

所属リンパ節における転移腫瘍の生物学的悪性度と宿主の 反応性からみた Dukes C 直腸癌の予後についての検討

防衛医科大学第1外科, 自衛隊中央病院外科*

上野 秀樹 望月 英隆 長谷 和生* 柳生 利彦
吉村 一克 横山 幸生 山本 哲久 玉熊 正悦

直腸癌 Dukes C 症例の転移陽性リンパ節 (LN) における組織学的悪性度, 転移陰性 LN での宿主反応の予後規定因子としての意義および両者の関連を検討した。転移陽性 LN における腫瘍の簇出, 被膜外進展のうち1所見でも認める AT (+) 症例の生存率曲線は, これらを全く認めない AT (-) 症例に比べ不良であり ($p < 0.001$), 全再発率, 局所再発率もおのおの高率であった ($p < 0.001$, $p < 0.01$)。転移陰性 LN における paracortical hyperplasia, germinal center hyperplasia, sinus histiocytosis の2因子以上が高度な症例を NA (+), それ未満を NA (-) とし, また平均 LN 径を測定して予後との関連を検討すると, NA (+) 群, LN 径の大きな群はおのおの NA (-) 群, 小さな群に比べ予後は良好であり (共に $p < 0.05$), また AT (+) 症例の頻度は低率であった ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。以上より所属 LN における腫瘍の組織学的悪性度と宿主反応は予後規定因子としての意義を有し, 両者間には負の相関が存在することが示唆された。

Key words: lymph node metastasis of rectal cancer, extracapsular invasion in lymph node, tumor budding in lymph node, host response in lymph node

はじめに

担癌生体の予後は腫瘍の生物学的悪性度と生体の抗腫瘍能のバランスのうえに決定されると考えられる。従来より腫瘍の悪性度についてはその術後長期予後との相関のゆえに臨床上重要視され, さまざまな因子が検討されており, 今日では遺伝子解析など新しい分野での究明も試みられている。臨床の場においては, 大腸癌の予後予測には従来より Dukes 分類や大腸癌取扱規程¹⁾による進行度分類が頻用されるが, このほか近年腫瘍の原発巣での先進部組織型²⁾, 簇出 (budding)^{3)~5)}といった新しい因子に着目した臨床病理学的検討がみられる。これは先進部での腫瘍形態には腫瘍が元来有している悪性度や浸潤に関する特徴が現れやすく, 術後の長期予後をより鋭敏に反映するという考えによるものである。リンパ節転移以外に遠隔転移を伴わない直腸癌 Dukes C 症例においては, 転移リンパ節は腫瘍の最先進部ともいえるべき部位であり, 手術後に再発した場合の再発巣に近似した生物学

的性格を有すると考えられる。一方, 担癌生体には腫瘍排除に関する一連の免疫学的反応が生じ, それはリンパ系組織に如実に現れ予後と密接に関連していることが明らかにされている⁶⁾。リンパ組織の中でもリンパ節は重要な部位であり, しかも先述のごとく腫瘍にとってリンパ節転移巣は腫瘍の最進部であるため, 腫瘍と担癌生体との反応のしぎ合いの場として, 腫瘍の有する細胞学的特性が典型的に表現される可能性が大きいものとする。

このような観点に立ち, 転移リンパ節における腫瘍形態の有する生物学的悪性度の表現としての意義を検討し, 同時に転移陰性リンパ節における宿主反応の臨床的意義についても併せ検討を行った。

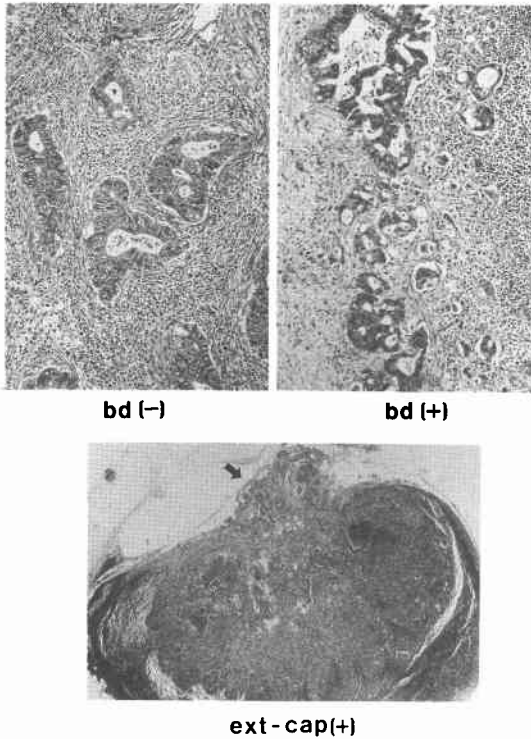
対象および方法

1981年から1988年までに当科で経験した直腸癌 Dukes C 症例のうち, 多発癌・重複癌を除く根治度 A の切除症例80例を対象とした。これらの症例はすべて術後5年以上あるいは死亡時点までの追跡が完全なものであり, 術死症例は含まれていない。対象症例における平均摘出リンパ節数は24.8個で, このうちリンパ節転移は4.4個に認められた。

