

장막 침윤과 림프절 전이가 없는 위암에서 림프관 및 신경초 침윤의 의의

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

김 옥 · 박조현 · 박승만 · 박우배 · 임근우 · 김승남

Prognostic Significance of Lymphatic and Perineural Invasions in Patients with Gastric Cancer Who Have No Lymph Node and Serosal Involvement

Wook Kim, M.D., Cho Hyun Park, M.D., Seung Man Park, M.D., Woo Bai Park, M.D., Keun Woo Lim, M.D. and Seung Nam Kim, M.D.

Department of Surgery, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: The most important prognostic factors in gastric cancer are depth of invasion and lymph node metastasis. Therefore, the prognosis for serosa and lymph node negative gastric cancer is favorable. However, there is no general agreement on the prognostic factors in this subset of patients. This study was undertaken to evaluate the prognostic significances of venous invasion (VI), lymphatic invasion (LI), and perineural invasion (NI) in T1 and T2 gastric cancer without lymph node involvement.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated 206 patients with T1 and T2, lymph node negative gastric cancer who underwent a curative resection from 1989 to 1993 at Kangnam St. Mary's Hospital, Seoul, Korea. The Chi-square test was used to determine the statistical significance of differences, and the Kaplan-Meier method was used to calculate survival rates. Significant differences in the survival rates were assessed using the log-rank test, and the Cox regression method was used to evaluate independent prognostic significance.

Results: The rate of VI, LI and NI correlated well with the depth of tumor invasion. The rates of VI (+) for T1 vs T2

was 0% vs 5.1%, of LI (+) was 5.6% vs 26.8%, and of NI (+) was 1.6% vs 26.8% in NI (+). There were 13 recurrent cases, 10 cases out of the 13 were T2 gastric cancers, and the recurrence rate was higher in LI (+) and NI (+) cases than in LI (-) and NI (-) cases. The 5-year survival rates were 93.4% in LI (-) cases, 77.4% in LI (+) cases, 92.5% in NI (-) cases, 74% in NI(+) cases, 95.9% in LI (-) NI (-) cases, and 73.9% in LI (+) NI (+) cases. Multivariate analysis demonstrated that simultaneous LI and NI was the only significant factor influencing the prognosis.

Conclusion: These results suggest that simultaneous lymphatic and perineural invasion may be an independent prognostic factor in patients with T1 and T2 gastric cancer without lymph node metastasis. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:77-82)

Key Words: Lymphatic and perineural invasion, T1/2 gastric cancer, Prognostic factor

중심 단어: 장막과 림프절 침윤이 없는 위암, 림프관 및 신경초 침윤, 예후인자

서 론

조기위암이나 진행위암에서 위벽 및 위 주위 림프절의 침윤 정도가 가장 중요한 예후인자로 수술 후 재발이나 환자의 예후와 밀접한 관계가 있다는 것은 이미 알려져 있다.(1) 따라서 위암세포의 장막침윤이나 림프절의 전이가 없는 제1기 위암(T1/2N0M0)의 예후는 양호하여 5년 생존율이 80%를 상회하고 있다. 그러나 근치적 절제에도 불구하고 10~15%의 환자들에서는 위암이 재발되기 때문에, 어떠한 경우에 술 후 항암요법 등 보조요법을 시행해야 하는지를 판단하기 위하여 재발이나 예후에 영향을 미칠 수 있는 인자들에 관하여 많은 연구가 필요하다. 암세포의 림프관이나 혈관으로의 침윤이 수술 후 국소재발에 영향을 미친다는 것은 자궁경부암, 유방암, 대장직장암, 췌장암 등에서 이미 알려져 있으나,(2-4) 위암의 경우에는 혈관 침윤이 간으로의 전이와 관계가 있으며, 신경초(perineurium)의 침윤이 국소재발과 관계가 있다는 몇몇

책임저자 : 박조현, 서울시 서초구 반포 4동 505번지
가톨릭대학교 강남성모병원 외과, 137-701
Tel: 02-590-1436, Fax: 02-595-2992
E-mail: chpark@cmc.cuk.ac.kr

본 연구의 요지는 3rd International Gastric Cancer Congress에서 구 연되었음.

접수일 : 2000년 12월 1일, 게재승인일 : 2001년 1월 31일

보고가 있을 뿐이다.(5-7) 따라서 저자들은 제1기 위암 중
에서 림프절로의 전이가 없더라도 혈관이나 림프관 또는
신경초의 암세포의 침윤 여부가 재발과 생존율에 어떠한
영향을 미치는가를 알아보고자 본 연구를 시도하였다.

