

Clinicopathologic Characteristics in Node-negative Gastric Cancer Patients According to the Presence of Lymphatic Invasion

Ji Yoon Choi, Tae Kyoung Ha, and Sung Joon Kwon

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose: We evaluated the clinicopathological characteristics and prognostic impacts of lymphatic vessel invasion in gastric cancer without lymph node involvement.

Materials and Methods: Among 1,795 patients who underwent gastric surgery with gastric cancer at the department of surgery, Hanyang university college of medicine from June 1992 to March 2009, we retrospectively evaluated 890 patients with lymph node negative gastric cancer.

Results: The lymphatic vessel invasion correlated significantly with tumor stage, age, tumor size, perineural invasion and operation method. The survival rates were only significantly different between the patients with and without lymphatic vessel invasion in patients with stage Ia ($P=0.036$). Univariate and multivariate analysis demonstrated that blood vessel invasion and preoperative serum CEA level were significant factor influencing the survival rate in lymph node negative gastric cancer patients with lymphatic invasion.

Conclusions: In patients with lymph node negative gastric cancer, the survival rate is significantly lower in those with lymphatic vessel invasion than in those without. Especially, in patients with stage Ia gastric cancer, the survival rates is significantly different between those with and those without lymphatic vessel invasion. Blood vessel invasion and preoperative serum CEA level is an adverse prognostic indicator in patients with stage Ia gastric cancer with lymphatic invasion. Thus we should consider further adjuvant therapies in case of need and need to show more concern to identify gastric cancer patients early at risk for recurrence.

Key Words: Stomach neoplasms, Lymphatic invasion, Prognosis

Introduction

위암은 발생 빈도에 있어서 세계적으로 감소하는 추세이지만 한국에서는 가장 흔한 암종으로 발생률, 유병률에서 가장 높은 빈도를 차지하고 있다. 2009년 보건복지가족부 중앙 암등록 본부에서 발표한 2006~2007년 암 발생률, 1993~2007년 암 발생자의 암 생존율, 유병률 통계자료를 보면 2006년 및 2007년 각각 가장 많이 발생한 암은 위암이었으나 연령표준화 발생률은 44.3명/10만 명, 42.7명/10만 명으로 약간 감소하는 추세였고 1993년 및 2007년 위암의 5년 생존율은 각각 43.0% 및 62.1%로 19.1% 증가하였다.(1) 전체적으로 위암의 빈도는 차츰 줄어

들고 있는 양상이지만 진단 방법의 발달과 건강 검진의 기회가 늘어나면서 과거에 비해 조기위암의 비율 및 5년 생존율은 꾸준히 증가하고 있는 양상이다.(2,3) 특히 조기위암의 5년 생존율이 90%를 상회함에 따라 위암의 치료에 있어서 기능의 보존과 삶의 질 유지에 관심이 높아지고 있다.(2-4) 최근 내시경과 복강경 수술의 발전으로 환자들의 삶의 질과 수술에 따른 합병증을 줄일 수 있는 방법들이 고안되고 있으며(5) 재발이나 예후에 영향을 미칠 수 있는 인자에 관하여 많은 연구들이 시행되었다.(2-5) 위암의 예후와 관계가 있는 임상병리학적 인자들과 함께 암화과정에 작용하는 여러 물질 및 암세포 침윤과 전이에 관련된 유전자, 세포 결합 물질 및 수용체, 혈관신생촉진인자, 또는 혈관이나 림프관의 기저막 또는 내막세포의 항원에 대해 D2-40과 podoplanin을 이용한 내피세포의 면역조직화학 염색을 시행하여 림프관 침습유무를 정확히 알기 위한 노력들이 제시되고 있다.(6) 암과 관련된 여러 가지 예후 인자들 중 암세포의 림프관 침습이 유방암,(7) 자궁경부암,(8) 대장암(9)에서 국소 재발 및 원격전이에 독립예후 인자로 보고되었으며, 위암

Correspondence to: Sung Joon Kwon

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University, 17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8453, Fax: +82-2-2281-0224

E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr

Received May 6, 2010

Accepted June 10, 2010

에 있어서도 림프관 침습이 조기위암 및 진행위암에서 중요한 예후 인자의 하나로 제시된 보고가 있었으나(2-5) 충분한 연구가 이루어지고 있지 않은 상황이다. 이에 저자는 림프절 전이가 없는 위암 환자 가운데 림프관 침습 여부에 따른 임상적 특성을 분석하고 이것이 예후에 미치는 영향을 알아보려고 한다.