A. 転移リンパ節における腫瘍の生物学的悪性度の指標として、簇出 (budding: 以下, bd と略記) および被膜外進展 (extracapsular spread from lymph nodes: 以下, ext-cap と略記) に注目した, bd は転移

腫瘍領域の周辺部において、低分化・未分化な腫瘍細胞が個々に、あるいは4~5個以下の細胞が小塊状もしくは microtubular な形態をとりつつ、ばらばらと散布されるごとく周囲に拡大する所見で、これを認めたものを bd 陽性とした。ext-cap はリンパ節被膜に浸潤した腫瘍細胞が周囲脂肪織に進展する所見で、この所見を認めたものを ext-cap 陽性とした (Fig. 1)。これらはいずれも、転移陽性リンパ節をすべて検討し最も優勢な所見を示すリンパ節で評価した。また、これらのうち1所見でも認める症例を active biological attitude (以下, AT と略記) (+), これらの所見を全く認めない症例を AT (-) とし、転移リンパ節における腫瘍の生物学的悪性度の総合的評価とした。

Fig. 1 Typical histological findings of budding (bd) in lymph node and extracapsular spread from lymph node (ext-cap) of rectal cancer.

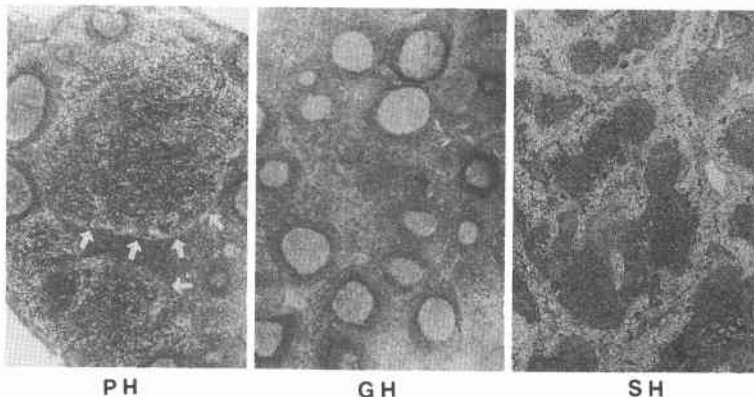


B. 宿主側反応を組織学的および肉眼的な観点から検討した。まず組織学的評価として、転移陰性所属リンパ節における paracortical hyperplasia, germinal center hyperplasia, sinus histiocytosis をおのおの高度・軽度に2分した (Fig. 2)。2因子以上高度な所見を呈するものを nodal activity (以下, NA と略記) (+), それ未満のものを NA (-) として転移陰性所属リンパ節における宿主反応を総合的に評価した。

次に転移陰性1群リンパ節の最大径と最小径の平均をプレパラート上で計測した。対象症例の平均摘出1群リンパ節数は10.0個で、転移陰性リンパ節は6.8個であった。このうち大きいもの3個の平均値 (D) を転移陰性リンパ節における宿主反応の肉眼的評価とした。

転移陽性リンパ節・転移陰性リンパ節とも10%ホルマリン液固定後の最大剖面切片の Hematoxilin-Eosin

Fig. 2 Typical histological findings of high grade of paracortical hyperplasia (PH), germinal center hyperplasia (GH) and sinus histiocytosis (SH).



