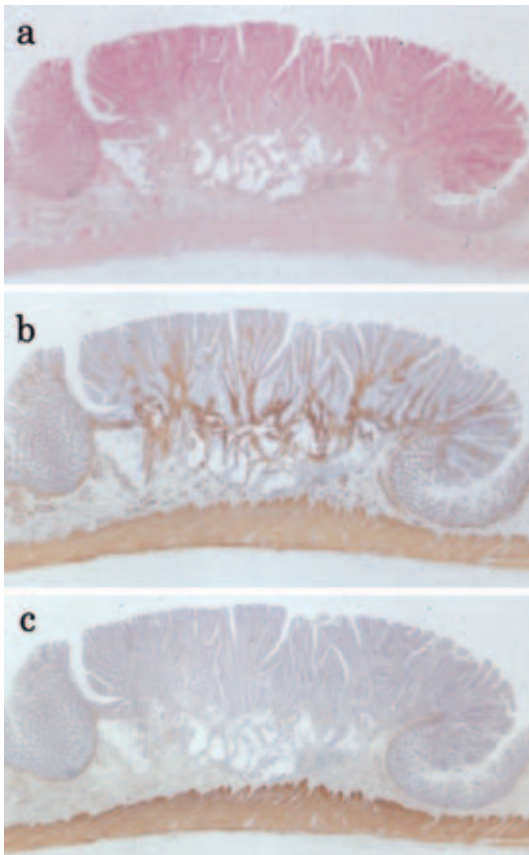
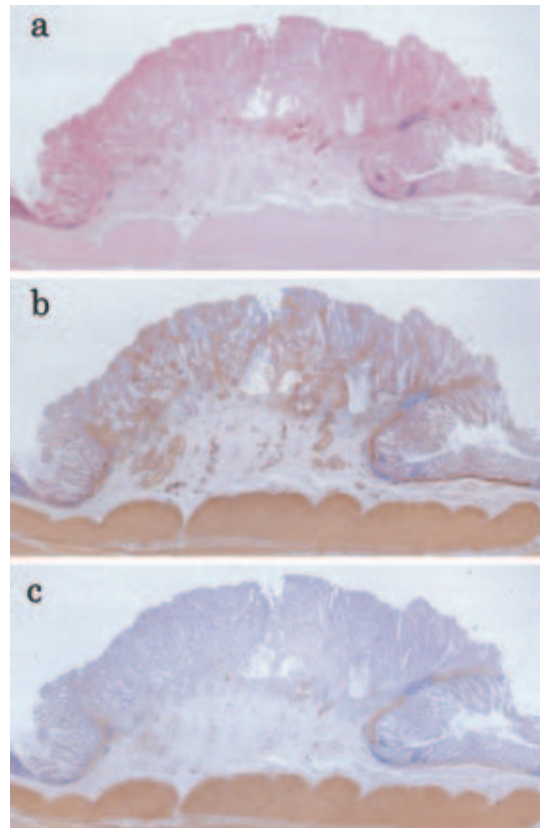


Fig. 2B Desmoplastic reaction on tumor surface(+)
(a : HE, b : α -SMA, c : desmin $\times 2$).



結 果

1. 腫瘍組織間質内 DR 発現

大腸 sm 癌における DR の発現は 59 例中 50 例 (84.7%) であった。そのうち癌先進部より DR 発現が増大し、腫瘍表層の DR 発現を認めるものは 24 例 (41.4%) であった (Table 1)。