Materials and Methods

1992년 6월부터 2009년 3월까지 한양대학교병원 외과에서 위암으로 진단받고 치유절제술을 시행 받은 1,795명 가운데 병리조직 검사에서 림프절 전이가 없는 890명을 대상으로 림프관 침습여부에 따른 나이와 성별, 크기, 위치, 수술 종류, 위벽의 침윤 정도, 혈관과 신경주위 침습여부, 조직학적 분류, TNM 병기(AJCC 6th 분류), 전신항암화학치료 여부, 수술 전 종양표지인자값(CEA, CA19-9) 등 임상병리학적 특성에 대해 후향적 분석을 시행하였다.

절제된 림프절은 수술 직후 외과의사에 의해 분류되었으며 모든 림프절은 병리의사가 기본적으로 헤마톡실린과 에오신(Hematoxylin-eosin, H&E)으로 염색한 후 광학 현미경으로 암세포 전이 여부를 확인 하였으며 필요시 면역형광염색을 시행하였다. 림프관 침습 여부는 종양 세포가 내피세포로 둘러싸여 있는 공간에 존재하는 경우 림프관 침습이 있는 것으로 정의하였으며, 혈관 침습여부는 내피세포로 둘러싸인 공간 내에 적혈구, 피브린 응혈이 존재하거나 평활근 세포로 둘러싸인 공간에 종양세포의 존재가 있는 경우 혈관 침습이 있는 것으로 정의하였다.

대상 환자의 연령 분포는 20세에서 90세까지였으며 평균 연령은 55.8세였다. 추적기간은 1개월부터 207개월까지였으며 2010년 3월 기준으로 평균 57.5개월이었다.

림프절 전이가 없는 환자에서 림프관 침습여부에 따른 각 병기에서의 생존율의 차이를 분석 하였으며, 특히 stage Ia 664명 가운데 위암이 아닌 원인으로 사망한 경우, 즉 사고사 3명, 타장기암 5명, 양성질환으로 인한 사망 8명, 원인불명 12명 등 28명을 제외한 636명을 대상으로 질병 특이 생존율을 분석하였다.

모든 통계분석은 SPSS 13.0을 이용하였으며 림프관 침습군과 비침습군 간의 여러 임상병리학적 특징의 비교는 Chi-square test를 이용하였고, 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 생존 곡선을 구하고 그 생존 곡선을 Log-Rank test로 검정하였다. 생존율에 대한 다변량 분석은 Cox 회귀법을 사용하였으며 $P < 0.05$ 를 통계적으로 의미있는 것으로 간주하였다.

Results

1. 림프관 침습의 빈도 및 림프관 침습 여부에 따른 임상병리학적 특성

림프절 전이가 없는 890예의 전체 대상자 중 림프관 침습은 176예(19.78%), 림프관 침습이 없는 예는 714예(80.22%)에서 관찰되었다. 림프관 침습 양성군의 평균 연령은 58.7 ± 11.1 세로 음성군 56.4 ± 11.6 세보다 높았다($P=0.012$). 수술 방법에 있어서 림프관 침습 양성군에서 위 전절제술은 18.2%로 음성군 12.3%보다 많이 시행되었으며($P=0.042$) 신경주위 침습 예는 림프관 침습 양성인 군에서 17.1%로 음성인 군 3.22%보다 많았고($P < 0.001$) 종양의 평균 크기는 림프관 침습이 있는 예가 4.4 ± 2.3 cm로 침습이 없는 예의 3.3 ± 2.2 cm보다 컸다($P < 0.001$). 위벽의 침윤 깊이는 림프관 침습 양성군의 경우 점막층 6.25%, 점막하층 38.6%, 고유근층 19.9%, 장막하층 16.5%, 장막층 18.2%, 주변장기 침윤 0.57%, 림프관 침습 음성군의 경우 점막층 54.34%, 점막하층 27.59%, 고유근층 7.14%, 장막하층 6.86%, 장막층 3.36%, 주변장기 침윤 0.70%로 림프관 침습이 있는 예가 없는 예보다 깊이 침윤한 경우가 많았으며($P < 0.001$), TNM 병기(AJCC 6th 분류)에 따른 분포는 림프관 침습 양성군이 stage Ia 44.89%, stage Ib 36.36%, stage II 18.18%, stage IIIa 0.57%, 림프관 침습 음성군이 stage Ia 81.93%, stage Ib 14.01%, stage II 3.36%, stage IIIa 0.70%로 림프관 침습이 있는 예가 침습이 없는 예보다 진행된 병기가 많았다($P < 0.001$). 또한 림프관 침습이 있는 경우 경구용과 전신 항암 화학치료를 받은 예는 각각 26.1%과 17%로 림프관 침습이 없는 경우보다 많았다($P < 0.001$). 그러나 성별, 림프절 절제범위, 절제된 림프절의 수, 혈관 침윤 여부, 암의 발생위치, 조직학적 분류, 수술 전 혈청 CEA, CA19-9값 등의 차이는 두 군 간에 유의하지 않았다(Table 1).