染色標本を検索した。転移陽性リンパ節における bd, ext-cap の各所見と主病巣の病理学的所見および予後との関連, 転移陰性リンパ節にみられる宿主反応と予後との関連, およびこれら腫瘍側因子・宿主側因子両者の関連につき検討した。主病巣の臨床病理学的諸因子は大腸癌取扱い規約¹⁾に従い, また主病巣先進部における簇出の程度は著者らの以前の定義に従い, 簇出を認めない bd₀, きわめて軽微に認める bd₁, 中程度認める bd₂, 高度な簇出を呈する bd₃ の 4 段階に分類した⁴⁾。

統計学的有意差の検定には χ^2 乗検定を, 生存率の算出には Kaplan-Meier 法, 生存率の差の統計学的検定には一般化 Wilcoxon 検定を用いた。また林の数量化理論 II 類, Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析にて, それぞれ各種因子の再発, 生死予後への寄与度を検討した。

結果

A. 転移リンパ節での検討

① bd(+)³³例(41.3%), ext-cap(+)³²例(40.0%)で, AT (+) は 47 例 (58.8%) であった (Table 1)。

② 各種臨床病理学的因子との関連を検討すると AT (+) は原発巣 bd が高度なほど (原発巣 bd_{0,1} :

Table 1 Incidence of each characteristic in involved and non-involved lymph nodes

I. Involved lymph nodes		
Characteristics	Negative	Positive
Budding	47	33(41.3%)
Extracapsular spread from lymph nodes	48	32(40.0%)
AT*	33	47(58.8%)
*active biological attitude of tumor in involved lymph nodes		
II. Non-involved lymph nodes		
① Histologic finding		
Characteristics	Low grade	High grade
Paracortical hyperplasia	55	25(31.3%)
Germinal center hyperplasia	53	27(33.8%)
Sinus histiocytosis	48	32(40.0%)
NA*	56	24(30.0%)
*nodal activity in non-involved lymph nodes		
② Macroscopic finding		
Characteristics*	<5mm	≥5mm
D	65	15(18.8%)

*average diameter of non-involved lymph nodes

Table 2 Correlation between active tumor biological attitude (AT) in involved lymph nodes and clinicopathologic characteristics of main tumor

Characteristics in main tumor		AT(-)	AT(+)	p-value*
Sex	male	20	28(58.3%)	n.s
	female	13	19(59.4%)	
Age	~59	16	23(59.0%)	n.s
	60~	17	24(58.5%)	
Maximum diameter	~4.9cm	10	22(68.8%)	n.s
	5.0cm~	23	25(52.1%)	
Depth	sm, mp	18	20(52.6%)	n.s
	ss(a ₁), se(a ₂), si(ai)	15	27(64.3%)	
Histological type	well	14	14(50.0%)	n.s
	moderately	16	28(63.6%)	
	poorly	1	2(66.7%)	
n number	muinous	2	3(60.0%)	n.s
	n ₁	25	28(52.8%)	
Number of metastatic lymph nodes	n _{2,3}	8	19(70.4%)	p<0.01
	1~3	25	17(40.5%)	
Lymphatic invasion	4~	8	30(78.9%)	n.s
	ly _{0,1}	18	17(48.6%)	
Venous invasion	ly _{2,3}	15	30(66.7%)	n.s
	v _{0,1}	27	32(54.2%)	
INF	v _{2,3}	6	15(71.4%)	n.s
	α	1	0(0.0%)	
Budding	β	30	40(57.1%)	n.s
	γ	2	7(77.8%)	
BD	bd _{0,1}	19	13(40.6%)	p<0.01
	bd _{2,3}	14	34(70.8%)	

* χ^2 test

40.6%, 原発巣 bd_{2,3} : 70.8%) および転移 LN 数が多いほど (3 個以下 : 40.5%, 4 個以上 : 78.9%) 高率であった (共に p<0.01)。年齢, 性別, 腫瘍径, 深達度, 組織型, 規約 n 分類, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, INF との間に有意な関連は認めなかった (Table 2)。

③ bd (+), ext-cap (+) 症例の生存率曲線はおのおのの陰性症例と比較して有意に不良であり (p<0.05, p<0.01), それを反映して AT (+) 症例の生存率曲線も AT (-) 症例に比べて有意に不良であった (p<0.001), (Fig. 3)。

④ 再発率の検討では, AT (+) 群は AT (-) 群に比べ全再発率・局所再発率とも高率であった (p<0.001, p<0.01, Table 3)。

⑤ 年齢, 腫瘍径, 組織型, 深達度, リンパ管侵襲, 静脈侵襲, 規約 n 分類, INF に AT を加えた 9 因子を説明因子, 全再発率を目的因子として, 全再発率に対するこれらの寄与度を林の数量化 II 類による多変量解析にて求めると, 偏相関係数の高いものより順に AT

Fig. 3 Comparison of survival curves by budding, extracapsular spread from lymph nodes and active biological attitude (AT) of tumor in involved lymph nodes.

