대한외과학회지 : 제60권 제3호
Vol. 60, No. 3, March, 2001

□ 원 저 □

장막층 침윤 T3 위암에서 예후 및 림프절 전이 예측인자

한양대학교 의과대학 일반외과학교실

권 성 준

Predictive Factors for Prognosis and Lymph Node Metastasis in Serosa-penetrating T3 Gastric Cancer

Sung Joon Kwon, M.D.

Purpose: The aim of this study was to evaluate the predictive factors influencing lymph node (LN) metastasis in serosa-penetrating (T3) gastric cancer, and to discern the prognostic factors.
Methods: Various clinicopathological factors including age, sex, LN status, tumor growth potential (Ki-67), local immune function (S100), tumor site, macroscopic appearance, tumor size, histologic type, lymphatic and venous infiltration, perineural invasion, pattern of tumor growth margin, stromal reaction were investigated in 105 T3 gastric cancer patients who underwent curative gastrectomy.
Results: Among various clinicopathological factors, LN status, tumor size, perineural invasion, pattern of tumor margin and stromal reaction were statistically significant according to univariate survival analysis. In Cox regression analysis, LN status was the most significant prognostic factor (odds ratio; 12.5612). When various clinicopathological factors were compared between the LN positive group (n=66) and the negative group (n=39), lymphocyte infiltration (p=0.008), pushing border (p=0.008), no lymphatic invasion (p=0.002) were more frequent in the LN negative group. On multiple logistic regression analysis, lymphocyte infiltration (odds ratio; 0.2596) and lymphatic invasion (odds ratio; 2.8907) were significant influencing factors for LN metastasis. In the LN negative group, survival in patients with extensive fibrosis was significantly (p=0.0064) poorer than those with no fibrosis.
Conclusion: In serosa-penetrating gastric cancer, LN status was the most significant prognostic factor. Lymphocyte infiltration and lymphatic vessel invasion were useful factors in estimating LN metastasis. In the LN negative group with extensive fibrosis, adjuvant treatment will be needed even after curative surgery. **(J Korean Surg Soc 2001;60:302-308)**

Key Words: Prognosis, Lymph node metastasis, Predictive factors, T3 gastric cancer
중심 단어: 예후, 림프절 전이, 예측인자, T3 위암

Department of General Surgery, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

서 론

위암환자에 있어 림프절 전이는 종양세포의 위벽 침윤 정도와 비례하여 그 양성률이 증가하는 것으로 알려져 있다.(*1*) 장막층 이상을 침윤한 진행성 위암환자의 경우 대부분에 있어 림프절 전이가 양성이나 소수의 환자에서는 림프절 전이가 없다. 림프절 전이여부에 영향을 미치는 인자를 수술 전에 알 수 있다면 수술 시 림프절 곽청의 범위를 보다 분별있게 시행할 수 있겠다. 또한 동일한 정도의 위벽 침윤을 보이는 환자에 있어 림프절 전이가 없는 경우는 전이양성인 경우에 비하여 우월한 예후를 보이나 이들 림프절 전이 음성군에 있어 예후에 독립적으로 악영향을 미치는 인자를 알 수 있다면 치유 절제술이 시행되었다 하여도 수술 후 보조 요법의 적용을 적극적으로 고려해야 할 것이다. 그러나 진행위암을 이러한 관점에서 분석하여 이를 환자의 예후 예측이나 보다 효과적인 보조치료의 적용원칙 등에 이용하려는 연구보고는 드물다. 이에 저자는 장막층을 관통한 T3 위암 환자를 대상으로 하여 림프절 전이 유무에 따라 여러 임상병리학적 특성을 비교 분석하였고 또한 위암환자의 예후에 영향을 미치는 임상병리학적 인자를 알아보았다. 이를 위하여 기존에 알려진 예후 관련 인자와 더불어 기질반응의 양상(*2,3*)과 종양 성장연의 형태학적 특성(*4*) 및 종양세포의 성장 능력(*5*)과 종양내 국소 면역 수준(*6*) 또한 의미 있는 예후 관련 인자라고 보고되고 있어 이에 대한 검토를 위하여 본 연구에서는 Ki-67, S-100 단백질에 대한 면역 조직화학적 염

책임저자 : 권성준, 서울시 성동구 행당동 17
㉮ 133-792, 한양대학교 의과대학 일반외과학교실
Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224
Email: sjkwon@email.hanyang.ac.kr
접수일 : 2000년 12월 18일, 게재승인일 : 2001년 2월 3일
이 논문은 2000년 한양대학교 교내연구비 지원으로 연구되었음.