2. 림프관 침습 여부에 따른 생존율

림프절 전이가 없는 전체 890예의 환자를 대상으로 림프관 침습 여부에 따른 누적 생존율을 비교하면 림프관 침습이 있는 예가 없는 예보다 유의하게 낮았으며($P=0.005$) (Fig. 1), TNM 병기(AJCC 6th 분류)에 따라 분석한 결과 stage Ia에서만 림프관 침습이 있는 경우가 없는 경우보다 유의하게 생존율이 낮았다($P=0.036$) (Fig. 2).

3. 림프관 침습 여부에 따른 stage Ia 환자의 임상병리학적 특징과 생존율

림프관 침습여부에 따라 생존율이 유의하게 차이를 보였던 stage Ia 636예를 대상으로 임상병리학적 특징과 5년 생존율의

Table 1. Clinicopathological findings according to the presence of lymphatic invasion

Lymphatic invasion	Positive		Negative		P-value
	n=176	%	n=714	%	
Age					0.012
Mean (years)	58.7±11.1		56.3±11.6		
Sex					NS
Male	122	69.32	476	66.67	
Female	54	30.68	238	33.33	
Operation method					0.042
Subtotal gastrectomy	144	81.82	626	87.68	
Total gastrectomy	32	18.18	88	12.32	
Lymph node dissection					NS
D1	2	1.14	11	1.54	
D2	143	81.25	610	85.43	
>D2	31	17.61	93	13.03	
Dissected lymph node					NS
Mean (NO.)	37.0±13.7		36.0±13.5		
Blood vessel invasion					NS
Positive	7	3.98	13	1.82	
Negative	169	96.02	701	98.18	
Perineural invasion					<0.001
Positive	30	17.05	23	3.22	
Negative	146	82.95	691	96.78	
Site					NS
Lower 1/3	86	48.86	347	48.6	
Middle 1/3	72	40.91	324	45.38	
Upper 1/3	18	10.23	43	6.02	
Size					<0.001
Mean (cm)	4.4±2.3		3.3±2.2		
Histology					NS
Differentiated	102	57.95	394	55.18	
Undifferentiated	74	42.05	320	44.82	
Depth of invasion					<0.001
Mucosa	11	6.25	388	54.34	
Submucosa	68	38.64	197	27.59	
Proper muscle	35	19.89	51	7.14	
Subserosa	29	16.48	49	6.86	
Serosa	32	18.18	24	3.36	
Adjacent organ invasion	1	0.57	5	0.7	
Stage					<0.001
Ia	79	44.89	585	81.93	
Ib	64	36.36	100	14.01	
II	32	18.18	24	3.36	
IIIa	1	0.57	5	0.7	

Table 1. Continued

Lymphatic invasion	Positive		Negative		P-value
	n=176	%	n=714	%	
Chemotherapy					<0.001
None	100	56.82	578	80.95	
Oral	46	26.14	72	10.08	
Systemic	30	17.04	64	8.96	
Preoperative CEA					NS
≥5	8	4.55	47	6.58	
<5	168	95.45	667	93.42	
Preoperative CA19-9					NS
≥39	0	0	4	0.56	
<39	176	100	710	99.44	

NS = not significant; CEA = carcino embryonic antigen.

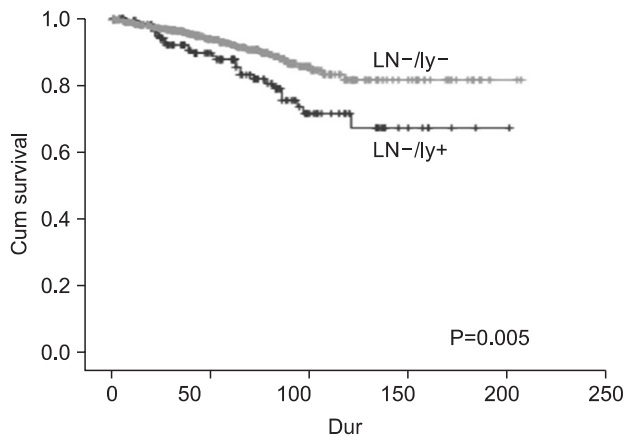


Fig.1. Survival rate of lymph node negative gastric cancer patients according to the presence of lymphatic invasion(LN- = lymph node negative; ly+ = lymphatic invasion positive; ly- = lymphatic invasion negative).