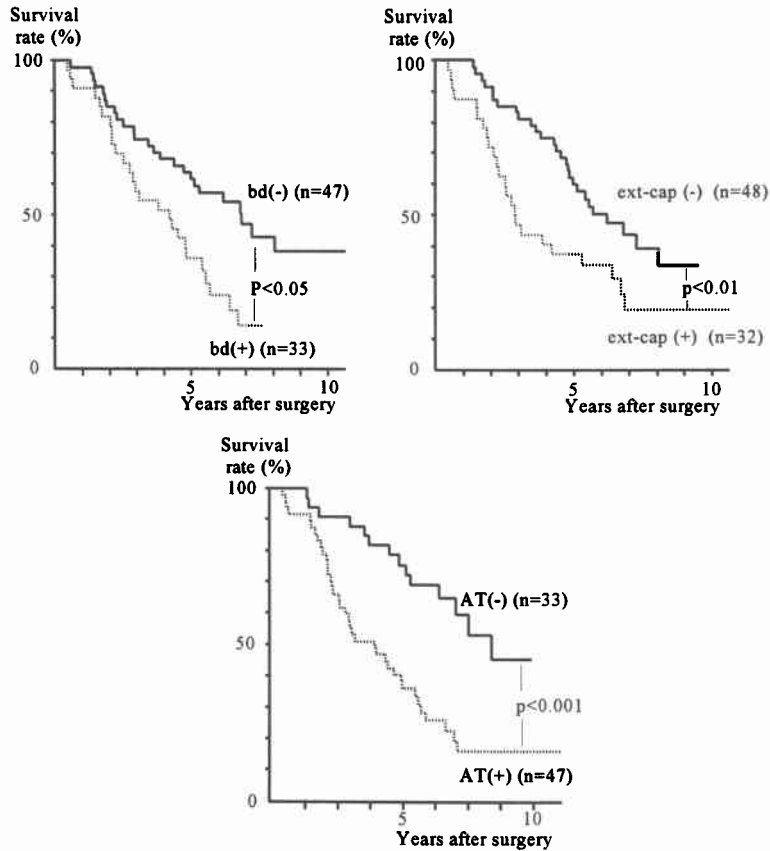


Table 3 Comparison of the tumor recurrence rates by active biological attitude (AT) of cancer in involved lymph nodes

Mode of recurrence	AT(-) (n=33)	AT(+) (n=47)	p-value*
Local	6(18.2%)	23(48.9%)	p < 0.01
Liver	5(15.2%)	13(27.7%)	n.s
Lung	6(18.2%)	15(31.9%)	n.s
Overall	8(24.2%)	33(70.2%)	p < 0.001

* χ^2 test

(0.4409), 壁深達度 (0.4028), 規約 n 分類 (0.2142) があげられた (Table 4).

⑥ AT と相関を示した原発巣 bd と転移リンパ節数の 2 因子につき, おおのこの軽度症例 (原発巣 bd_{0,1}, 転移 LN 3 個以下) に限って AT の有無別に予後を検

Table 4 Contribution of pathologic characteristics to overall tumor recurrence analyzed by multivariate analysis using Hayashi's quantification theory II

Characteristics*	Partial correlation coefficient
AT ^{a)}	0.4409
Depth of invasion ^{b)}	0.4028
n number ^{c)}	0.2142
INF ^{d)}	0.1668
Venous invasion ^{e)}	0.1564
Lymphatic invasion ^{f)}	0.1273
Age ^{g)}	0.1144
Pathological type ^{h)}	0.0905
Maximum diameter ⁱ⁾	0.0765

*Categories: a) AT (-), AT (+) b) ~ss (a₁), s (a₂) ~ c) n₁, n₂, n₃ d) α , β , γ e) v_{0, 1}, v_{2, 3} f) ly_{0, 1}, ly_{2, 3} g) ~59, 60~ h) well, moderately, poorly, mucinous i) ~4.9cm, 5.0cm~

Fig. 4 Comparison of survival curves by active biological attitude (AT) of tumor in involved lymph nodes in the patients with low grade of tumor budding ($bd_{0,1}$) of main tumor and in the patients whose number of involved lymph nodes is three or less.