2. DR 発現と臨床病理学的因子の検討

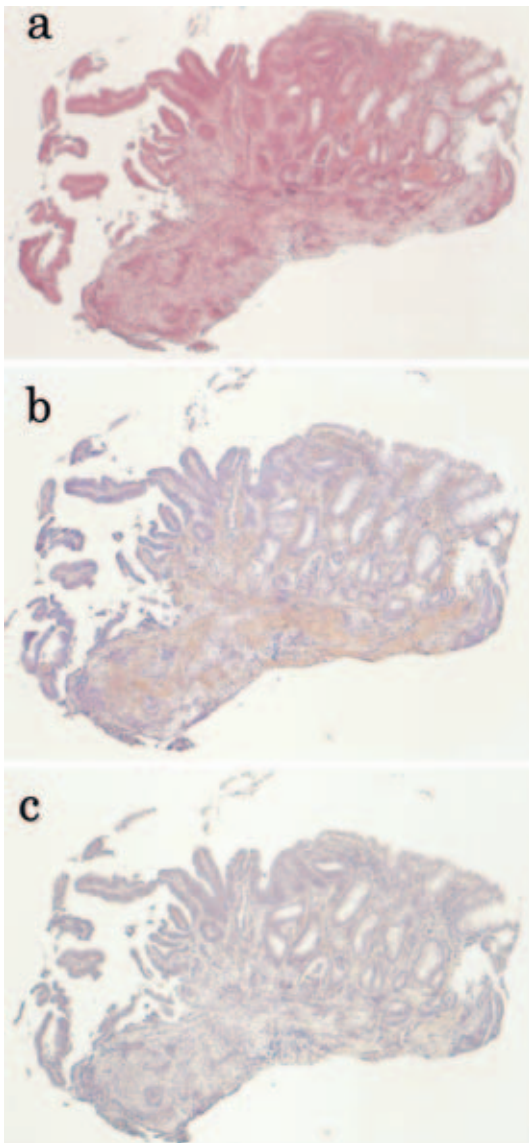
DR 発現と臨床病理学的因子の検討では、壁深達度で、sm1 の 14 例中 8 例 (57.1%) に DR 発現を認めたのに対し、sm2, 3 では 45 例中 42 例 (93.3%) で、sm2, 3 で有意に DR 発現増加が認められた ($p=0.004$)。静脈侵襲においても $v(-)$ の 24 例中 16 例 (66.7%) に DR 発現が認められたのに対し、 $v(+)$ では 35 例中 34 例 (97.1%) で、

$v(+)$ に有意に DR 発現の増加を認めた ($p=0.002$)。しかし、腫瘍径、発育形態、組織型、リンパ管侵襲、リンパ節転移では、DR 発現する頻度に有意差を認めなかった (Table 2)。

3. 表層の DR 発現と臨床病理学的因子の検討

表層の DR 発現と発育形態の検討では、PG で 30 例中 7 例 (23.3%) に表層の DR 発現を認めたのに対し、NPG では 29 例中 17 例 (58.6%) で、NPG で有意に高率に表層の DR 発現を認めた ($p=0.008$)。壁深達度でも sm1 は 14 例中 2 例 (14.3%) であったのに対して、sm2, 3 では 45 例中 22 例 (48.9%) と有意に表層の DR 発現が増加した ($p=0.029$)。また、静脈侵襲についても $v(+)$ 例は $v(-)$ 例に対し有意に表層の DR 発現増加を認めた ($p=0.015$)。腫瘍組織間質内の DR 発現の有無で

Fig. 3 Desmoplastic reaction in biopsy specimens distinguished immunohistochemically as α -SMA (+) and desmin (-) (a: HE, b: α -SMA, c: desmin $\times 40$).



は有意差がみられなかったリンパ節転移でも, n(-)で50例中16例(32%)に表層のDR発現がみられたのに対し, n(+)では9例中8例(88.9%)に表層のDR発現がみられ, n(+)で有意に多く表層のDR発現を認めた($p=0.002$). 腫瘍径, 組織型, リンパ管侵襲では有意差は認められなかつ

Table 1 Desmoplastic reaction of submucosal invasive colorectal carcinoma

Desmoplastic reaction (+)	50/59 (84.7%)
Desmoplastic reaction on tumor surface(+)	24/59 (41.4%)

た (Table 3).

4. 表層のDR発現と臨床病理学的因子の多変量解析による検討

表層のDR発現について単変量解析で有意差を認めた発育形態, 壁深達度, 静脈侵襲, リンパ節転移の4因子を共変量として多変量解析を行った. その結果, 表層のDR発現する因子として, 発育形態($p=0.063$)とリンパ節転移($p=0.065$)でその傾向を認めた. しかし, 有意な因子としては選択されなかった (Table 4).