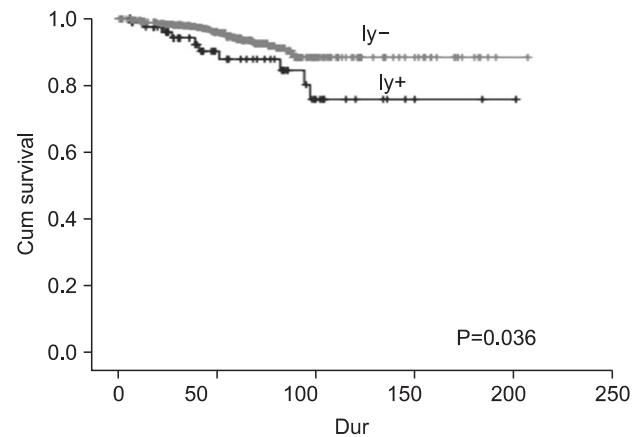


Fig.2. Survival rate of lymph node negative stage Ia gastric cancer patients according to the presence of lymphatic invasion (ly+ = lymphatic invasion positive; ly- = lymphatic invasion negative).

상관관계 분석하였다. 5년 생존율은 림프관 침습이 있는 경우와 없는 경우 각각 92.90%, 97.80%로 림프관 침습이 있는 경우가 유의하게 생존율이 낮았으며($P=0.041$), 혈관 침습이 있는 경우와 없는 경우 각각 76.20%, 97.60%로 혈관 침습이 있는 경우 유의하게 낮았고($P<0.001$), 수술 전 혈청 CEA 측정값이 5 이상인 경우와 5이하인 경우 각각 90.60%, 97.60%로 5 이상인 경우 중간유의도 수준으로 낮았다($P=0.075$) (Table 2).

4. 림프관 침습이 있는 stage Ia 환자의 예후 인자와 생존율

림프관 침습 여부에 따른 병기별 생존율 비교 분석결과 stage Ia에서만 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이에 림프절 전이가 없고 림프관 침습이 있는 stage Ia 환자 74예를 대상으로 5년 생존율을 구한 결과 혈관 침습이 있는 경우 50.00%, 없는 경우 94.20%로 혈관 침습이 있는 경우 유의하게 낮았으며($P=0.002$),

수술 전 혈청 CEA 측정값이 5 이상인 경우 50.00%, 5 이하인 경우 94.4%로 5 이하인 경우가 유의하게 생존율이 높았다($P=0.001$) (Table 3). 다변량 분석결과 혈관 침습여부, 수술 전 혈청 CEA 측정값은 림프절 전이가 없고 림프관 침습이 있는 stage Ia 위암 환자에서 생존율에 영향을 주는 독립적인 위험인자로 유의하였다(Table 4).

Discussion

위암의 예후에 영향을 주는 임상병리학적 특징으로는 종양의 위벽 침윤도, 림프절 전이, 원격 전이, 종양의 육안적 형태, 종양의 크기 및 병리조직학적 분화도 등이 있다.(2,3) 이러한 예후 인자들을 통하여 위암환자의 예후를 어느 정도 예측할 수 있으나 동일한 임상 병리학적 특성을 갖고 있는 경우에도 환자에

Table 2. Univariate survival analysis in stage Ia gastric cancer patients

	No	5-year survival	P value
Sex			
Male	427	97.1%	NS
Female	209	97.7%	
Age (years)			
≥58	333	96.20%	NS
<58	303	98.30%	
Site			
Antrum	315	96.20%	NS
Middle	293	98.30%	
Cardia	28	100.00%	
Operation method			
Subtotal gastrectomy	574	97.20%	NS
Total gastrectomy	62	98.30%	
Size			
≥3	302	97.10%	NS
<3	334	97.40%	
Histology			
Differentiated	377	96.30%	NS
Undifferentiated	259	98.60%	
Lymphatic invasion			
Positive	74	92.90%	0.041
Negative	562	97.80%	
Blood vessel invasion			
Positive	10	76.20%	0.000
Negative	626	97.60%	
Perineural invasion			
Positive	13	100%	NS
Negative	623	97.20%	
Lymph node dissection			
D1	11	88.90%	NS
D2	558	97.00%	
>D2	67	100.00%	
Gross type			
Elevated	94	94.90%	NS
Flat	92	100.00%	
Depression	450	97.20%	
Depth of invasion			
Mucosa	386	97.60%	NS
Submucosa	250	96.80%	
Preoperative CEA			
≥5	34	90.60%	0.075
<5	602	97.60%	