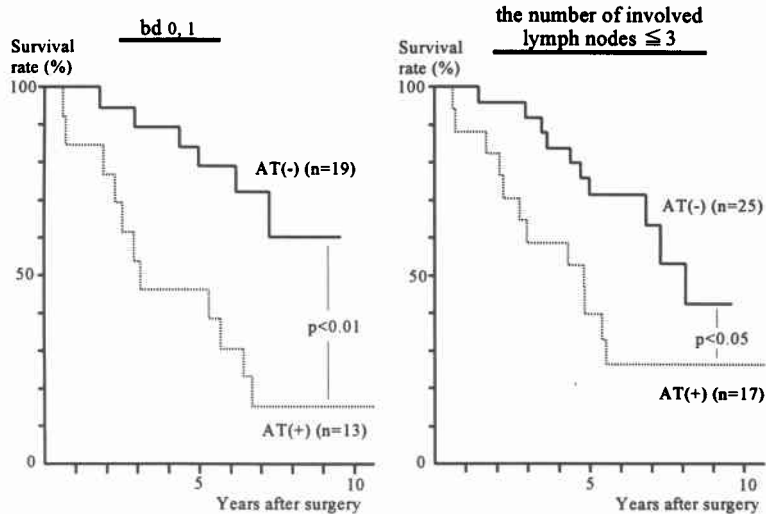


Table 5 Prognostic factors analyzed using Cox's proportional hazard model

Characteristics*	MLE**	Standard error	χ^2	p-value*
Depth ^{a)}	0.7134	0.2042	12.2064	0.0005
AT ^{b)}	1.1160	0.3436	10.5490	0.0012
Lymphatic invasion ^{c)}	0.2418	0.3301	0.5363	0.4640
n number ^{d)}	-0.1862	0.3186	0.3417	0.5588
Age ^{e)}	0.0061	0.0129	0.2269	0.6339
Venous invasion ^{f)}	0.1232	0.3426	0.1294	0.7191
Pathological type ^{g)}	0.0288	0.1780	0.0262	0.8715
Maximum diameter ^{h)}	0.0013	0.0120	0.0127	0.9103
INF ⁱ⁾	0.0515	0.4685	0.0121	0.9125

*Categories : a) sm : 1, pm : 2, ss (a_1) : 3, s (a_2) : 4, si (ai) : 5 b) AT (-) : 1, AT (+) : 2 c) $ly_{0,1}$: 1, $ly_{2,3}$: 2 d) n_1 : 1, n_2 : 2, n_3 : 3 f) $vo_{,1}$: 1, $v_{2,3}$: 2 g) well : 1, moderately : 2, poorly : 3, mucinous : 4 i) α : 1, β : 2, γ : 3 e) h) as number

**maximum likelihood estimates

討すると、共に AT (+) 群の生存率曲線は (-) 群に比べ不良であった ($p < 0.01$, $p < 0.05$, Fig. 4).

⑦ 術後の生死予後を目的因子、年齢、腫瘍径、組織型、深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、規約 n 分類、INF に AT を加えた 9 因子を説明因子とし Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行うと、AT

Table 6 Comparison of the contribution of lateral lymph node dissection to local recurrence by active tumor biological attitude (AT) in involved lymph nodes

	Bilateral lateral lymph node dissection	Local recurrence (-)	Local recurrence (+)
AT (-)	(-)	11	5(31.3%)
	(+)	10	0(0.0%)
AT (+)	(-)	13	16(55.2%)
	(+)	3	3(50.0%)

(0.0012) は深達度 (0.0005) に次いで p 値が低かった (Table 5).

⑧ AT の有無別に側方郭清の局所再発への関連を検討した。AT (-) 症例の局所再発率は非郭清群 31.3% (5/16) に対して、両側とも完全郭清を行った群 0.0% (0/10) と側方郭清により再発率は低下したが、AT (+) 症例ではそれぞれ 55.2% (16/29), 50.0% (3/6) であり、AT (+) 例における側方郭清の限界と集学的治療の必要性が示唆された (Table 6).

B. 転移陰性 LN での検討

① PH 高度 25 例 (31.3%), GH 高度 27 例 (33.8%), SH 高度 32 例 (40.0%) で NA (+) 群は 24 例 (30.0%) であった。また $D \geq 5mm$ 群は 15 例 (18.8%) であった

Fig. 5 Comparison of survival curves by nodal activity (NA) and the average diameter (*D*) of non-involved lymph nodes.

