

## 위암에서 림프관 및 혈관 침윤의 임상적 가치

연세대학교 의과대학 외과학교실

김상욱 · 라기혁 · 류창학 · 김용일 · 노성훈 · 민진식

### Clinicopathologic Significance of Lymphatic Vessel Invasion and Blood Vessel Invasion in Gastric Cancer

Sang Wook Kim, M.D., Ki Hyeok Rha, M.D., Chang Hak Yoo, M.D.  
Young Il Kim, M.D., Sung Hoon Noh, M.D. and Jin Sik Min, M.D.

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

**Purpose:** The vessel invasion by cancer cells can be easily detected with the photomicroscope, but still there is an argument on the value as a prognostic factor. The following study was conducted to evaluate the clinicopathologic significance of blood vessel invasion (BVI) and lymphatic vessel invasion (LVI) as a potential prognostic factor in gastric cancer treatment.

**Materials and Methods:** 618 patients who had undergone gastrectomies for gastric cancer at the Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, from August, 1993 to December, 1994, were retrospectively reviewed. Patients, based on the presence of BVI and/or LVI by HE stain, were arranged into three groups: Group 1 (n=338) consisted of patients with no evidence of BVI and LVI; group 2 (n=224), with evidence of either BVI or LVI; group 3 (n=56), with evidence of both BVI and LVI. The clinicopathologic features were analyzed and the survival rates of BVI, LVI and the three groups were studied.

**Results:** BVI-positive patients were seen in 10.5% of all patients, and LVI-positive, in 43.9%. Certain factors such as tumor size, gross type, depth of invasion, lymph node metastasis, distant metastasis, and TNM staging showed significant differences among the three groups by univariate analyses. Survival rates between the BVI-positive (48.1%) and the BVI-negative (73.9%) and between the LVI-positive (55.4%) and the LVI-negative (82.6%) showed significant differences. 3-year survival rates of group 1, 2, and 3 were 82.5%, 59.7%, and 42.0%, respectively, with significant differences. But multivariate analysis demonstrated that distant metastasis, lymph node metastasis, depth of invasion, age, and gross type served as significant prognostic parameters while BVI and LVI did not.

**Conclusion:** Patients with BVI and/or LVI were associated with larger tumor size, infiltrative type tumor, deeper gastric wall invasion, more lymph node metastases, and advanced stages of tumor. BVI and LVI also played significantly adverse influence in the survival time in univariate analysis. With further studies on their roles in clinicopathologic features, lymphovascular invasion would be a useful prognostic factor in gastric cancer.

**Key Words:** Gastric cancer, Lymphatic vessel invasion, Blood vessel invasion

## 서 론

현재까지 알려진 위암의 예후 인자 중 가장 의의 있는 것은 TNM병기지만 같은 병기라 하더라도 다양한 예후를 보일 수 있으므로 TNM병기 이외에 예후를 예측할 수 있는 인자를 찾고자하는 시도가 이루어지고 있다(1~4). 자궁경부암(5), 유방암(6,7), 폐암(8) 및 대장직장암(9,10) 등에서는 림프관 및 혈관 내 종양세포의 침윤이 있는 경우 원격전이의 가능성이 높고 불량한 예후와 연관이 있다고 보고되고 있다. 암세포의 맥관 침윤 여부는 특별한 조작 없이 광학현미경으로 판정할 수 있는 장점이 있는데 반해 위암의 예후 인자로서의 가치에 대해서는 아직 논란이 있다. 이에 본 연구는 위암 조직에서 림프관 및 혈관 침윤 여부와 임상병리학적 특성과의 상관관계를 알아보고, 림프관 및 혈관 침윤 여부가 예후 인자로서의 의의가 있는지를 다른 예후 인자와 비교 분석하여 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

1993년 8월부터 1994년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 위암으로 진단되어 위 절제술을 시행한 환자 중 조직 병리검사상 원발암 조직에서 맥관 침윤 여부가 확인된 618예를 대상으로 분석하였다. 618예의 환자 중 복막 파종 및 간전이의 원인으로 59예에서 고식적 절제가 이뤄졌고 나머지는 모두 D2 이상의 림프절 광청과 근치적 절제술을 시행하였다. 대상군은 혈관