Table 2. Continued

	No	5-year survival	P-value
Preoperative CA19-9			
≥39	3	100%	NS
<39	633	97.30%	
Dissected lymph node			
≥35	303	98.40%	NS
<35	333	96.20%	

NS = not significant; CEA = carcino embryonic antigen.

따라 다양한 예후를 보이므로 보다 세분화되고 특성화된 예후 인자를 찾기 위한 시도들이 이루어지고 있다.

암과 관련된 여러 가지 예후 인자들 중 암세포의 림프관 침습이 국소재발이나 원격 전이와 관계가 있다고 보고되고 있다. 유방암(6)에 있어서 림프관 침습은 액와 림프절 전이 유무에 관계없이 원격 전이의 발생률을 높이는 독립 예후 인자로 알려져 있으며 자궁경부암과 자궁내막암(7)에서도 림프관 침습이 있는 경우 높은 전이율과 불량한 예후를 보이고, 대장암(8)에 있어서도 종양세포의 림프관 침습이 있는 군에서 높은 림프절 전이율과 국소 재발률, 낮은 생존율을 나타내는 독립 예후 인자로 보고되고 있다.

위암에 있어서도 림프관 침습이 조기위암 및 진행위암에서 중요한 예후 인자의 하나로 제시된 보고들이 있으나 아직은 부족한 형편이다.(2-5,10) Ichikawa 등(10)이 근치적 위절제수술을 시행한 환자 중 림프절 전이가 없는 828명을 대상으로 분석한 결과 림프관 침습은 조기위암과 진행위암에서 각각 9.8%, 49.2%로 진행위암에 더 많았으며 종양의 위치, 크기, 침윤 깊이에 따라 의미 있게 차이가 있었고 단변량 및 다변량 분석에서도 림프관 침습 여부는 생존율이 모두 의미있게 낮았다.

또한 Kim 등(2)은 근치적 위절제수술이 시행된 206명에서 림프절 전이가 없는 T1과 T2 위암 환자를 대상으로 예후 인자와 생존율과의 관계를 분석한 결과 위암의 크기, 위치 및 조직학적 형태는 생존율에 직접적인 영향을 미치지 못하였으나 위벽의 침윤 정도, 림프관 침습, 신경주위 침습, 림프관과 신경주위 침습이 동시에 있는 경우 생존율에 유의한 차이를 보였고 다변량 분석에서는 림프관과 신경주위 침습이 동시에 있는 경우만 통계적으로 유의하였다.

림프관 침습은 림프절 전이 여부와 깊은 상관관계가 있어 림프절 전이를 예측할 수 있는 인자이며, 재발률 및 전체 생존율에 영향을 주는 예후 인자이다. 종양세포의 림프관을 통한 림프절 전이는 여러 단계를 통해서 이루어진다. 종양세포가 기저막을 뚫고 간질조직을 가로질러 혈관 기저막을 뚫고 순환계에 들어가며 순환계 내에서 종양세포는 혈구세포와 유착하여 종양세포 색전을 형성하고 이들은 순환계의 내피세포에 착상하여

Table 3. Univariate survival analysis in stage Ia (lymph node negative/lymphatic invasion positive) gastric cancer patients

	No.	5-year survival	P-value
Sex			
Male	49	91.00%	
Female	25	100.00%	NS
Age (years)			
≥58	39	90.20%	
<58	35	95.80%	NS
Site			
Antrum	35	85.20%	
Middle	29	100.00%	
Cardia	8	100.00%	NS
Operation method			
Subtotal gastrectomy	63	93.30%	
Total gastrectomy	11	90.90%	NS
Size			
≥3	48	94.20%	
<3	26	89.20%	NS
Histology			
Differentiated	48	88.20%	
Undifferentiated	26	100.00%	NS
Blood vessel invasion			
Positive	2	50.00%	
Negative	72	94.20%	0.002
Perineural invasion			
Positive	7	100.00%	
Negative	67	92.00%	NS
Gross type			
Elevated	18	84.60%	
Flat	10	100.00%	
Depression	46	94.90%	NS
Depth of invasion			
Mucosa	11	90.00%	
Submucosa	63	93.40%	NS
Preoperative CEA			
≥5	2	50.00%	
<5	72	94.40%	0.001
Preoperative CA19-9			
≥39	0	93.00%	
<39	74		NS
Dissected lymph node			
≥35	37	93.50%	
<35	37	92.60%	NS

NS = not significant; CEA = carcino embryonic antigen.