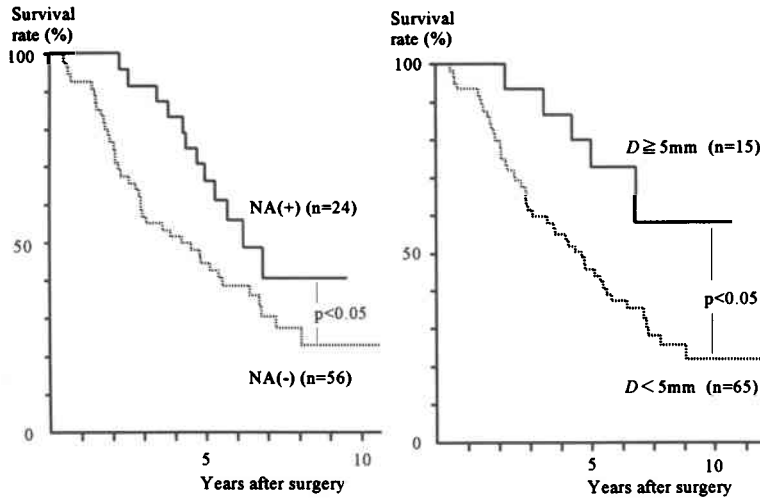


Table 7 Correlation between active tumor biological attitude (AT) in involved lymph node and nodal activity (NA) or the average diameter (*D*) of non-involved lymph nodes

I. AT and NA

NA	AT(-)	AT(+)	p-value*
(-)	18	38 (67.9%)	p < 0.05
(+)	15	9 (37.5%)	

χ^2 test

II. AT and D

D	AT(-)	AT(+)	p-value*
<5mm	21	44 (67.7%)	p < 0.01
≥5mm	12	3 (20.0%)	

χ^2 test

(Table 1).

② NA (+) 群は (-) 群に比べ、また $D \geq 5\text{mm}$ 群は $D < 5\text{mm}$ 群に比べおの生存率曲線は良好であった (共に $p < 0.05$, Fig. 5).

③ 転移陰性リンパ節の NA が (-) の症例では転移陽性リンパ節の AT (+) は 67.9% であるのに対し、NA (+) の症例では AT (+) が 37.5% と低率であった ($p < 0.05$). また $D < 5\text{mm}$ 群では AT (+) は 67.7% に対し、 $D \geq 5\text{mm}$ 群では AT (+) は 20.2% であり ($p < 0.01$), 組織学的・肉眼的ともに転移陰性リンパ節での宿主側反応の高度な症例での転移陽性リンパ節にお

る AT は軽度であった (Table 7).

考 察

大腸癌術後の予後を占う上で Dukes 分類や Astler-Coller 分類, 本邦での大腸癌取り扱い規約¹⁾による進行度分類は予後とよく相関し, 临床上頻用されている。これとは別に近年, 腫瘍の真の生物学的悪性度は浸潤先進部に表現されるとの見地からの検討が増加している。先進部組織型は主組織型よりも予後をより正確に反映し, 主組織型が高分化であっても先進部で分化度が低下するような症例は先進部も高分化なものに比べ予後不良であることが指摘されている²⁾。また主病巣先進部に認める簇出 (budding) は脈管侵襲, リンパ節転移といった悪性所見と相関し, 予後不良因子となることが報告されている^{3)~5)}。実際に担癌生体の術後予後を決定するのは, 原発巣から浸潤・進展した結果, 転移再発した腫瘍であることを考えると, これにより近い生物学的特性を有するとおもわれる癌の最先進部の検討は真の予後規定因子を知るうえで理にかなったものと考えられる。このような見地から, Dukes C 症例において腫瘍進展の最先進部と考えられる転移リンパ節に着目し, そこでの腫瘍形態が, どの程度生物学的悪性度を反映し, 予後規定因子としての意義を有するかにつき検討した。

今回着目したリンパ節における簇出は, 転移腫瘍の周囲において, 未分化もしくは分化傾向の極めて乏しい, 単独ないし数個単位の腫瘍細胞がばらばらと発芽

状に散在する所見で、原発巣における簇出と同様、腫瘍の発育・浸潤能の強さの表現と考えられる。Gabbert⁷⁾は、腫瘍の浸潤における最重要な第1段階は腫瘍の脱分化と解離であることを指摘している。また Carr ら⁸⁾は大腸癌の浸潤性に関する電子顕微鏡および位相差顕微鏡による検討のなかで、主病巣先進部の1個ないし少数単位の腫瘍細胞群が、活発な動力を有していること、そしてリンパ節被膜下類洞内にも同様の細胞群が認められることを報告している。これらの指摘は、リンパ節内に認められる簇出は腫瘍の発育・浸潤能といった悪性度の高さの形態学的表現であるとの考え方を支持するものである。

