

【背景および目的】

Stage III, IV 大腸癌の中でも切除不能再発大腸癌 (unresectable colorectal carcinomas) は長期予後が悪く、この群を予測することは臨床的に重要である。

Invasive micropapillary carcinoma (IMPC)とは、リンパ管様の空隙内に微小乳頭状胞巣を認める浸潤癌であり、リンパ管侵襲を高率に伴う予後不良因子である。乳癌で初めて報告されて以降、肺、胃、大腸、膵臓、膀胱、尿管、子宮、唾液腺などで数多く報告されている。inside-out pattern (MUC1, EMA)を呈することが特徴のひとつとされる。

本研究では、早期大腸癌を除く、T2 以深に浸潤した Stage III, IV 大腸癌の切除標本の病理診断において、浸潤最深部における micropapillary pattern に着目して、切除不能再発大腸癌との関連性を検討した。

【対象】

2004 年 1 月～ 2009 年 12 月において、獨協医科大学病院及び関連施設で大腸癌にて手術を施行された症例 1165 例のうち、術後 30 日以内に死亡した症例と重複癌症例を除く、Stage III または IV の 264 例[男性 138, 女性 126(中央値 66 歳,(32-88 歳))]を対象とした。切除不能再発大腸癌 (unresectable colorectal carcinomas) は、「手術を行った症例のなかで、根治切除不能であった症例および、原発巣・転移巣が切除できても、原発もしくは局所再発した症例」と定義した。

【方法】

検体切除後にホルマリン固定パラフィン包埋され HE 標本が作製されたものの中から、病巣部が最も深く浸潤した切片を用いて、HE 標本における浸潤最深部(invasive front) で micropapillary pattern の有無を評価した。micropapillary pattern は、既報の論文を参考に「a carcinoma composed of small clusters of tumor cells within stromal spaces that mimic vascular channels」と定義した。inside-out pattern を強調するために、MUC1 染色(dilution 1 : 100; Novocastra)および EMA 染色(dilution 1 : 200; Dako)を行った。

含有率は、病巣の広がり最大の径を分母、micropapillary pattern の最大径を分子として 100 分率で評価した。

年齢、性別、腫瘍占拠部位、深達度、リンパ節転移、静脈侵襲、リンパ管侵襲、組織型、micropapillary pattern の有無について Fisher exact test、 χ^2 test で検定を行った。

切除不能再発大腸癌と切除可能大腸癌の生存時間解析生存曲線は Kaplan - Meier 法を用いて作成、死亡を生存時間解析の end point とし、log rank 検定で評価した。

単変量解析の結果から、有意差を認めた項目について、切除不能再発大腸癌の予測因子となりうるかに関して logistic 回帰分析を用いて多変量解析を行った。

【結果】

対象となった 264 例の内訳は、切除不能再発大腸癌が 34 例、切除可能大腸癌が 230 例であった。対象 264 例中 12 例に、切除不能再発大腸癌 34 例中 6 例に、それぞれ **micropapillary pattern** を認めた。

浸潤最深部における **micropapillary pattern** の含有率に関する検討では、**micropapillary pattern** を認めた切除不能再発大腸癌と切除可能大腸癌に関して、含有率に差は無かった。臨床病理学的事項に関する単変量解析結果から、腫瘍深達度($p=0.007$)、リンパ節転移($p=0.019$)、**micropapillary pattern** の有無($p=0.002$)が、切除可能大腸癌と切除不能再発大腸癌に有意な差を認めた。年齢、性別、腫瘍占拠部位、リンパ管侵襲、静脈侵襲、組織型に関しては有意な差は認めなかった。

深達度、リンパ節転移、**micropapillary pattern** の有無の三項目に関しての多変量解析結果では、**micropapillary pattern** のみ唯一、切除不能再発大腸癌の独立した予測因子であることが明らかになった(OR, 9.451; 95% CI, 2.468–36.196; $p<0.001$)。

切除不能再発大腸癌と切除可能大腸癌の生存時間解析生存曲線から、切除不能再発大腸癌は切除可能大腸癌と比較し有意に予後不良群であった($p<0.001$)。

【考察】

本研究は、切除不能再発大腸癌と浸潤最深部での **micropapillary pattern** との関連を示した最初の報告である。大腸癌における予後不良群である切除不能再発大腸癌の診断（拾い上げ）に、**micropapillary pattern** は高い有効性を示した。浸潤最深部での **micropapillary pattern** の含有率は切除不能再発大腸癌と切除可能大腸癌で差はなく、切除不能再発大腸癌の診断には、含有率は考慮しなくてもよい。

対象症例 264 例中 **micropapillary pattern** を認めた割合が既報論文(15・31%)と比較して低率(4.5%)であったのは、対象となった症例の人種差や、大腸癌の stage、**micropapillary** 成分に関する定義の差が影響した可能性がある。

今後、**micropapillary pattern** と切除不能再発大腸癌との関連性に関する検討がすすみ、手術時の組織標本から難治性大腸癌の予測できれば、積極的な治療に介入できる余地が増える。

micropapillary pattern を診断することが Stage III, IV 大腸癌における切除不能再発大腸癌の診断（拾い上げ）には有用であり、切除不能再発大腸癌の治療選択を考える上で重要な要素になると考えられた。