Table 4. Multivariate survival analysis in stage Ia (lymph node negative/lymphatic invasion positive) gastric cancer patients

	P-value	Odds ratio	95% confidence interval
Blood vessel invasion			
Positive	0.012	22.038	1.985~244.734
Negative		1.000	
CEA			
≥5	0.012	26.402	2.071~336.626
<5		1.000	

CEA = carcino embryonic antigen.

기저막을 뚫고 방출되어 전이 병소를 만든다.(10-12) 그러나 경우에 따라서 림프관 전이가 있으나 림프절 전이가 없는 경우를 볼 수 있는데 이는 림프관 전이가 잠재적으로 림프절 전이 가능성을 가지고 있기는 하나 진행 단계에 차이가 있기 때문이다. 첫째 조직학적 진단 시 각각의 절단면마다 지연성 전이가 존재할 수 있고, 둘째 미세전이의 경우 H&E 염색 하에 광학현미경을 이용해서는 종양세포의 존재여부를 확인할 수 없고 면역조직화학염색을 통해서만 확인할 수 있으며, 셋째 림프 순환계에 들어간 종양세포 색전이 림프관의 내피세포에 착상하지 못하여 림프절 전이를 일으키지 않을 수 있다.(10)

림프절 전이가 없는 경우 림프관 침습 여부에 따라 환자의 생존율에 유의한 차이가 있을 수 있으며 경우에 따라 동일한 병기의 위암 사이에서도 림프관 침습도에 따라 생존율에 차이가 있는 경우가 있다(13).

전체 위암에서 림프관 침습의 빈도는 7.2~58%까지 연구자에 따라 다양하게 보고되며 본 연구에서는 19.78%로 보고되었고(2,3,10) 유방암이나 대장암에 있어서 림프관 침습의 빈도도 이와 비슷하게 나타났다.(7,9) 이처럼 연구자에 따라 림프관 침습의 빈도에 차이를 보이는 이유는 조직학적 진단 시 시행되는 H&E 염색만으로는 림프관 침습 유무를 특이적으로 확인할 수 없으며 염증반응이나 섬유화, 암조직에 의한 림프관 수축 등에 의해 조직절편의 제한이 있을 수 있기 때문이다.(14,15) 또한 림프관과 혈관이 미세혈관 수준에서 서로 연결되어 있어 각각 다른 전이경로를 나타낸다고 볼 수 없고 혈관 및 림프관 침습이 서로 상관관계를 가지고 있기 때문이다.(15,16)

최근 위암의 예후와 관계가 있는 임상병리학적 인자들과 함께 암화과정에 작용하는 여러 물질 및 암세포 침윤과 전이에 관련된 유전자, 세포 결합 물질 및 수용체, 혈관신생촉진인자, 또는 혈관이나 림프관의 기저막 또는 내막세포의 항원에 대해 면역조직화학염색을 시행하여 림프관 침습유무를 정확히 알기 위한 노력들이 제시되고 있다.(7-9) 예로 D2-40과 podoplanin을 이용한 내피세포의 면역조직화학염색이 있는데 D2-40은 악성조직을 포함한 다양한 조직의 림프계 내막세포에 부착하

는 단일클론항체로 위벽의 면역조직화학염색을 하면 림프관을 선택적으로 구분할 수 있어 종양세포의 림프관 침습여부를 확인할 수 있고,(17) podocyte의 표면에 있는 단백에서 기원한 podoplanin에 면역조직화학염색을 시행하여 림프관의 내막세포의 침습여부를 확인하는 연구도 있다.(18) 이처럼 림프절 미세 전이의 중요성이 높아지면서 림프절 전이가 없는 위암 환자에 종양 주변의 림프관의 면역조직화학염색은 림프관 침습 여부 및 모세 림프관 침습여부에 대한 정확도를 높여주고 있다.(19)

본 연구에서 림프관 침습여부에 따라 생존율이 의미 있게 차이있었던 stage Ia예를 대상으로 예후 인자와 5년 생존율의 관계를 보면 림프관 침습이 있는 경우, 혈관 침습이 있는 경우, 수술 전 혈청 CEA 측정값이 5 이상인 경우 생존율이 유의하게 낮았다($P=0.075$). 이들 중 림프절 전이가 없고 림프관 침습이 있는 stage Ia 환자 74예를 대상으로 한 5년 생존율은 혈관 침습이 있는 경우 혈관 침습이 없는 경우보다 유의하게 낮았으며 ($P=0.002$), 수술 전 혈청 CEA 측정값이 5 이하인 경우 유의하게 높았고($P=0.001$), 다변량 분석결과 혈관 침습여부, 수술 전 혈청 CEA 측정값은 림프절 전이가 없고 림프관 침습이 있는 stage Ia 위암 환자에서 생존율에 영향을 주는 독립적인 위험 인자로 유의하였다.