5. リンパ節転移と臨床病理学的因子の検討

リンパ節転移に有意差がみられたのは組織型と表層のDR発現のみであった. 組織型では, 高分化腺癌40例中3例(7.5%)に対し, 中分化腺癌では19例中6例(31.6%)と中分化腺癌で有意に多くリンパ節転移を認めた($p=0.025$). また, 表層のDR発現でも表層のDR陰性35例中1例(2.9%)にリンパ節転移が認められたのに対し, 表層のDR陽性では24例中8例(33.3%)と有意に多くリンパ節転移が認められた ($p=0.002$).

相対分類による壁深達度とリンパ節転移についての検討では, リンパ節転移陽性例はいずれも深達度sm2, 3の症例で, sm1の症例にはリンパ節転移はなかったが, 有意差は認められなかった($p=0.098$). また, 発育形態($p=0.08$), 静脈侵襲($p=0.069$)でもリンパ節転移に有意差は認められなかった (Table 5).

6. リンパ節転移と臨床病理学的因子の多変量解析による検討

単変量解析でリンパ節転移に有意差を認めた組織型と表層のDR発現の2因子に加え, リンパ節転移との関連に傾向($p<0.1$)を認めた発育形態, 壁深達度, 静脈侵襲を加えた5因子を用い多変量解析を行った. しかし, いずれの因子もリンパ節転移の独立した危険因子としては選択されなかつ

Table 2 Relationship between desmoplastic reaction and clinicopathological factors

Clinicopathological factors			Desmoplastic reaction		<i>p</i> value
			Negative (n = 9)	Positive (n = 50)	
Tumor size (mm)			18.7 ± 8.2	21.7 ± 9.7	<i>p</i> = 0.363
Growth pattern	PG	30 cases	4 (12.3%)	26 (87.7)	<i>p</i> = 0.731
	NPG	29	5 (17.2)	24 (82.8)	
Depth of invasion	sm 1	14	6 (42.9)	8 (57.1)	<i>p</i> = 0.004
	sm 2, 3	45	3 (6.7)	42 (93.3)	
Histological type	well	40	8 (20.0)	32 (80.0)	<i>p</i> = 0.247
	mod	19	1 (5.3)	18 (94.7)	
Venous invasion	v (-)	24	8 (33.3)	16 (66.7)	<i>p</i> = 0.002
	v (+)	35	1 (2.9)	34 (97.1)	
Lymphatic invasion	ly (-)	13	4 (30.8)	9 (69.2)	<i>p</i> = 0.097
	ly (+)	46	5 (10.9)	41 (89.1)	
Lymph node metastasis	n (-)	50	9 (18.0)	41 (82.0)	<i>p</i> = 0.329
	n (+)	9	0 (0)	9 (100)	

Table 3 Relationship between desmoplastic reaction on tumor surface and clinicopathological factors

Clinicopathological factors			Desmoplastic reaction on tumor surface		<i>p</i> value
			Negative (n = 35)	Positive (n = 24)	
Tumor size (mm)			22.7 ± 10.4	19.2 ± 7.7	<i>p</i> = 0.136
Growth pattern	PG	30 cases	3 (76.7%)	7 (23.3)	<i>p</i> = 0.008
	NPG	29	12 (41.4)	17 (58.6)	
Depth of invasion	sm 1	14	12 (85.7)	2 (14.3)	<i>p</i> = 0.029
	sm 2, 3	45	23 (51.1)	22 (48.9)	
Histological type	well	40	27 (67.5)	13 (32.5)	<i>p</i> = 0.090
	mod	19	8 (42.1)	11 (57.9)	
Venous invasion	v (-)	24	19 (79.2)	5 (20.8)	<i>p</i> = 0.015
	v (+)	35	16 (45.3)	19 (54.3)	
Lymphatic invasion	ly (-)	13	11 (84.6)	2 (15.4)	<i>p</i> = 0.054
	ly (+)	46	24 (52.2)	22 (47.8)	
Lymph node metastasis	n (-)	50	34 (68.0)	16 (32.0)	<i>p</i> = 0.002
	n (+)	9	1 (11.1)	8 (88.9)	

Table 4 Multivariate analysis of clinicopathological factors for desmoplastic reaction on tumor surface