所属リンパ節における被膜外進展に関しては古くより乳癌⁹⁾、肺癌¹⁰⁾¹¹⁾、胃癌¹²⁾などで注目されており、最近でも頭頸部癌¹³⁾甲状腺癌¹⁴⁾、悪性黒色腫¹⁵⁾など多臓器の腫瘍においてもその臨床的意義が検討されている。特に甲状腺においては、本邦の癌取扱規約¹⁶⁾のリンパ節転移に関する記載事項として取り上げられ、n分類の基準となるなど重要視されている。

簇出および被膜外進展を組みあわせリンパ節における生物学的悪性度 (activa biological attitude: AT) を総合的に評価した場合、AT (+) と AT (-) の予後の差は、bd (+) (-), ext-cap (+) (-) それぞれの比較で認められたよりもさらに大きく明瞭であった。この AT と有意の相関を有する因子は、原発巣簇出および転移リンパ節数のみであり、原発巣における腫瘍径、組織型、深達度、リンパ管侵襲、静脈侵襲などは直接的な相関を示さなかった。AT と相関を示した原発巣 bd および転移リンパ節数のそれぞれの軽度症例に限った生存率曲線の比較でも AT の有無により予後には明瞭な差がみられ、AT の悪性度表現としての独立性がうかがわれた。再発率、生死に対する寄与度をそれぞれ林の数量化理論 II 類、Cox の比例ハザードモデルを用いて検討したが、ともに AT の意義は大きく、これを裏付けるものであった。

AT の有するこのような臨床的意義は局所再発においてもうかがわれた。すなわち AT (+) 群の局所再発率は明らかに高率であったのみならず、術式との関連では、AT (-) 症例では側方郭清により局所再発率が減少したのに対し、AT (+) 症例では非郭清群と完全郭清群との間には明らかな差がなく、側方郭清の有用性が認められなかった。症例数が少なくまた retrospective study であるため一概に結論づけることは難しいと思われるが、生物学的悪性度の旺盛な AT (+)

症例における側方郭清の限界と、術後の集学的治療の必要性が示唆された。現在 adjuvant therapy の適応程度に関しては一致した見解がなく、転移リンパ節の腫瘍形態はその指標のひとつになる可能性が示唆された。

一方、形態学的に観察される宿主の反応が、予後を左右するもうひとつの重要な因子であることは多くの研究者により既に指摘されているところである。その中で転移陰性リンパ節の組織学的変化と予後との関連が色々な臓器の悪性腫瘍について述べられている¹⁸⁾⁻²¹⁾。直腸癌においても、germinal center hyperplasia, paracortical hyperplasia といった組織学的反応が旺盛な症例は、術後予後が有意に良好であり、これは直腸癌全体のみならず Dukes C 症例に限った検討でも同様であることを著者らは既に報告している⁶⁾。今回の宿主反応の検討は所属リンパ節における反応性を総合的に評価しており、転移陰性リンパ節とともに、術後予後との間には大きな相関が認められた。

さらに今回の検討から、このような転移陰性リンパ節に認められる宿主側反応と転移リンパ節浸潤先進部における腫瘍の生物学的悪性度との間には明確な相関を有することが注目された。これは病理学的所見のみならず、リンパ節径といった肉眼的所見にも反映されており、腫大した転移陰性リンパ節を認めた場合、宿主反応が旺盛である一方で腫瘍の悪性度が低く、良好な予後が期待されるということが術中にある程度予測可能なことが示唆された。宿主反応の強いものが腫瘍の生物学的悪性度を抑えているのか、あるいは腫瘍の悪性度の強いものが宿主の反応性を低下させているのか、その因果関係については不明だが、いずれにしても両者の力関係が浸潤先進部において形態学的に表現されたことは興味深いものと考えられる。