전체적으로 위암의 빈도는 차츰 줄어 들고 있는 양상이지만 과거에 비해 조기위암의 비율 및 5년 생존율은 꾸준히 증가하고 있고 특히 조기위암의 경우 수술 후 5년 생존율이 90%를 넘고 있으나 환자의 5%에서는 국소재발이나 원격전이가 발생하고 있다.(2,3) 최근 조기위암의 치료에 있어 림프절 전이가 없는 경우 원발병소의 절제술 외에도 내시경하 점막절제나 복강경하 췌기절제술 등이 적용되고 있는데 이는 림프절 절제 없이 근치적 절제만으로 치료가 될 수 있다는 보고 때문이다.(5,20) 하지만 수술 전 시행되는 복부단층촬영과 양전자단층촬영(PET)만으로 림프절 전이여부에 대한 정확한 진단이 가능하지 않아 수술 후 종양의 육안적 소견과 병리소견을 통해 림프절 전이 여부를 판단하려는 많은 노력이 이루어져 왔다. 림프관 침습과 림프절 전이여부의 상관관계, 림프절 전이가 없는 경우 림프관 침습과 생존율의 상관관계를 고려했을 때 원발암만의 절제를 하는 수술들로 절제 후 근치도를 판단할 것이 아니라 림프관 침습에 대한 고려가 반드시 필요하다. 본 연구는 림프관 침습 여부에 따른 생존율을 비교함으로써 예후 인자로써의 의의를 확인하였으나 림프관 침습여부와 암세포의 미세전이, 재발여부와 의 관계에 대한 좀 더 다양한 연구가 필요하다.

2007년 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)에서는 림프절 전이가 없고 림프관 침습이 있는 T1 위암 환자에 있어서 근치적 수술을 시행 받은 경우 수술 자체로 치료가 충분하여 추가로 전신항암화학치료가 필요하지 않다고 보고하고 있

다.(4) 또한 림프관 침습 자체가 림프관 침습이 없는 경우보다 재발률이 높기 때문에 수술 후 적절한 치료를 받아야 생존율을 더 높일 수 있다는 보고들도 있다.(2,10,21)

그러나 아직까지 림프절 전이가 없는 조기위암 환자에 있어서 유효한 보조치료 요법에 대한 연구가 부족하여, 5년 생존율이 90% 이상 되는 조기위암 환자에 있어 추가적으로 전신 항암 화학치료의 시행 여부를 판단하기는 이르다. 본 연구의 예들에서는 림프절 전이가 없는 stage Ia에 대하여 수술 후 보조치료를 시행하지 않았지만 림프절 전이가 없고 림프관 침습이 있는 위암 환자에 있어서 보조치료를 받은 환자와 그렇지 않은 환자에 있어서 보조치료와 관련된 부작용 및 이에 따른 생존율 향상의 효용성에 대한 연구를 통해 필요한 경우의 환자에게 치료효과가 가장 좋은 보조치료요법을 고려하는 등의 노력이 필요하며 재발의 조기발견을 위해 림프관 전이여부를 포함한 여러 예후 인자에 대한 지속적인 관심이 필요하다.

Conclusions

림프관은 림프절 전이의 중요한 통로이기 때문에 림프관 침습은 위암의 중요한 예후 인자들 중 하나이다. 따라서 우리가 현재 중요시 하고 있는 위벽의 침윤 정도, 림프절 전이, 원격전이 외에 림프관 침습 여부에 따른 위암 예후관련 인자들에 대한 보다 세부적인 분류가 필요하며, 생존율이 높은 병기라도 림프관 침습이 있는 경우 수술 후 불량한 예후를 보일 수 있으므로 환자에게 보조치료의 부작용과 생존율 향상의 효용성을 잘 고려하여 필요한 경우 유효한 보조요법의 사용을 고려하거나 재발의 조기발견을 위한 특별한 관심이 필요하겠다.