Factors	Variables	<i>p</i> value	Odds ratio
Growth pattern	PG vs. NPG	<i>p</i> = 0.063	3.366
Depth of invasion	sm 1 vs. sm 2, 3	<i>p</i> = 0.358	2.263
Venous invasion	v (-) vs. v (+)	<i>p</i> = 0.124	2.916
Lymph node metastasis	n (-) vs. n (+)	<i>p</i> = 0.065	8.268

Table 5 Relationship between lymph node metastasis and clinicopathological factors

Clinicopathological factors			Lymph node metastasis		p value
			Negative (n = 50)	Positive (n = 9)	
Tumor size (mm)			21.1 ± 9.8	22.0 ± 8.1	p = 0.848
Growth pattern	PG	30 cases	28 (93.3%)	2 (6.7)	p = 0.080
	NPG	29	22 (75.9)	7 (24.1)	
Depth of invasion	sm 1	14	14 (100)	0 (0)	p = 0.098
	sm 2, 3	45	36 (80.0)	9 (20.0)	
Histological type	well	40	37 (92.5)	3 (7.5)	p = 0.025
	mod	19	13 (68.4)	6 (31.6)	
Venous invasion	v (-)	24	23 (95.8)	1 (4.2)	p = 0.069
	v (+)	35	27 (77.1)	8 (22.9)	
Lymphatic invasion	ly (-)	13	13 (100)	0 (0)	p = 0.185
	ly (+)	46	37 (80.4)	9 (19.6)	
Desmoplastic reaction on tumor surface	(-)	35	34 (97.1)	1 (2.9)	p = 0.002
	(+)	24	16 (66.7)	8 (33.3)	

Table 6 Multivariate analysis of risk factors for lymph node metastasis

Factors	Variables	p value	Odds ratio
Growth pattern	PG vs. NPG	p = 0.709	1.479
Depth of invasion	sm 1 vs. sm 2, 3	p = 0.859	1,519.215
Histological type	well vs. mod	p = 0.137	3.683
Venous invasion	v (-) vs. v (+)	p = 0.412	2.763
Desmoplastic reaction on tumor surface	(-) vs. (+)	p = 0.110	6.840

Table 7 Desmoplastic reaction in biopsy specimens of cases with surgical samples showing positive desmoplastic reaction on tumor surface

	Biopsy specimens (n = 45)	Cases (n = 21)	Lymph node metastasis (+) (n = 7)
Desmoplastic reaction (+)	22 biopsies (48.8%)	16 cases (76.2%)	6 cases (85.7%)

た (Table 6).

7. 生検組織標本における表層の DR 発現の検討

切除標本で表層の DR 発現を認めた 24 例中、術前に当科で生検を施行した 21 例 45 標本について、DR の観察をすることができるか検討を行った。その結果、45 生検組織標本中 22 標本(48.8%)

に DR 発現が認められた。その他の 23 標本については、癌や腺腫の腫瘍細胞のみで、標本内に DR 発現を認めなかったものが 18 標本、腫瘍組織が採取されていないものが 5 標本であった。複数個の生検のいずれかに DR 発現を認めた症例は、21 例中 16 例 (76.2%) であった。リンパ節転移について検討してみると、リンパ節転移陽性例では 7 例中 6 例 (85.7%) で、生検組織標本での DR 発現が認められた (Table 7)。

考 察

一般に、癌組織は癌細胞とそれを取り巻く間質組織から成り立っている。その間質組織は癌細胞の支持組織としてだけでなく、癌細胞により誘発された宿主の生体反応であり、増殖、浸潤、転移などにも深く関与している。この間質組織に癌細

胞が浸潤すると筋線維芽細胞の増殖による線維化反応であるDRが認められるようになる¹⁶⁾¹⁷⁾。腫瘍が浸潤することで発現する筋線維芽細胞はマトリックス分解酵素を産生し、腫瘍周囲組織の基底膜の分解を促すことから、腫瘍細胞の浸潤を促進するとされる⁷⁾。しかし、一方でDRは組織の収縮を引き起こし、腫瘍の血行、栄養障害を起こし、癌の浸潤に対する宿主のバリア、生態防御反応であるとの報告もある⁵⁾¹⁸⁾。このようにDRは腫瘍の増殖に関与していると考えられており、大腸癌でもDRと壁深達度、リンパ節転移、予後との関連性が報告されている^{7)~11)19)}。

癌のsm浸潤に伴いsmにDRの発現が認められる理由として、粘膜筋板を境に癌細胞を取り巻く微小環境が異なることによる癌細胞に対する生体反応の相違が考えられている。つまり、消化管の粘膜上皮は内胚葉由来するが、それより深い粘膜下層は深は中胚葉由来であり、内胚葉由来の粘膜上皮から発生した癌組織が中胚葉由来の粘膜下組織層に浸潤すると癌組織を異物として捉え、間質線維化反応を引き起こすとされている²⁰⁾。

今回、我々は大腸sm癌において、このDR発現と臨床病理学的因子を比較し、DRのリンパ節転移予測因子としての有用性について検討を行った。

対象をEMR後の追加腸切除例は除外し、初回治療として外科的切除を施行した大腸sm癌を用いたため、sm1は14例と少なく、sm2、sm3が45例と大半を占めた。大腸sm癌のリンパ節転移率は一般に約10%といわれているが^{1)~3)}、今回の検討ではsm2以深の比率が高いため、リンパ節転移陽性例も15.3%と若干高率であった。

DR発現の判定については、従来のHE染色のみの判定では癌に対するリンパ球などの炎症細胞浸潤、平滑筋細胞などの混在により不明瞭な場合もあるため、 α -SMA染色、desmin染色を追加し、筋線維芽細胞の増殖であるDRを α -SMA陽性、desmin陰性と定義し客観的、確実に判定を行った¹⁰⁾¹²⁾。大腸sm癌で免疫組織化学染色を用いたDRの判定による臨床病理学的検討を行った報告は、大腸sm癌、colorectal cancer, desmoplastic

reactionなどをキーワードとして1983年から2004年9月までに医学中央雑誌およびMEDLINEで検索しえたかぎりでは認めない。

大腸sm癌におけるDR発現率は84.7%で、特にsm2、3への深部浸潤を認める腫瘍では93.3%と高率にDR発現が認められた。これは、深達度が進むとDRの発現が活発になるという従来の報告⁸⁾⁹⁾¹¹⁾と同様の結果であった。このことはEMR後の粘膜筋板の同定が不可能で深達度診断が困難な症例において、腫瘍内にDR発現を認めた場合には、腫瘍のsm2、3への深部浸潤を考慮する必要があることを示唆する。

表層のDR発現を認める腫瘍の特徴は、sm深部浸潤、静脈侵襲、NPGとリンパ節転移陽性例であった。特にリンパ節転移陽性例では88.9%に表層のDR発現を高率に認めた。また、多変量解析でリンパ節転移とNPGが独立因子として傾向を認めたことは、表層のDR発現とリンパ節転移の関連性を示すとともに、NPGの形態的特徴および浸潤能とDR発現に何らかの関連が示唆された。

リンパ節転移予測因子の検討は、多変量解析では、いずれも独立した因子としては選択されなかったが、単変量解析で選択された因子は、NPGと表層のDR発現のみであった。従来のリンパ節転移の危険因子とされる壁深達度、脈管侵襲などに有意な関連が認められず、表層のDR発現に有意差が認められたのは、症例数や統計学的な問題も考えられるが、表層のDR発現がリンパ節転移予測の1因子になりうる可能性を示唆する。

また、リンパ節転移予測因子として表層のDR発現は66.7%が偽陽性であった。これは従来の因子である壁深達度、脈管侵襲などの偽陽性率と比較しても決して高い値ではない。しかし、診断の向上のためには、他の因子も考慮に入れて診断することが必要であると考えられる。

さらに、生検組織標本での腫瘍表層のDR発現診断についての検討では、切除標本でDR発現が表層まで認められる場合、生検組織標本でも約半数でDR発現が確認することができた。つまり、複数個の生検を行うことで、腫瘍表層のDR発現の診断がほぼ可能であり、生検組織標本でのDR発