색의 시행과 더불어 모든 대상 환자의 조직 슬라이드에 대한 재검토를 시행하였다.

방 법

1992년부터 1999년 사이에 한양대학병원 일반외과에서 장막침윤 양성(T3) 진행위암으로 병리학적 진단이 되었고 치유절제술이 시행된 105명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 남자가 71명 여자가 34명이었고 평균연령은 54.3세(범위; 27～76세)였다. 림프절 전이 정도는 제 5판 UICC TNM 병기규약집에서의 규정(7)을 따라 전이된 림프절의 숫자가 1～6개는 N1, 7～15개는 N2, 16개 이상은 N3로 정의하였을때 N0가 39명, N1이 22명, N2가 21명, 그리고 N3가 23명이었다. 수술 후 추적기간은 평균 40.1개월(범위; 3～94개월)이었다. 종양의 크기는 평균크기(7 cm)를 중심으로 구분하였으며 조직형은 고분화 선암, 중분화 선암, 유두상 선암을 분화형으로, 인환세포암, 저분화 선암, 점액선암을 미분화형으로 구분하였다. 종양의 증식부 변연의 형태는 압박형(pushing border)과 미만성 침윤형으로 구분하였다(Fig. 1). 기질반응(stromal reaction)은 림프구의 침윤 여부로도 구분하였고 섬유증(fibrosis)의 발생정도에 의해서도 구분하였다(Fig. 2).

1) 면역조직화학염색 및 판독

광학현미경으로 관찰하여 고정과 보존상태가 양호하면서 정상 점막을 포함하여 가장 깊은 부위까지 암세포의 침윤이 관찰되는 파라핀 블록을 선택하여 병리학적 검색을 시행하였다. Ki-67 염색에 한해서 포르말린 고정으로 인하여 조직내 감추어진 항원을 노출시키기 위해 10 mmol/L의 citric acid buffer (pH 6.0)용액에 담궈 microwave oven

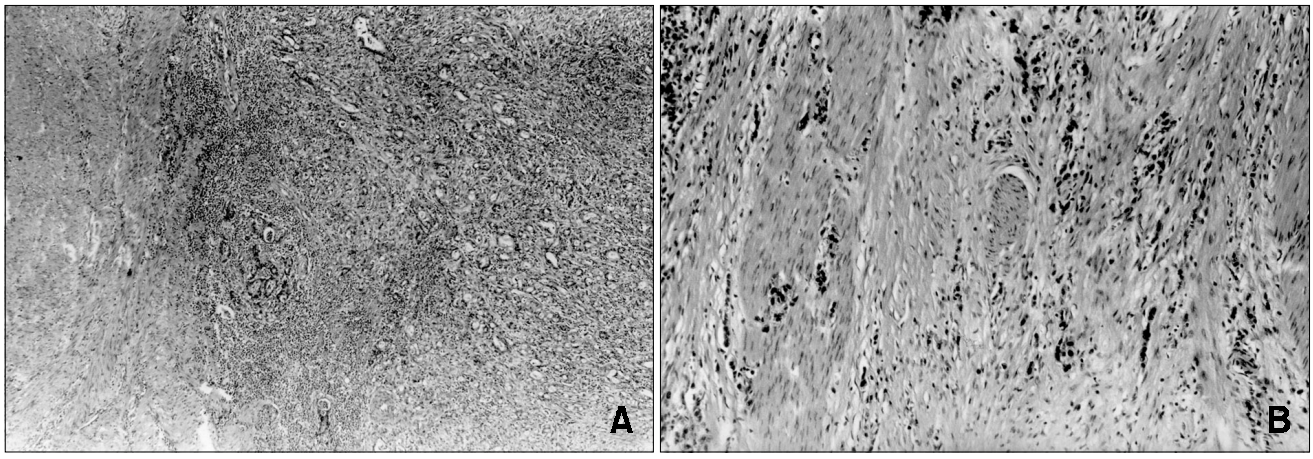

Fig. 1. A: This photograph shows a gastric cancer with a pushing border. B: The border of the tumor infiltrates the muscle (H&E stain, ×100).