방 법

1989년 1월부터 1993년 12월까지 가톨릭대학교 강남성
모병원 외과학교실에서 근치적 수술이 시행된 206명의 림
프절 전이가 없는 T1과 T2 위암 환자를 대상으로 위암의
크기, 위치, 위벽 침윤정도, 조직학적 분류와 정맥, 림프관
및 신경초 침윤과의 관계를 알아보고, 또한 각 경우의 5년
생존율을 비교 분석하여 이 인자들의 위암 재발과 환자의
예후에 미치는 영향을 후향적으로 분석하였다. 통계방법

은 Chi-square test를 이용하였고 생존율은 SPSS 7.5 통계프
로그램(Eastman Kodak co. USA)의 Kaplan-Meier method로
구하여 Log-rank test로 유의성을 검정하였으며, 다변량분
석은 Cox 회귀법을 사용하였고 P<0.05를 통계적으로 의
의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 예후인자들의 생존율에 대한 단변량 분석(Table 1)

위암의 크기, 위치 및 조직학적 형태는 생존율에 직접
적인 영향을 미치는는 못하였으나, 위벽의 침윤정도, 림프
관, 및 신경초 침윤은 생존율에 유의한 차이를 보였다.

(1) 위벽 침윤도(Table 2): 정맥, 림프관 및 신경초의 침
윤은 암세포의 위벽 침윤정도와 비례하여 나타났는데, T1

Table 1. Univariate analysis of prognostic factors associated with survival in gastric cancer

Factors	Number (n)	5-year survival rate	P value
Size (4 cm>, 4 cm<)	109, 97	93.4%, 87.6%	0.221
Location* (C, M, A)	9, 79, 115	87.5%, 87.2%, 92.4%	0.642
Depth of invasion (T1, T2)	124, 82	95.9%, 95.4%	0.006
Histologic type† (w, m, p, s)	26, 60, 75, 37	82.3%, 92.0%, 89.5%, 92.0%	0.826
LI‡ (-, +)	168, 29	93.4%, 77.4%	0.002
NI§ (-, +)	172, 24	92.5%, 74.0%	0.000
LI and NI (-, +)	153, 10	95.9%, 73.9%	0.000

*Location: C = cardia; M = middle; A = antrum, †Histologic type: w = well differentiated; m = moderately differentiated; p = poorly differentiated; s = signet ring cell type; ‡LI = lymphatic invasion; §NI = perineural invasion.

Table 2. Venous, lymphatic and perineural invasion according to depth of invasion in gastric cancer

	Depth of invasion		P-value
	T1 (n=124)	T2 (n=82)	
Venous invasion			0.005
Positive	0 (0.0%)	4 (5.1%)	
Negative	117 (94.4%)	76 (92.7%)	
Unknown	7 (5.6%)	2 (2.4%)	
Lymphatic invasion			0.000
Positive	7 (5.6%)	22 (26.8%)	
Negative	110 (88.7%)	58 (70.7%)	
Unknown	7 (5.6%)	2 (2.4%)	
Perineural invasion			0.000
Positive	2 (1.6%)	22 (26.8%)	
Negative	115 (92.7%)	57 (69.5%)	
Unknown	7 (5.6%)	3 (3.7%)	

Table 3. Venous, lymphatic and perineural invasion according to tumor size in gastric cancer

	Tumor size		P-value
	<4 cm (n=109)	>4 cm (n=97)	
Venous invasion			n-s
Positive	1 (0.1%)	3 (3.1%)	
Negative	100 (91.7%)	93 (95.9%)	
Unknown	8 (7.2%)	1 (1.0%)	
Lymphatic invasion			0.047
Positive	9 (8.3%)	20 (20.6%)	
Negative	92 (84.4%)	76 (78.0%)	
Unknown	8 (7.2%)	1 (1.0%)	
Perineural invasion			0.003
Positive	5 (4.6%)	19 (19.6%)	
Negative	95 (87.2%)	77 (79.4%)	
Unknown	9 (8.3%)	1 (1.0%)	

n-s = not significant

Table 4. Venous, lymphatic and perineural invasion according to tumor location in gastric cancer