以上の検討より、直腸癌 Dukes C 症例において再発を来しやすい症例の予知が転移リンパ節の組織学的所見により可能であることが示された。また腫瘍の先進部における生物学的悪性度が高い症例では、宿主の抗腫瘍能も低下していることが同時に明らかとなった。このような検討は Hematoxylin-Eosin 染色標本で検討可能であり、特殊染色などの技術も要さず比較的容易に再発 high risk 症例の同定および adjuvant therapy の必要度の検討が可能であり、臨床的意義のあるものと考えられた。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約，改訂第5版，金原出版，東京，1994
- 2) 長谷和生：直腸癌先進部の biological attitude を示す組織学的所見の予後規定因子としての意義に関する研究。日外会誌 94：1022—1032，1993
- 3) Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K et al：An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancer. *Cancer* 63：539—543，1989
- 4) 長谷和生，望月英隆，小池聖彦ほか：直腸癌における腫瘍簇出の予後規定因子としての意義に関する検討。日消外会誌 25：2765—2772，1992
- 5) Hase K, Shatney C, Johnson D et al：Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 36：627—635，1993
- 6) 上野秀樹，望月英隆，長谷和生ほか：直腸癌におけるリンパ系組織反応の有する臨床的意義に関する検討—原発巣からの距離(zone)別検討—。日本大腸肛門病会誌 47：430—441，1994
- 7) Gabbert H：Mechanisms of tumor invasion：Evidence from in vivo observations. *Cancer Metastasis Rev* 4：293—309，1985
- 8) Carr I, Levy M, Watson P：The invasive edge：Invasion in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 4：129—139，1986
- 9) Hultborn KA, Tornberg B：Mammary carcinoma. *Acta Radiol suppl* 196：24，1960
- 10) Bergh NP, Schersten T：Bronchogenic carcinoma：A follow-up study of a surgically treated series with special reference to the prognostic significance of lymph node metastases. *Acta Chir Scand suppl* 347：29—30，1965
- 11) Suemasu K, Naruke T：Prognostic significance of extranodal cancer invasion of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 12：207—212，1982
- 12) Zacho A, Fischermann K, Sorensen BL：Prognostic role of breach of lymph node capsule in nodal metastases from gastric carcinoma. *Acta Chir Scand* 125：365—369，1963
- 13) Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJP et al：Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 71：452—456，1993
- 14) Ellenhorn JDI, Shah JP, Brennan MF：Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery* 114：1078—1082，1993
- 15) Singletary SE, Shallenberger R, Guinee VF：Surgical management of groin nodal metastases from primary melanoma of the lower extremity. *Surg Gynecol Obstet* 174：195—200，1992
- 16) 甲状腺外科検討会編：甲状腺癌取扱い規約，改訂第4版，金原出版，東京，1991
- 17) Black MM, Kerp S, Speer FD：Lymph node structure in patients with cancer of the breast. *Am J Pathol* 24：505—521，1953
- 18) 大森幸夫，藤巻雅夫，石塚敏郎ほか：胃癌の所属リンパ節における Sinus histiocytosis について。最新医 22：162—171，1967
- 19) Patt DJ, Brynes RK, Vardiman JW et al：Mesocolic lymph node histology is an important prognostic indicator for patients with carcinoma of the sigmoid colon：An immunomorphologic study. *Cancer* 35：1388—1397，1975
- 20) Tsakraklides V, Wanebo HJ, Sternberg SS et al：Prognostic evaluation of regional lymph node morphology in colorectal cancer. *Am J Surg* 129：174—180，1975
- 21) Pihl E, Nairn RC, Milne BJ et al：Lymphoid hyperplasia. *Am J Pathol* 100：469—480，1980

Prognostic Value of Tumor Biological Attitude and Host Response in Regional Lymph Nodes in Dukes' C Rectal Cancer

Hideki Ueno, Hidetaka Mochizuki, Kazuo Hase*, Toshihiko Yagyuu,
Kazuyoshi Yoshimura, Sachio Yokoyama, Tetsuhisa Yamamoto
and Shoetsu Tamakuma

First Department of Surgery of National Defense Medical College

*Department of Surgery of Self Defense Forces Central Hospital

Eighty patients who underwent curative resection of rectal carcinoma were studied to determine the prognostic value of tumor biological attitude in metastasized lymph nodes (LN) and the host response in non-involved LN. Patients with budding (bd) and/or extracapsular spread (ext-cap) in metastasized LN

(AT(+)) showed a worse survival curve than patients without bd or ext-cap (AT(-)) ($p < 0.001$). AT(+) patients had higher overall and local recurrence rates than AT(-) patients ($p < 0.001$, $p < 0.01$, respectively). The patients with two or three high grade responses of paracortical hyperplasia, germinal center hyperplasia, and sinus histiocytosis in non-involved LN (NA(+)) showed better survival curves than those with only one high grade response or none (NA(-)) ($p < 0.05$). The patients with larger non-involved LN also showed a better survival curve than those with smaller ones ($p < 0.01$). NA(+) patients showed a significantly lower incidence of AT(+) than NA(-) patients ($p < 0.05$). It was indicated that bd and ext-cap in metastasized LN represented a vigorous biological attitude of the tumor and that the response in non-involved LN represented the host response to the tumor. Therefore, both tumor biological attitude in metastasized LN and host response in non-involved LN were thought to have prognostic value for rectal cancer.

Reprint requests: Hideki Ueno First Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN