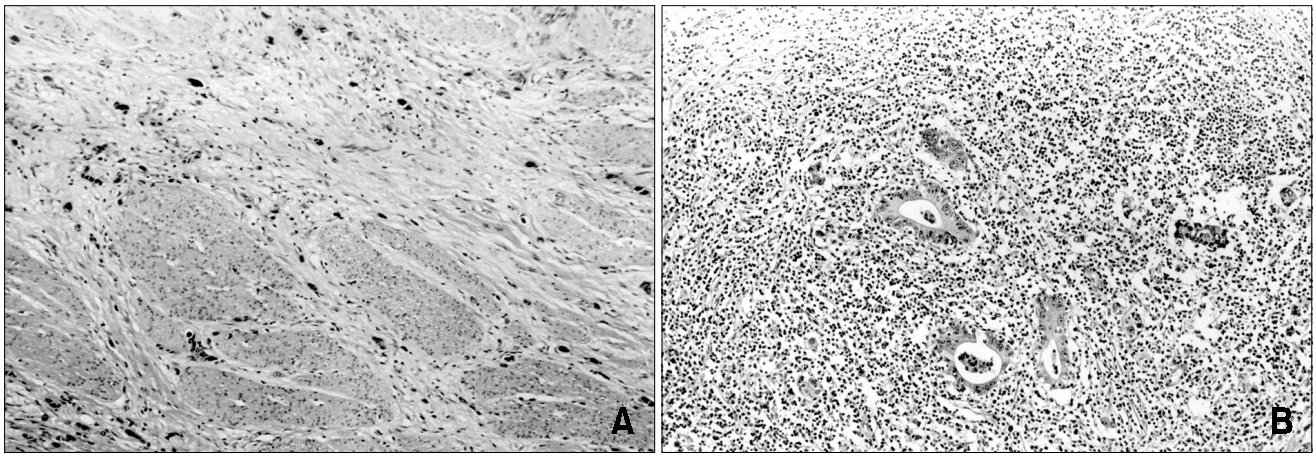

Fig. 2. A: This photograph shows a extensive fibrosis. B: This photograph shows a lymphocytic stroma with no fibrosis (H&E stain, ×100).

을 이용하여 10분간 가열한 후 30분간 실온에 두었다. 모두 내인성 peroxidase의 차단을 위해 3% 과산화수소로 15분간 처리하였고 증류수로 수세하였다. 이후 과정은 DAKO사의 labeled streptavidin biotin (LSAB) kit를 이용하여 시행하였다. 국소 면역수준을 알기위해 슬라이드는 일차항체인 S-100 (Signet Lab., Dedham, MA, 1 : 50 dilution)과 MIB-1 antibody (Ki-67 antigen, Immunotech, Westbrook, ME, 1 : 100 dilution)로 반응시켰으며 tris-buffer (pH 7.6)로 수세하였다. S-100 단백 양성인 수지상 세포(dendritic cell)는 점막에 위치한 암 조직과 주위 정상점막에서 관찰하였다. Ki-67의 labeling index (LI)는 그 평균값(60%)을 중

Table 1. Prognosis and clinicopathological profiles in advanced gastric cancer

Factors		No. of patients	5 YSR	p value
Age	<58 yr	58	41.8	0.7921
	≥58 yr	47	42.4	
Sex	Male	71	43.1	0.6762
	Female	34	40.4	
LN	N0	39	78.6	0.0000
	N1	22	50.0	
	N2	21	28.6	
	N3	23	0	
Ki 67	<60%	50	40.5	0.8888
	≥60%	55	43.5	
S100	<18%	67	40.1	0.9379
	≥18%	38	44.3	
Site	Lower 1/3	54	37.6	0.4836
	Middle 1/3	38	48.3	
	Upper 1/3	13	42.3	
Macro.*	Borrmann 2	14	58.3	0.1876
	Borrmann 3	85	40.1	
	Borrmann 4	6	16.7	
Size	<7 cm	54	50.4	0.0447
	≥7 cm	51	32.9	
Histo.†	Diff.‡	30	53.0	0.1726
	Undiff.§	75	38.2	
Ly	−	23	58.1	0.2487
	+	82	37.9	
Vi	−	76	44.8	0.1209
	+	29	33.2	
PNI	−	46	54.7	0.0320
	+	59	32.7	
Margin	PB	37	59.8	0.0377
	DI	68	33.0	
SR	LI (+)	23	69.4	0.0162
	LI (−)	82	34.5	
	Fibrosis (+)	53	28.1	0.0229
	Fibrosis (−)	52	57.2	

5 YSR = 5 year survival rate; LN = lymph node; Macro.* = macroscopic appearance; Histo.† = histologic type; diff.‡ = differentiated type; undiff.§ = undifferentiated type; Ly = lymphatic vessel invasion; Vi = venous invasion; PNI = perineural invasion; PB = pushing border; DI = diffuse infiltration; SR = stromal reaction; LI = lymphocyte infiltration.

Table 2. Multivariate cox regression survival analysis

Variables	Significance	95% Confidence interval	Odds ratio
N0	0.0000		
N1	0.0281	1.1186～7.2199	2.8419
N2	0.0015	1.7419～10.5107	4.2788
N3	0.0000	5.2886～29.8348	12.5612

Table 3. Clinicopathological profiles according to the status of lymph node metastasis

		LN (−)* (n=39) (%)	LN (+)† (n=66) (%)	p value
Age (mean) (yr)		56.3+11.8	53.2+11.6	0.181
Sex	Male	26 (67)	45 (68)	0.873
	Female	13 (33)	21 (32)	
Site	Lower 1/3	15 (38)	39 (59)	0.122
	Middle 1/3	18 (46)	20 (30)	
	Upper 1/3	6 (16)	7 (11)	
Size	<7 cm	23 (59)	16 (31)	0.234
	≥7 cm	16 (41)	35 (35)	
Histo.	Diff.	14 (36)	16 (24)	0.201
	Undiff.	25 (64)	50 (76)	
Ly	−	14 (36)	9 (14)	0.008
	+	25 (64)	57 (86)	
Vi	−	27 (69)	49 (74)	0.579
	+	12 (31)	17 (26)	
Ki67	Low	14 (36)	36 (55)	0.065
	High	25 (64)	30 (45)	
S100	Low	24 (62)	43 (65)	0.710
	High	15 (38)	23 (35)	
Margin	PB	20 (51)	17 (26)	0.008
	DI	19 (49)	49 (74)	
SR	LI (+)	15 (38)	8 (12)	0.002
	LI (−)	24 (62)	58 (88)	
	Fibrosis (+)	15 (38)	38 (58)	0.058
	Fibrosis (−)	24 (62)	28 (42)	

LN (+)* = lymph node metastasis; LN (−)† = no lymph node metastasis.

심으로 high and low Ki-67로 구분하였으며 S-100도 그 평균값 (18%)을 중심으로 high and low S-100로 구분하였다.

Table 4. Multiple logistic regression test of various clinicopathological factors between negative and positive lymph node metastasis group

Variables	Significance	95% CI	Odds ratio
Lymphatic invasion (−)	0.0000		
Lymphatic invasion (+)	0.0387	1.0565～7.9093	2.8907
Lymphocyte infiltration (−)	0.0000		
Lymphocyte infiltration (+)	0.0089	0.0945～0.7131	0.2596

2) 통계적 방법

자료분석은 SPSS 9.0 for Window program (SPSS Inc. Chicago, Illinois, U.S.A)을 이용하여 생존확률은 Kaplan-Meier법으로 구하였으며 여러 group간의 차이에 대한 유의성 검사는 chi-square test 및 one way ANOVA 을 이용하였다. 다변량 분석은 Cox regression survival analysis, multiple logistic regression test를 시행하였다. 통계적 유의성은 $p<0.05$ 수준인 경우로 하였다.

결 과

1) 예후 관련 임상병리학적 인자

연령, 성별, 종양의 위치, 육안형, 조직형, 림프관 침윤

Table 5. Prognosis and clinicopathological factors in patients with different nodal status

Factors		N0 group (n=39)			N1-3 group (n=66)		
		Number of patients	5 YSR	p	Number of patients	5 YSR	p
Age	＜58	17	79.3	0.8111	41	26.3	0.2039
	≥58	22	78.9		25	20.0	
Sex	Male	26	80.7	0.6308	45	26.7	0.4888
	Female	13	75.0		21	23.8	
Ki67	Low	14	70.7	0.3400	36	30.6	0.1081
	High	25	84.2		30	20.0	
S100	Low	24	79.3	0.8704	43	25.6	0.8030
	Hjgh	15	78.3		23	6.1	
Site	Lower 1/3	15	75.2	0.9738	39	25.6	0.7912
	Middle 1/3	18	80.5		20	30.0	
	Upper 1/3	6	83.3		7	14.3	
Macro	Borrmann 2	8	83.3	0.7174	6	33.3	0.7092
	Borrmann 3	31	77.0		54	25.9	
	Borrmann 4	0			6	16.7	
Size	＜7 cm	23	73.2	0.5212	31	38.7	0.0131
	≥7 cm	16	86.5		35	14.3	
ly	−	14	84.4	0.9035	9	33.3	0.7678
	+	25	76.9		57	24.6	
Vi	−	27	83.0	0.2351	49	28.6	0.1434
	+	12	65.6		17	17.7	
Histo.	Diff.	14	66.5	0.2260	16	43.8	0.0581
	Undiff.	25	86.3		50	20.0	
Margin	PB	20	82.3	0.7587	17	41.2	0.2034
	DI	19	75.4		49	20.4	
SR	LI (+)	15	91.7	0.1464	8	37.5	0.6043
	LI (−)	24	69.9		58	24.1	
	Fibrosis (+)	15	54.7	0.0064	38	21.1	0.7797
	Fibrosis (−)	24	94.7		28	32.1	

여부, 혈관 침윤 여부에 의한 예후의 차이는 통계적인 의미를 보이지 못하였다. 그러나 림프절 전이 정도, 종양의 크기, 신경 침윤여부, 종양 성장연의 형태, 종양주위 간질내 림프구 침윤여부나 섬유증 여부 등에 의한 예후의 차이는 통계적인 의미를 가졌다(Table 1). 예후인자에 대한 단변량 분석에서 의미 있었던 이들 인자를 이용한 다변량 분석결과 림프절 전이정도가 가장 의미 있는 독립적 예후 관련 인자였다(Table 2).

2) 림프절 전이여부에 따른 임상병리학적 인자 분포

연령, 성별, 종양의 위치 및 크기, 조직형, 혈관 침윤 여부, S-100 LI의 양군에서의 분포차이는 통계적 유의성이 없었다(Chi-Square test). 그러나 림프절 전이군은 림프절 전이가 없는 군에 비하여 림프관 침윤예(86% vs. 64%, p=0.008), 미만성 침윤형의 성장연(74% vs. 49%, p=0.008), 림프구 침윤 음성 예(88% vs. 62%, p=0.002)가 많았다(Table 3). 또한 림프절 전이군은 low Ki-67 LI (55% vs. 36%, p=0.065)와 섬유증(58% vs 38%, p=0.058)이 통계적 경계 유의치를 보이며 많은 분포를 보였다. 단변량 분석에서 통계적 유의도 및 경계 유의도를 보였던 이들 인자들을 대상으로 multiple logistic regression test를 시행한 결과 림프관 침습 여부(odds ratio; 2.8907) 및 림프구 침윤여부(odds ratio; 0.2596)가 가장 의미 있는 림프절 전이여부 결정 인자였다(Table 4).

3) 림프절 전이여부에 따른 예후 예측 인자

림프절 전이 음성군에서 여러 임상병리학적 인자에 따른 예후를 Kaplan-Meier법으로 분석한 결과 통계적으로 의미 있게 예후와 관련된 인자는 섬유증 발달상태였다. 즉 섬유증이 광범위하게 발달한 경우는 미약하거나 없는 경우에 비하여 의미 있게(p=0.0064) 불량한 5년 생존율(54.7% vs. 94.7%)을 보였다. 또한 림프절 전이 양성군에서는 통계적으로 의미 있는 독립적인 예후 결정인자가 종양의 크기였다. 즉 평균 크기인 7 cm 이상으로 큰 종양의 경우는 그 미만의 크기인 경우보다 의미 있게(p=0.0131) 불량한 5년 생존율(14.3% vs. 38.7%)을 보였다(Table 5).

4) Ki-67 및 S-100 LI 수준에 따른 임상병리인자 분포의 비교

Ki-67 antigen LI의 평균 양성률은 60%였으며 이를 중심으로 high LI (≥60%)와 low LI (<60%)로 환자를 구분한 뒤 각 군에서의 여러 임상병리학적 인자들의 분포차이의 통계학적 유의성을 chi-square test로 구한 결과 high Ki-67 LI군은 low Ki-67 LI군에 비하여 신경주위 침윤 음성 예(62% vs. 24%, p=0.000), pushing border (47% vs. 22%, p=0.007), 섬유증이 없거나 미약한 경우(64% vs. 34%, p=0.002)가 통계적인 유의성을 가지며 많았다(Table 6). 그러나 항 S-100 단백질의 발현을 그 평균치인 18%를 중심으로 나누었을 때 high and low S-100 LI group 사이에는 통계적으로 유의한 인자가 발견되지 않았고 단지 high LI인 경우는 림프구 침윤이 있는 경우가 52.2% (12/23)로 림프구 침윤이 없는 경우의 31.7% (26/82)에 비하여 통계적으로 경계유의도(p=0.071)를 보이며 많았다.

Table 6. Clinicopathological profiles and Ki-67 antigen level

		Low Ki 67 (n=50)	High Ki 67 (n=55)	p value
Age	Mean (yr)	52.1±11.7	56.4±11.5	0.058
Sex	Male	31	40	0.241
	Female	19	15	
LN	(−)	14	25	0.065
	(+)	36	30	
Histo.	Diff.	10	15	0.382
	Undiff.	40	40	
Macro	Borrmann 2	6	8	0.926
	Borrmann 3	41	44	
	Borrmann 4	3	3	
Site	Lower 1/3	23	31	0.225
	Middle 1/3	18	20	
	Upper 1/3	9	4	
Size	<7 cm	28	26	0.372
	≥7 cm	22	29	
S100	Low	29	25	0.199
	High	21	30	
Ly	(+)	39	43	0.982
	(−)	11	12	
Vi	(+)	17	12	0.163
	(−)	33	43	
PNI	(+)	38	21	0.000
	(−)	12	34	
Margin	PB	11	26	0.007
	DI	39	29	
SR	LI (+)	7	16	0.062
	LI (−)	43	39	
	Fibrosis (+)	33	20	0.002
	Fibrosis (−)	17	35	

고 찰

위암에 있어 위벽 침윤정도, 림프절 전이상태, 원격전이 여부는 중요한 예후 결정인자이며 특히 위벽 침윤정도는 림프절 전이 비율과 밀접한 관련을 보인다. 본원에서 시술한 위선암 1,000예의 전체 림프절 전이빈도는 63%였으며 이들의 위벽 침윤도에 따른 림프절 전이도는 점막층암

4% (6/141), 점막하층암 19% (29/153), 고유근층암 55% (45/82), 장막하층암 73% (61/83), 장막층암 89% (366/409), 주변장기침윤암 96% (127/132) 등으로 위벽 침윤도가 깊어짐에 따라 림프절 전이빈도는 높아졌다. 특히 장막층을 침윤한 T3 암의 경우 대부분(89%)의 경우 림프절 전이 양성이었으나 소수의 경우는 전이가 음성이었다. 위벽 침윤도가 같은 경우 과연 어떤 인자에 의해 림프절 전이여부가 결정되는 가를 특히 수술 전에 알 수 있다면 수술 중 림프절 곽청의 범위를 보다 선별적으로 시행 해 볼 수 있을 것이다. 또한 T3의 경우 림프절 전이가 없는 경우는 TNM 병기상 제 2기에 해당되어 비교적 양호한 생존율을 기대할 수 있겠으나 경우에 따라 이들 제 2기에 해당하는 경우에서도 의미 있는 불량 예후인자가 있다면 이들 예에 대하여는 수술 후 보조요법의 시행을 보다 적극적으로 고려하여야 하겠다. 근년에 이르러 종양세포의 활동성이 그 종양의 호전성을 반영한다고 보아 이런 종양세포의 활동성을 평가하는 일에 초점이 모아지고 있으며(*8*) 실제로 인체의 여러 악성종양에서 높은 증식능력은 불량한 예후와 관련된다고 보고되고 있다.(*9-11*) Maehara등(*12*)은 세포주기조절에 있어 필수단백질인 PCNA를 이용해 측정한 종양의 성장 잠재력(growth potential)은 Ki67 score와 잘 연관되었고 PCNA labeling index는 림프절에의 전이가 심할수록 높았다 하였다. T 림프구가 항 종양 세포독성을 나타내는데 중심 역할을 하듯이 종양에 침윤한 수상돌기세포는 종양에 대한 지속적인 면역반응이 있음을 나타낸다 하였다.(*13*) Tsujitani등(*6*)에 의하면 제 3기 위암환자의 예후는 S-100 단백질 양성인 수상돌기세포의 농도와 밀접한 관련이 있어 이의 침윤이 저명한 경우는 취약한 경우보다 통계적으로 유의하게($p<0.001$) 생존기간이 길다 하였다. 위벽에의 종양세포의 침윤이 장막층까지로 같은 정도라 하여도 림프절 전이여부 특히 그 전이의 정도에 따라 환자의 예후나 재발빈도는 크게 다르게 나타난다. 종양세포의 성장 잠재능력과 림프절 전이 및 예후와의 관련에 관한 연구에서 Kikuyama등(*14*)은 미분화암에서, Sasaki등(*15*)은 조기위암에서 Ki-67이 림프절 전이와 관련되었으며 또한 high Ki-67 LI는 독립적인 불량 예후인자라 하였다. 그러나 Manzoni등(*16*)과 Victorzon등(*17*)은 Ki-67 labeling은 단변량 및 다변량 생존분석 모두에서 의미있는 예후인자가 아니었으며 위암에 있어 Ki-67의 level은 DNA flow cytometry로 얻은 예후 예측에 추가적인 정보를 더 이상 못 준다 하였으며 Setala등(*5*)은 PCNA나 Ki-67 항원 두가지 모두 예후인자로서의 부정적인 가치를 보고하였다. T3 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 Ki-67 및 S-100로 측정된 종양의 활동성이나 국소 면역기능 모두 예후에 미치는 영향이 통계적 의미를 보이지 못 하였으며 림프절 전이여부에 따른 두 인자의 분포차이도 통계적인 유의도는 보이지 못 하였다. 그러나 high Ki-67 LI group의 경우는 low Ki-67 LI group보다 신경주위 침윤 음성예, 종양의 성장변연부 형태가 pushing border인 경우, 미약한 섬유증 반응 등 단변량 분석에서 예후에 보다 좋은 영향을 미치는 것으로 나타난 인자들의 분포가 통계적인 유의성을 보이며 많이 분포하고 있어 이에 대한 정확한 평가를 위하여는 보다 많은 증례를 대상으로 한 분석이 필요할 것으로 생각된다. 신경주위 암 침윤 여부의 예후인자로서의 의미에 대하여는 여러 보고(*18,19*)가 있으며 특히 Tanaka등(*18*)에 의하면 신경주위 암 침윤이 없을 경우의 5년 생존율(71.3%)은 있는 경우(23.7%)에 비하여 통계적으로 의미 있게($p<0.001$) 좋았으며 이는 다변량 분석에서도 의미 있는 예후 관련인자였다고 보고하고 있다. 종양세포의 림프관내 침입이나 종양 조직내 림프구의 침윤여부는 예후와 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되고 있다.(*20-23*) Monafo등(*4*)은 위암 성장 변연부의 형태에 대한 현미경적 소견을 불규칙한 침윤형과 규칙적이고 매끄러운 pushing border로 구분하여 두 군간의 예후를 비교해 본 결과 후자가 전자보다 5배 좋은 결과를 보였다 하였다. Wu등(*20*)은 종양조직내에 림프구의 침윤이 없는 경우는 불길한 예후의 지표가 된다 하였으며 Ma등(*21*)이나 Giorgio등(*22*)에 의하면 숙주의 면역반응을 보이는 림프구 침윤은 다변량 분석에서도 의미 있는 예후인자라 하였다. 본 연구에서도 림프구 침윤 양성 예는 음성 예에 비하여 단변량 생존 분석에서 의미있게(p=0.0162) 좋은 예후를 보였으며 림프절 전이 음성 예에서의 림프구 침윤 양성빈도는 림프절 전이 양성 예에 비하여 단변량 및 다변량 분석 모두에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. 즉 T3 위암에 있어 림프구 침윤이 양성인 경우는 음성인 경우에 비하여 통계적으로 유의하게 림프절 전이 음성인 경우가 많았다. 림프관내 종양세포의 침입여부 또한 T3 위암에 있어 단변량 및 다변량 분석 모두에서 림프절 전이 여부를 결정하는 중요한 인자로 나타났다. 즉 림프관내에 종양세포의 침입을 보이는 경우는 그렇지 않은 경우에 비하여 림프절 전이가 양성일 위험도(odds ratio; 2.8907)가 높았다. 림프절 전이가 없는 경우들을 대상으로 하여 여러 임상 병리학적 인자에 따른 생존율의 비교 분석을 시행한 결과 통계적인 유의성을 보인 인자는 섬유증의 정도차이였다. 즉 종양주위 조직에 섬유증이 광범위한 경우의 5년 생존율(54.7%)은 섬유증이 없거나 미약한 경우의 5년 생존율(94.7%)에 비하여 유의하게(p=0.0064) 불량하였다. 즉 림프절 전이가 없는 경우(T3N0M0)는 제 2병기에 해당하여 비교적 양호한 예후를 예상할 수 있겠으나 종양주위 조직에 섬유증이 심한 경우는 유의하게 불량한 예후를 보이므로 이들은 치유적 절제수술이 시행되었어도 술후 보조요법의 시행이 필요할 것으로 보인다. 림프절 전이가 양성인 경우들에 있어 생존율에 유의한 차이를 나타내는 인자는 종양의 크기였다. 즉 평균 크기인 7 cm보다 큰 경우의 5년 생존율(14.3%)은

7 cm보다 작은 경우(38.7%)에 비하여 의미 있게(p=0.0131) 불량한 예후를 나타냈으나 이들은 모두 제 3병기 이상에 해당하여(T3N1-3M0) 좋지 않은 경과를 보였다. 결론적으로 장막층을 침윤한 T3 위암에 있어 림프절 전이여부는 가장 강력한 예후 결정인자였으며 림프구의 침윤이나 림프관내 암 침윤 여부는 이러한 림프절 전이여부를 추산하기 위한 유용한 인자였다. 림프절 전이 음성이라 하여도 광범위한 섬유화 반응이 동반되어 있을 경우 예후가 불량하므로 근치 수술이 시행되었다 하여도 수술 후 보조요법의 시행을 고려하여야 할 것이다.

REFERENCES

1) Kwon SJ, Kim KS. Clinicopathological analysis and subclassification of submucosal gastric adenocarcinoma. J Korean Surg Soc 1999;56:681-90.
2) Okamura T, Kodama Y, kamegawa T, Sano C, Kumashiro R, Inokuchi K. Gastric carcinoma with lymphoid stroma: correlation to reactive hyperplasia in regional lymph nodes and prognosis. Jpn J Surg 1983;13:177-83.
3) Hawley PR, Westerholm P, Morson BC. Pathology and prognosis of carcinoma of the stomach. Br J Surg 1970;57:877-83.
4) Monafo WW, Krause GL, Medina JG. Carcinoma of the stomach: morphological characteristics affecting survival. Arch Surg 1962;85:754-63.
5) Setala L, Kosma VM, Lipponene P, Naukkarinen A, Nordling S, Hollmen S, et al. Clinical relevance of p53 index and expression of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1998;124:497-502.
6) Tsujitani S, Furukawa T, Ryuichiro T, Okamura T, Yasumoto K, Sugimachi K. Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. Cancer 1987;59:501-5.
7) Sobin LH, Wittekind CH. UICC TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997. p.59-62.
8) Gilliland R, Williamson KE, Wilson RE, Anderson NH, Hamilton PW. Colorectal cell kinetics. Br J Surg 1996;83:739-49.
9) Tubiana M, Pejovic MH, Koscielny S, Chvaudra N, Malaise E. Growth rate, kinetics of tumor cell proliferation and long term outcome in human breast cancer. Int J Cancer 1989;44:17-22.
10) Texeira CR, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. Proliferating cell nuclear antigen expression at the invasive tumor margin predicts malignant potential of colorectal carcinoma. Cancer 1994;73:575-9.
11) Mayer A, Takimoto M, Fritz E, Schelander G, Kofler K, Ludwig H. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor and mdr gene expression in colorectal cancer. Cancer 1993;71:2454-60.
12) Maehara Y, Tomisaki S, Oda S, Kakeji Y, Tsujitani S, Ichiyoshi Y, et al. Lymph node metastasis and relation to tumor growth potential and local immune response in advanced gastric cancer. Int J Cancer 1997;74:224-8.
13) Tsujitani S, Kakeji Y, Orita H, Watanabe A, Kohnoe S, Baba H, et al. Postoperative adjuvant immunochemotherapy and infiltration of dendritic cells for patients with advanced gastric cancer. Anticancer Research 1992;12:645-8.
14) Kikuyama S, Kubota T, Shimizu K, Miyakita M. Ki-67 antigen expression in relation to clinicopathological variables and prognosis in gastric cancer. Oncol Rep 1998;5:867-70.
15) Sasaki O, Kido K, Nagahama S. DNA ploidy, Ki-67 and p53 as indicators of lymph node metastasis in early gastric carcinoma. Anal Quant Cytol Histol 1999;21:85-8.
16) de Manzoni G, Verlato G, Tomezzoli A, Guglielmi A, Pelosi G, Ricci F, et al. Study on Ki-67 immunoreactivity as a prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. Jpn J Clin Oncol 1998;28:534-7.
17) Victorzon M, Roberts PJ, Haglund C, von Boguslawsky K, Nordings S. Ki-67 immunoreactivity, ploidy and S-phase fraction as prognostic factors in patients with gastric carcinoma. Oncology 1996;53:182-91.
18) Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. Cancer 1994;73:550-5.
19) Kanehira E, Kawaura Y, Ota Y, Nakano I. Early and late results of gastric cancer resection in elderly patients: multivariate analysis and prognostic factors. J Jpn Soc Clin Surg 1991;52:1225-30.
20) Wu CW, Chiu CC, Lui WY, P'eng FK, Wang SR. Effects of gastric cancer cells on lymphocyte proliferation. Asian Pac J Allergy Immunol 1988;6:29-32.
21) Ma XC, Hattori T, Kushima R, Terata N, Kodama M. Expression of HLA-class II antigen in gastric carcinomas. Its relationship to histopathological grade, lymphocyte infiltration and five-year survival rate. Acta Oncol 1994;33:187-90.
22) Di Giogio A, Botti C, Mingazzini P, Arnone P, Canavese A, Cardini C, et al. The effect of the degree of lymphocytic infiltration on the long-term survival of patients undergoing surgery for the exercise of gastric cancer. Minerva Chir 1994;49:7-13.
23) Setala LP, Kosma VM, Marin S, Lipponen PK, Eskelinen MJ, Syrjanen KJ, et al. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. Br J Cancer 1996;74:766-72.