	Tumor location				P-value
	C (n=9)	M (n=79)	A (n=115)	W (n=2)	
Venous invasion					n-s
Positive	0 (0.0%)	2 (2.5%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	
Negative	9 (100.0%)	74 (93.7%)	107 (93.0%)	2 (100.0%)	
Unknown	0 (0.0%)	3 (3.8%)	6 (5.2%)	0 (0.0%)	
Lymphatic invasion					0.036
Positive	4 (44.4%)	9 (11.4%)	15 (13.0%)	1 (50.0%)	
Negative	5 (55.6%)	67 (84.8%)	94 (81.7%)	1 (50.0%)	
Unknown	0 (0.0%)	3 (3.8%)	6 (5.2%)	0 (0.0%)	
Perineural invasion					0.010
Positive	4 (44.4%)	7 (8.9%)	12 (10.4%)	1 (50.0%)	
Negative	5 (55.5%)	68 (86.1%)	97 (84.3%)	1 (50.0%)	
Unknown	0 (0.0%)	4 (5.1%)	6 (5.2%)	0 (0.0%)	

n-s = not significant, C = cardia; M = middle; A = antrum; W = whole.

Table 5. Venous, lymphatic and perineural invasion as a risk factor of recurrence in gastric cancer

	No recurrence (n=185)	Recurrence (n=13)	Unknown (n=8)	P-value
Venous invasion				n-s
Positive	4 (2.2%)	0 (0.0%)	8 (100.0%)	
Negative	172 (93.0%)	13 (13.0%)	0 (0.0%)	
Unknown	9 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Lymphatic invasion				0.036
Positive	24 (13.0%)	3 (23.3%)	2 (25.0%)	
Negative	152 (82.2%)	10 (76.9%)	6 (75.0%)	
Unknown	9 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Perineural invasion				0.000
Positive	20 (10.8%)	3 (23.3%)	1 (12.5%)	
Negative	155 (83.8%)	10 (76.9%)	7 (87.5%)	
Unknown	10 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

n-s = not significant

과 T2의 경우 정맥 침윤율은 0%와 5.1%(P=0.005), 림프관 침윤율은 5.6%와 26.8%(P=0.000), 신경초 침윤율은 1.6%와 26.8%(0.000)로 유의한 차이를 보였다.

(2) 위암의 크기(Table 3): 위암의 크기는 정맥침윤은 유의성이 없었으나, 림프관과 신경초 침윤의 경우는 위암의 크기가 4 cm 이상인 경우 침윤율이 의의있게 높았다(P=0.047, P=0.003).

(3) 위암의 위치(Table 4): 위암의 위치별로는 정맥침윤은 유의성이 없었으나, 림프관과 신경초 침윤의 경우는 중 하부보다는 상부 위암의 경우가 침윤율이 의의있게 높았다(P=0.036, P=0.010).

(4) 위암의 재발(Table 5): 206예 중 13예(6.3%)에서 재발

이 있었는데, 이 중 10예는 T2였으며, 정맥침윤은 유의성이 없었으나, 림프관이나 신경초의 침윤이 있던 경우에서는 재발률이 의의있게 높았다(P=0.036, P=0.000).

2) 예후인자들의 생존율에 대한 다변량 분석(Table 6)

다변량 분석상으로 유의한 예후인자들은 위벽의 침윤, 림프관 침윤, 신경초 침윤 및 림프관과 신경초의 동시 침윤이었으나, 다변량 분석에서는 림프관과 신경초 침윤이 동시에 있는 경우만 통계적으로 유의하였다(P=0.009).

3) 림프관 침윤이 있는 경우의 5년 생존율(Fig. 1)

림프관 침윤이 없는 경우는 93.4%이었으나, 침윤이 있

Table 6. Univariate & multivariate analysis of pathologic factors in 206 patients with T1, T2 and lymph node negative gastric cancer: impact on survival

	Univariate analysis (P-value)	Multivariate analysis (P-value)
Size	0.221	0.766
Location	0.642	0.698
Depth of invasion	0.006	0.067
Histologic type	0.826	0.081
Lymphatic invasion	0.002	0.613
Perineural invasion	0.000	0.207
Lymphatic and perineural invasion	0.000	0.009

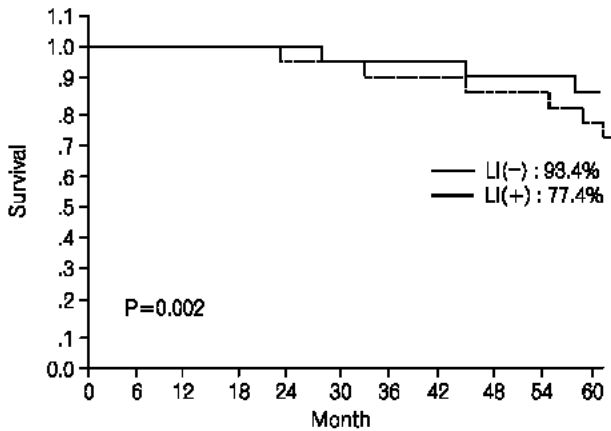


Fig. 1. Survival rates of T1, T2 and lymph node negative gastric cancer patients according to lymphatic invasion.