現がリンパ節転移の予測因子として有用であることを示唆する。

EMR 後に腫瘍が遺残した場合、転移を引き起こす率が高い傾向にあるとの報告もあり¹⁾、大腸 sm 癌の診断、治療に際して、まず EMR を行い、その壁深達度、脈管侵襲などの病理学的診断を参考にして追加腸切除を検討することは、必ずしも最善の方法であるとはいえないと思われる。したがって、できるかぎり術前にリンパ節転移の有無を診断することが望ましいと考えられる。近年、拡大内視鏡観察による pit pattern 診断で、V_N型 pit と sm 深部浸潤の検討が行われているが、V_N型 pit は表層の DR 発現によるものであると考えられている²¹⁾²²⁾。本研究で示されたように、生検組織標本で DR 発現を確認することは、拡大内視鏡観察での V_N型 pit と同様の診断が一般大腸内視鏡検査による生検組織標本でも可能であり、有用な所見になると考えられた。

また、今回の検討では粘膜内癌についての DR 発現の検討は行っていないが、粘膜に炎症を伴う場合、わずかながら DR が偽陽性となる症例が認められる⁸⁾。今回の免疫組織化学染色を用いた検討においても、DR 発現偽陽性の混在も否定できない。今後、粘膜内癌、腺腫を含めた更なる症例の集積が必要であると考えられた。

以上より、表層の DR 発現は、深部浸潤した大腸癌であるのみならず、リンパ節転移の予測としても重要な所見であると考えられた。また、表層の DR 発現は生検組織標本でも診断が可能で、大腸 sm 癌の生検組織標本で DR の発現を認めた場合、手術適応を考慮する必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導いただきました本学病理学第一講座、須田耕一教授に深謝いたします。また、ご尽力くださいました医局諸兄に感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨の一部は、第 58 回日本大腸肛門病学会総会(2003 年 9 月名古屋)および第 59 回日本消化器外科学会定期学術総会(2004 年 7 月鹿児島)で発表した。

文 献

- 1) 武藤徹一郎, 西澤 護, 小平 進ほか: 大腸 sm 癌アンケート集計報告. 胃と腸 26: 911—918, 1991
- 2) 工藤進英, 曾我 淳, 下田 聰ほか: 大腸 sm 癌の sm 浸潤の分類と治療方針—sm 癌浸潤度分類について. 胃と腸 19: 1349—1357, 1984
- 3) 小平 進, 八尾恒良, 中村恭一ほか: sm 癌細分類からみた転移陽性大腸 sm 癌の実態—アンケート調査集計報告. 胃と腸 29: 1137—1142, 1994
- 4) Minamoto T, Ooi A, Okada Y et al: Desmoplastic reaction of gastric carcinoma: a light- and electron-microscopic immunohistochemical analysis using collagen type-specific antibodies. Hum Pathol 19: 815—821, 1988
- 5) Seemayer TA, Lagace R, Schurch W et al: Myofibroblasts in the stroma of invasive and metastatic carcinoma. A possible host response to neoplasia. Am J Surg Pathol 3: 525—533, 1979
- 6) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M et al: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer 75: 2844—2852, 1995
- 7) Martin M, Pujuguet P, Martin F: Role of stromal myofibroblasts infiltrating colon cancer in tumor invasion. Pathol Res Pract 192: 712—717, 1996
- 8) 池上雅弘, 江藤哲哉, 諏訪勝仁ほか: 大腸腫瘍の生検診断. 病理と臨 17: 1163—1172, 1999
- 9) 西上隆之, 福井 信, 山村 誠ほか: sm 癌診断における desmoplastic reaction の意義—(1) 生検で sm 癌の深達度細分類は可能か. 早期大腸癌 4: 171—175, 2000
- 10) Hewitt RE, Powe DG, Carter GI et al: Desmoplasia and its relevance to colorectal tumour invasion. Int J Cancer 53: 62—69, 1993
- 11) 三富弘之, 三上哲夫, 岡安 勲: sm 癌診断における desmoplastic reaction の意義—(2) 大腸粘膜下層浸潤癌診断における desmoplastic reaction の意義. 早期大腸癌 4: 177—185, 2000
- 12) Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD et al: Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. Am J Physiol Cell Physiol 277: C183—C201, 1999
- 13) Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J et al: Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. Cancer 64: 1138—1146, 1989
- 14) 下田忠和, 池上雅博, 栗栖義賢ほか: 表面型起源大腸癌の病理学的特徴. 胃と腸 30: 141—147, 1995
- 15) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 第 6 版. 金原出版, 東京, 1998, p32—35
- 16) 名倉 宏, 大谷明夫, 鈴木幸正: 消化管癌の生体反応と接着分子. 病理と臨 12: 778—785, 1994
- 17) 大谷明夫, 名倉 宏: ヒト癌と間質反応—人体病理からのアプローチ. Biother 7: 1635—1641, 1993
- 18) Martin MS, Caignard A, Hammann A et al: An immunohistological study of cells infiltrating progressive and regressive tumors induced by two

- variant subpopulations of a rat colon cancer cell line. *Int J Cancer* **40** : 87—93, 1987
- 19) Halvorsen TB, Seim E : Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* **42** : 162—166, 1989
- 20) 牛尾恭輔 : 大腸の悪性リンパ腫. *胃と腸* **30** : 857—859, 1995
- 21) 鶴田 修, 有馬信之, 豊永 純ほか : 早期大腸癌の深達度診断—内視鏡および実体顕微鏡所見を中心に. *胃と腸* **29** (増刊) : 85—97, 1994
- 22) 藤井隆広, 永田和弘, 斉藤 豊ほか : 大腸拡大内視鏡診断はどこまで病理診断に近づいたか—大腸上皮性腫瘍を対象として. *胃と腸* **34** : 1653—1664, 1999

Clinical Significance of Tumor Surface Desmoplastic Reaction as a Predictor of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer with Submucosal Invasion

Tomoo Watanabe, Shinji Kasamaki, Ken Kawai, Morio Sasaki,
Mitsuhiro Matsuda, Yuichi Tomiki, Kazuhiro Sakamoto and Toshiki Kamano
Department of Coloproctological Surgery, Juntendo University School of Medicine

Purpose : We studied the usefulness of tumor desmoplastic reaction (DR) as a predictor of lymph node metastasis in colorectal cancers with submucosal invasion. **Methods** : Subjects were 59 patients who underwent surgical resection of colorectal cancer with submucosal invasion, 9 cases (15.3%) of whom were positive for lymph node metastasis (n). Clinicopathological factors and DR expression, especially DR expression on the tumor surface and DR expression in preoperative biopsy specimens were also studied. DR was identified by immunohistochemistry, and a result of α -SMA (+) and desmin (–) was defined as DR-positive. **Results** : DR expression was observed in 50 of 59 cases (84.7%) of colorectal cancers with submucosal invasion, while DR expression on the tumor surface was found in 24 cases (41.4%). In the depth of cancer invasion, DR expression was observed in 8 of 14 (57.1%) sm1 cases compared to 42 of 43 (93.3%) sm2, 3 cases, with a significantly higher rate in sm2, 3 cases. DR expression on the tumor surface was seen in 16 of 50 (32%) n (–) cases compared to 8 of 9 (88.9%) n (+) cases, with a significantly higher rate in n (+) cases. Among 24 tumor surface DR-positive cases, preoperative biopsies were conducted in 21, yielding 45 samples. Some 22 of the 45 biopsy samples (48.8%) were also found to express DR. Among 9 n (+) cases, 7 underwent preoperative biopsies and 6 (85.71%) were DR-positive in biopsy samples. **Conclusion** : Our results indicated the usefulness of tumor surface DR expression as a predictor of lymph node metastasis in colorectal cancers with submucosal invasion, and suggests the possibility of predicting lymph node metastasis from DR expression in preoperative biopsy specimens.

Key words : colorectal cancer with submucosal invasion, desmoplastic reaction, lymph node metastasis, immunohistochemistry

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1675—1683, 2005]

Reprint requests : Tomoo Watanabe Department of Coloproctological Surgery, Juntendo University School of Medicine
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, 113-8421 JAPAN

Accepted : May 25, 2005