References

1. <http://www.cancer.go.kr/> Accessed December 28, 2009
2. Kim W, Park CH, Park SM, Park WB, Lim KW, Kim SN. Prognostic significance of lymphatic and perineural invasions in patients with gastric cancer who have no lymph node and serosal involvement. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2001;1:77-82.
3. Huh H, Hyung WJ, Chen J, Choi SH, Noh SH. Implication of lymphatic or blood vessel invasion in early gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2003;64:134-139.
4. Liu C, Zhang R, Lu Y, Li H, Lu P, Yao F, et al. Prognostic role of lymphatic vessel invasion in early gastric cancer: a retrospective study of 188 cases. *Surg Oncol* 2010;19:4-10.
5. Kim JJ, Song KY, Hur H, Hur JI, Park SM, Park CH. Lymph node micrometastasis in node negative early gastric cancer.

- Eur J Surg Oncol 2009;35:409-414.
6. Sako A, Kitayama J, Ishikawa M, Yamashita H, Nagawa H. Impact of immunohistochemically identified lymphatic invasion on nodal metastasis in early gastric cancer Gastric Cancer 2006;9:295-302.
 7. Braun M, Flucke U, Debald M, Walgenbach-Bruenagel G, Walgenbach KJ, Höller T, et al. Detection of lymphovascular invasion in early breast cancer by D2-40 (podoplanin): a clinically useful predictor for axillary lymph node metastases. Breast Cancer Res Treat 2008;112:503-511.
 8. Saptefrați L, Cîmpean AM, Ciornii A, Ceașu R, Eșanu N, Raica M. Identification of lymphatic vessels and prognostic value of lymphatic microvessel density in lesions of the uterine cervix. Rom J Morphol Embryol 2009;50:589-594.
 9. Walgenbach-Bruenagel G, Tolba RH, Varnai AD, Bollmann M, Hirner A, Walgenbach KJ. Detection of lymphatic invasion in early stage primary colorectal cancer with the monoclonal antibody D2-40. Eur Surg Res 2006;38:438-444.
 10. Ichikawa D, Kubota T, Kikuchi S, Fujiwara H, Konishi H, Tsujiura M, et al. Prognostic impact of lymphatic invasion in patients with node-negative gastric cancer. J Surg Oncol 2009;100:111-114.
 11. Gao P, Zhou GY, Zhang QH, Su ZX, Zhang TG, Xiang L, et al. Lymphangiogenesis in gastric carcinoma correlates with prognosis. J Pathol 2009;218:192-200.
 12. Da MX, Wu Z, Tian HW. Tumor lymphangiogenesis and lymphangiogenic growth factors. Arch Med Res 2008;39:365-372.
 13. Woo JT, Park KH, Yu YW, Park SW, Lee HI, Joo DH, et al. Lymphatic, vessel, and neural invasions in gastric cancer and its significance in prognosis. J Korean Surg Soc 2000;58:389-395.
 14. Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, Min JS, Noh SH. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:562-567
 15. Del Casar JM, Corte MD, Alvarez A, García I, Bongera M, González LO, et al. Lymphatic and/or blood vessel invasion in gastric cancer: relationship with clinicopathological parameters, biological factors and prognostic significance. J Cancer Res Clin Oncol 2008;134:153-161.
 16. Kim MW, Cho YK, Lee KP, Jeong SK. Early prognostic significance of lymphatic vessel invasion in gastric cancer. J Korean Surg Soc 1997;53:525-534.
 17. Kim JH, Park SS, Park SH, Kim SJ, Mok YJ, Kim CS, et al. Clinical significance of immunohistochemically-identified lymphatic and/or blood vessel tumor invasion in gastric cancer. J Surg Res 2009 [in print].
 18. Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, Kurozumi K, Nakahara M, Nakao K, et al. Importance of lymph vessels in gastric cancer: a prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer? J Clin Pathol 2006;59:77-82.
 19. Yu JW, Wu JG, Tajima Y, Li XQ, Du GY, Zheng LH, et al. Study on lymph node metastasis correlated to lymphangiogenesis, lymphatic vessel invasion, and lymph node micrometastasis in gastric cancer? J Surg Res 2009;11:1-9.
 20. Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, Chen J, Choi SH, Noh SH. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. J Surg Oncol 2004;85:181-186.
 21. Kunisaki C, Makino H, Kimura J, Takagawa R, Kosaka T, Ono HA, et al. Impact of lymphovascular invasion in patients with stage I gastric cancer. Surgery 2010;147:204-211.