는 경우는 77.4%로 통계적으로 차이가 있었다(P=0.002).

4) 신경초 침윤이 있는 경우의 5년 생존율(Fig. 2)

신경초 침윤이 없는 경우는 92.5%이었으나, 침윤이 있는 경우는 74.0%로 통계적으로 차이가 있었다(P=0.000).

5) 림프관과 신경초의 침윤이 동시에 있는 경우의 5년 생존율(Fig. 3)

림프관과 신경초 침윤이 모두 없던 경우는 95.9%이었으나, 동시에 침윤이 있던 경우는 73.9%로 통계적으로 차이가 있었다(P=0.000).

고 찰

제1기 위암 중 암세포의 장막 침윤이나 림프절 전이가 없는 경우는 대부분 근치적 수술이 가능하여 5년 생존율

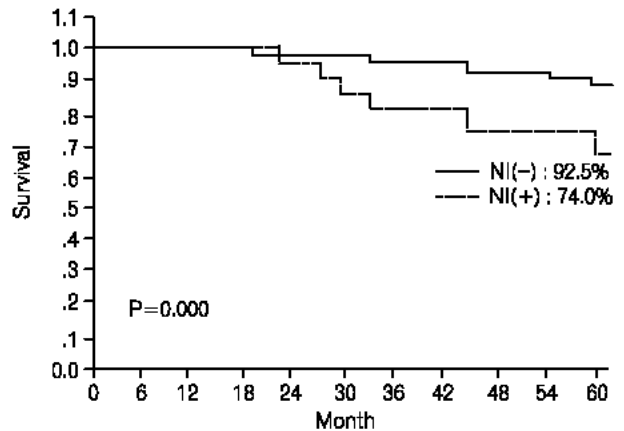


Fig. 2. Survival rates of T1, T2 and lymph node negative gastric cancer patients according to perineural invasion.

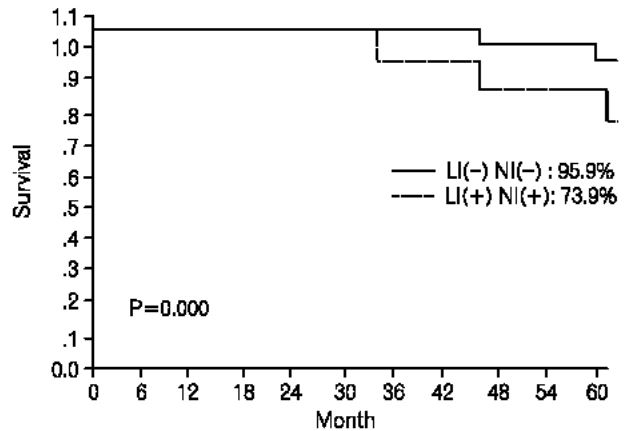


Fig. 3. Survival rates of T1, T2 and lymph node negative gastric cancer patients according to lymphatic and perineural invasion.

이 80% 이상을 상회하고 있으나, 환자의 10~15%에서는 수술 후 국소재발이나 간이나 복막 등으로 원격전이가 발생하기 때문에, 재발률을 낮추기 위해 술 후 여러 가지 보조요법이 필요하다. 그러나 이 경우, 재발이나 생존율에 영향을 주는 예후인자에 관하여 아직까지 정확한 기준이 없기 때문에, 재발 억제를 위한 새로운 치료기준이 반드시 필요한 실정이다. 림프절 전이가 없더라도 암세포의 혈관이나 림프관 및 신경초로의 침윤이 국소재발이나 간 등으로의 원격전이와 관계가 있다고 보고되고 있고, 특히 신경초의 침윤은 체장, 담도계, 식도 및 대장암에서 수술 후 국소재발에 영향을 미치는 주요인자로 인정되고 있다.(2-4) Gabbert등(5)은 위암세포의 혈관과 림프관의 침윤이 재발의 고위험인자로서, 근치적 수술을 받은 529명의 위암 환자 중 혈관 침윤율은 24.0%, 림프관 침윤율은 46.3%이고, 림프절 전이가 있던 경우에 침윤율이 더 높다

고 하였다. 위벽 침윤 정도와 밀접한 관계가 있어, 혈관과 림프관 침윤율이 T1에서 4.0%, 11.2%, T2에서는 16.4%, 46.6%라고 하였다. 저자들의 경우도 T1과 T2의 경우 정맥 침윤율이 0%와 5.1%, 림프관 침윤율이 5.6%와 26.8%, 신경초 침윤율이 1.6%와 26.8%로서, 정맥, 림프관 및 신경초의 침윤은 암세포의 위벽 침윤 정도에 비례하였다. 암의 크기, 병기 및 분화도와 비례하여 침윤율이 증가한다고 하였는데, 저자들의 경우는 위암 크기가 4 cm 이상일 때와 상부위암에서 림프관과 신경초의 침윤율이 더 높았다. Ishigami 등(8)은 조기위암 중에서 점막층보다 점막하층까지 침윤된 경우가 림프절 전이의 빈도가 더 높는데, 이는 위벽의 점막하층에 림프 모세혈관이 풍부하기 때문이다. 170예의 점막하층까지 침윤된 조기위암 중 76예(44.7%)에서 림프관 침윤이 있어, 림프관의 침윤이 림프절 전이와 관련이 있고, 또한 5년 생존율도 림프관 침윤이 있는 경우가 81%로서 없는 경우의 91%보다 나빴다. 그러나 림프절 전이가 없는 경우에는 림프관 침윤의 유무에 관계없이, 환자의 생존율에는 유의한 차이가 없었는데, 이는 림프관의 종양이 소량이면 숙주의 면역 방어기전에 의하여 억제되기 때문에 림프관 침윤만으로는 림프절 전이와 생존율에 영향을 미치지 못한다고 하였다. 따라서 암세포의 림프관 침윤이 림프절 전이의 첫 단계일 지라도 조기위암 중 침윤이 비교적 심한 경우를 제외하고는 림프관 침윤 자체가 임상적 중요성을 갖지 못하기 때문에 점막하층까지 침윤된 조기위암에서는 림프관 침윤과 함께 점막하층의 침윤을 함께 평가해야 림프절 전이를 예견할 수 있을 것이라고 하였다. Maehara 등(9)은 장막 침윤과 림프관 침윤이 있을 경우 DNA ploidy, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) labeling 및 argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNOR) count가 높게 나타나, 암세포의 증식력과 타 장기로의 전이능력이 더 높다고 하였는데, 장막 침윤이 있는 경우 암세포의 원격 전이능력은 혈관 침윤보다는 림프관 침윤이 더 연관성을 보인다고 하였다. 이는 원발소에서 유리된 암세포가 림프관을 통해 림프계로 유입되고, 결국 혈관계로 유입되어 원격전이가 된다는 것을 의미한다. 즉 림프관 침윤이 없는 경우는 암세포가 장막을 통해 복막으로 침윤되어 복막과종이나 국소재발을 일으키게 된다. Miyazaki(2)와 Nagasawa 등(3)은 대장 및 직장암과 췌장암에서 신경초 침윤율을 각각 20%, 50~80%로 보고하면서, 잉크 주사나 전자 현미경으로 보면 신경초와 림프관사이가 서로 연결되어 있어, 이를 통해 암세포가 신경초를 통해 주위 조직으로 침투하면서 림프계와 복막 쪽으로 파급된다고 하였다. 또한 신경초 침윤은 림프관이나 림프절로의 전이와 상관관계가 있었으나, 정맥 침윤과는 별다른 관계가 없었다. Tanaka 등(10)은 신경초 침윤은 남자 위암환자와 Borrmann 3과 4형 및 미분화 암에서 더 많이 관찰된다고 하였고, 이는 축삭의 표면, 기저막 및 쉬

반세포의 구성성분인 라미닌을 이용한 면역조직화학적 염색으로 판단할 수 있는데, 라미닌은 암세포가 신경초에 침윤되면 양성으로 염색되고, 또한 암세포가 신경속까지 침윤되면 암의 중심부내의 신경섬유가 변성되고 이것이 암세포 확장의 발발점이 된다고 하였다. 이들은 283예의 진행위암에서 49.1%가 신경초 침윤 양성이라고 하였고, Borrmann 4형 진행위암 75예에서 신경초 침윤과 생존율을 비교 분석하였는데, T3나 T4보다 T2에서 신경초 침윤이 더 유의한 예후인자라고 보고하였다. 이는 T4의 경우에는 암세포가 더욱 깊이 침윤되어 신경속까지 변성시키기 때문에 신경초 침윤율이 낮게 나오는 것이라고 하였다. 또한 T2의 경우 신경초 침윤이 없을 때, 5년 생존율이 100%인 반면, 침윤이 있는 경우는 12.1%라고 하였는데, 이는 T2의 경우 복막재발이 발생하는 것은 암세포가 신경을 침윤하면서 유발한다는 것을 뒷받침하는 것이라고 주장하였다. 또한 Tanaka 등(11)은 근치적 수술을 받은 216예의 T2 이상의 위암 환자 중 103예가 재발을 하였는데, 특히 림프관 침윤, 림프절 전이 및 신경초 침윤이 연관되었다고 하였고, 이 중 복막 재발이 65예(63.1%)로 신경초의 침윤이 가장 관련이 있다고 하였다. 또한 5년 생존율도 신경초 침윤이 있는 경우 23.7%로, 없는 경우의 71.3%와 비교하여 현저한 차이를 보였다고 하였다. 저자들의 경우, 206예 중 13예에서 재발이 있었는데(6.3%), T1이 3예, T2가 10예였는데, 이 중 림프관과 신경초 침윤은 각각 3예(23.3%)였다. 또한 대상 환자들의 5년 생존율은 림프관 침윤이 없는 경우와 있는 경우가 93.4%, 77.4%, 신경초 침윤이 없는 경우와 있는 경우가 92.5%, 74.0%, 두 가지가 모두 없는 경우와 동시에 있는 경우가 95.9%, 73.9%로서 통계적으로 모두 유의하였다. 이와 같이 제1기 위암이라도 림프관이나 신경초 침윤이 있는 경우 수술 후 재발할 가능성이 높기 때문에 주의 깊게 추적 검사하여 적절한 보조요법을 시행하면 생존율을 더 높일 수 있다고 사료된다.

결 론

림프절의 전이가 없는 T1/2 위암 환자에서 위벽의 침윤, 림프관 침윤, 신경초 침윤 및 림프관과 신경초의 동시침윤이 다변량 분석상으로 유의한 예후인자였으나, 다변량 분석에서는 림프관과 신경초 침윤이 동시에 있는 경우만 통계적으로 유의한 예후인자였다. 이러한 결과로 볼 때 장막의 암세포 침윤이 없고, 림프절의 전이가 없는 T1/2 위암 환자에서 림프관과 신경초의 동시침윤은 환자의 예후를 결정하는데 영향을 미치는 독립적인 인자라고 사료된다.

REFERENCES

1. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, Yamaguchi K, Adachi Y, Kitano S. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:2119-2123.
 2. Miyazaki I. Curative surgery for carcinoma of the head of pancreas. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1996;29:670-676.
 3. Nagasawa Y, Yanagita K, Tsuzita K. A study of rectal cancer with perineural invasion in specific reference to clinicopathological factors. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1991;24:1022-1028.
 4. Arthur KCL, Ronald AD, Mark LS, Gerald JH, Hubert JW. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1990;8:1457-1465.
 5. Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, Hommel G. Incidence and prognostic significance of vascular invasion in 529 gastric-cancer patients. *Int J Cancer* 1991;49:203-207.
 6. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, Tsutsusumi K, Kinoshita Y, Ueno M, Akiyama H. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia; Pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol* 1997;15:2015-2021.
 7. Setälä LP, Kosma VM, Marin S, Lipponen PK, Eskelinen MJ, Syrjänen KJ, Alhava EM. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplastic infiltration. *Br J Cancer* 1996;74:765.
 8. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Tokushige M, Saihara T, Watanabe T, Aridome K, Iwashige H, Aikou T. Carcinomatous lymphatic invasion in early gastric cancer invading into the submucosa. *Ann Surg Oncol* 1999;6:286-289.
 9. Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Ohno S, Kohnoe S, Sugimachi K. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery* 1995;117:380-385.
 10. Tanaka A, Yoshikawa H, Okuno K, Koh K, Watanabe M, Matsumura E, Yasutomi M. The importance of neural invasion (NI) as a prognostic factor in diffuse invasive gastric cancer. *Surg Today* 1997;27:692-695.
 11. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994;73:550-555.
-