및 림프관 침윤 여부에 따라 세 군으로 분류하였으며, 1군은 림프관 및 혈관 모두에 침윤이 없었던 경우로 338예 이었으며, 2군은 림프관 또는 혈관 중 어느 한 곳에만 침윤이 있었던 경우로 224예, 3군은 림프관 및 혈관 모두에 침윤이 있었던 경우로 56예 이었다. 연령, 성별, 종양의 크기, 종양의 육안적 형태, 조직학적 분화도, 위벽 침윤도, 림프절 전이, 원격전이, 병기 등의 인자와 각 군에서의 빈도 간에 통계학적 의의 및 맥관 침윤 여부에 따른 생존율의 차이를 분석하였다. 위선암의 병기는 UICC의 TNM 분류를 사용하고(11), 조직학적 분화도의 분류는 WHO 기준에 의하여 고분화형, 중분화형은 '분화형'으로, 저분화형, 인환세포형, 점액세포형은 '미분화형'으로 분류하였다(12). 최종 추적일은 1997년 12월 31일이었으며, 추적조사율은 97.4%로 생존 456예, 사망 146예, 탈락 16예였다. 통계 분석은 SPSS 통계프로그램의 Chi-square test를 이용하였으며, 다변량 분석은 Cox 회귀 분석으로 하였다(13). 생존율은 Kaplan-Meier 방법(14)으로 구하였으며, Log-Rank test를 이용하여 유의성을 검정하였다. 통계의 유의 수준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

Table 1. Incidence of BVI and LVI

LVI <sup>†</sup>	BVI*	Negative	Positive	Total
	Negative		338	9
Positive		215	56	271
Total		553	65	618

\*: Blood vessel invasion, †: Lymphatic vessel invasion

**결 과**

**1) 혈관 및 림프관 침윤 빈도**

총 618예 중 혈관 침윤은 65예(10.5%), 림프관 침윤은 271예(43.9%)에서 있었다. 혈관 침윤만 있었던 경우는 9예(1.5%), 림프관 침윤만 있었던 경우는 215예(34.8%), 혈관과 림프관 침윤이 모두

있었던 경우는 56예(9.1%)였다(Table 1).

**2) 혈관 및 림프관 침윤 여부에 따른 임상병리학적 특성**

세 군간에 평균 연령의 차이와 성별에 따른 분포는 통계적으로 의의가 없었다. 종양의 크기를 4 cm 미만, 4~8 cm, 8 cm 이상으로 구분하였을 때 1군의 경우 4 cm 미만, 2군의 경우 4~8 cm, 3군

**Table 2.** Clinicopathological characteristics according to the extent of lymphovascular invasion

Factors	Group 1* (n=338)	Group 2† (n=224)	Group 3‡ (n=56)	p-value
Age (mean, yr)	54.8 ± 11.6	54.6 ± 12.3	57.1 ± 12.9	p=0.353
Sex				p=0.943
M	231 (68.3)	150 (66.9)	38 (67.8)	
F	107 (31.7)	74 (33.1)	18 (32.2)	
Size (mean, cm)	4.3 ± 3.0	6.0 ± 3.0	7.5 ± 2.9	p=0.000
<4cm	171 (50.6)	52 (23.2)	6 (10.7)	
4~8cm	131 (38.7)	110 (49.1)	23 (41.1)	
>8cm	36 (10.7)	62 (27.7)	27 (48.2)	
Gross Type				p=0.000
EGC	142 (42.2)	24 (10.7)	4 ( 7.1)	
Borrmann I	17 ( 5.0)	12 ( 5.4)	6 (10.7)	
II	47 (13.9)	47 (21.0)	7 (12.5)	
III	114 (33.9)	113 (50.4)	27 (48.2)	
IV	17 ( 5.0)	28 (12.5)	12 (21.4)	
Histology				p=0.348
Differentiated	321 (95.0)	193 (86.2)	44 (78.6)	
Undifferentiated	17 ( 5.0)	30 (13.8)	12 (21.4)	
Depth of invasion				p=0.000
T1; m	79 (23.3)	1 ( 0.4)	0 ( 0 )	
sm	55 (16.2)	23 (10.3)	4 ( 7.2)	
T2	75 (22.3)	51 (22.8)	6 (10.7)	
T3	107 (31.7)	127 (56.7)	34 (60.7)	
T4	22 ( 6.5)	22 ( 9.8)	12 (21.4)	
LN metastasis				P=0.000
N0	218 (64.4)	33 (14.6)	5 ( 8.9)	
N1	70 (20.7)	82 (36.6)	14 (25.0)	
N2	27 ( 8.0)	72 (32.2)	21 (37.4)	
N3	23 ( 6.8)	37 (16.5)	16 (28.6)	
Distant metastasis				P=0.000
M0	321 (95.0)	193 (86.2)	44 (78.6)	
M1	17 ( 5.0)	30 (13.8)	12 (21.4)	
Stage				P=0.000
Ia	131 (39.0)	13 ( 8.0)	2 ( 3.6)	
Ib	45 (13.4)	19 ( 8.5)	2 ( 3.6)	
II	68 (20.2)	31 (13.8)	6 (10.7)	
IIIa	45 (13.4)	59 (26.3)	10 (17.9)	
IIIb	13 (38.7)	45 (20.1)	12 (21.4)	
IV	34 (10.1)	57 (25.4)	24 (42.8)	

\*: no evidence of vessel invasion, †: blood vessel or lymphatic vessel invasion, ‡: both vessel invasion

의 경우 8 cm 이상인 종양의 빈도가 높았다( $p < 0.05$ ). 즉, 혈관 및 림프관 침윤군에서 종양의 크기가 컸다. 종양의 육안적 형태의 비교에서는 1군에서 조기암의 비율이 높았고, 2군과 3군에서 Borrmann type III의 빈도가 가장 높았다( $p < 0.05$ ). 조직학적 분화도에 따른 빈도의 차이는 통계적으로 유의성이 없었다. 위벽 침윤도는 1군의 경우 T1, T2가 61.8%인데 반해, 2군은 T3 56.7%, 3군은 T3 60.7%, T4 21.4%로 혈관 및 림프관 침윤이 있을 경우 종양의 위벽 침윤의 깊이가 심하였다( $p < 0.05$ ). 영역 림프절 전이는 1군의 경우 림프절 전이가 없는 N0가 64.4%였고, 2군과 3군의 경우 N2 이상의 림프절 전이가 각각 48.7%, 66.0%로서, 맥관 침윤군에서 영역 림프절 전이의 빈도가 높은 유의한 상관 관계를 보였다( $p < 0.05$ ). 원격 전이에 따른 비교에서 1군의 경우 원격 전이가 5.0%(복막 파종 13예, 간전이 3예, 간전이 및 복막 파종 1예)였던 반면 2군은 13.8%(복막 파종 23예, 간전이 5예, 간전이 및 복막 파종 2예), 3군은 21.4%(복막 파종 11예, 간전이 1예)의 빈도를 보였다( $p < 0.05$ ). 병기는 1군의 경우 Stage I이 52.4%, 2군의 경우 Stage III가 46.4%였고, 3군은 Stage IV 42.8%로 맥관 침윤과 병기간에 유의한 상관 관계가 있었다( $p < 0.05$ )(Table 2).

**3) 림프절 전이에 따른 림프관 및 혈관 침윤의 빈도**

영역 림프절에 전이가 없는 경우( $n=256$ ) 혈관 침윤이 10예(3.9%), 림프관 침윤이 33예(12.9%)였

**Table 3. Correlation between lymphovascular invasion and lymph node metastasis**

	BVI (+)	LVI (+)
LN (-) ( $n=256$ )	10 (3.9%)	33 (12.9%)
LN (+) ( $n=362$ )	55 (15.2%)	238 (65.7%)

$p = 0.000$

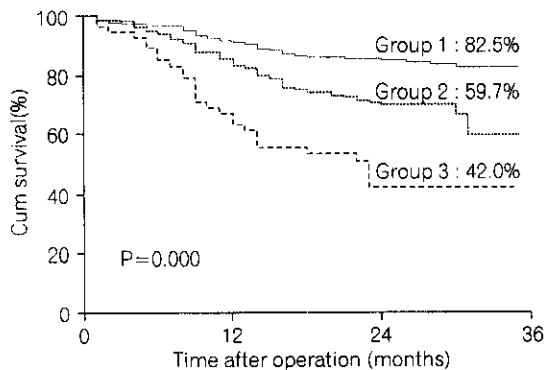
으나, 영역 림프절 전이가 있었던 경우( $n=362$ )에는 혈관 침윤 55예(15.2%), 림프관 침윤 238예(65.7%)로, 맥관 침윤과 영역 림프절 전이와는 유의 있는 상관 관계를 보였다( $p < 0.05$ )(Table 3).

**4) 맥관 침윤과 생존율**

맥관 침윤 여부에 따른 3년 생존율은 1군 82.5%, 2군 59.7%, 3군 42.0%로 맥관 침윤이 있을 수록 통계학적으로 유의있는 생존율의 차이가 관찰되었다(Fig. 1). 설정된 세 군과 상관없이 혈관 침윤 여부, 림프관 침윤 여부만으로 생존율의 차이를 분석해 보면, 혈관 침윤군(73.9% vs. 48.1%)과 림프관 침윤군(82.6% vs. 55.4%) 모두 유의있는 생존율의 차이를 나타냈다(Fig. 2)(Fig. 3). 각 군에서의 3년 생존율을 영역 림프절 전이 여부와 비교했을 때 림프절 전이가 없는 군에서는 세 군 간에 유의성 있는 생존율의 차이가 없었으나, 림프절 전이가 있는 군에서는 1군 63.3%, 2군 54.1%, 3군 39.0%로 맥관 침윤과 림프절 전이가 동반된 환자 군에서 생존율이 가장 불량하였다( $p < 0.05$ )(Table 4).

**5) 예후 인자간의 다변량 분석**

임상병리학적 특성에 따른 생존율의 단변량 분석에서 유의 있었던 인자는 종양의 크기, 위벽 침윤도, 림프절 전이, 원격전이, 림프관 및 혈관 침



**Fig. 1. Survival rate according to group of lymphovascular invasion**

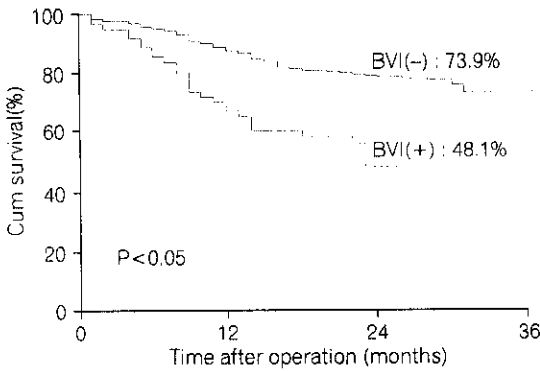


Fig. 2. Survival rate according to blood vessel invasion

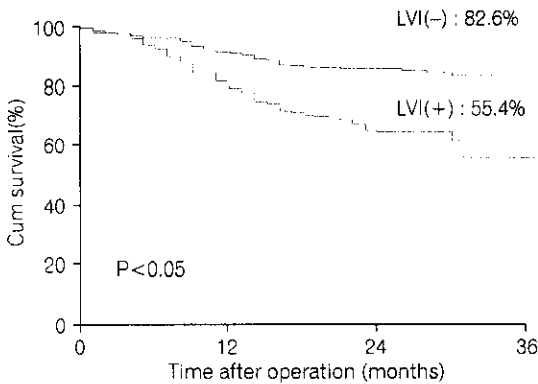


Fig. 3. Survival rate according to lymphatic vessel invasion

윤 여부 등이었으나 다변량 분석 결과 원격 전이, 영역 림프절 전이, 종양의 육안형, 연령 등이 독립변수로서 의의가 있었다(Table 5).

### 고 찰

위암 환자에 있어서 예후에 영향을 미치는 임상병리학적 인자로 종양의 위벽 침윤도, 림프절 전이, 원격전이, 암종의 육안적 형태, 종양의 크기, 병기, 조직학적 분화도 등이 알려져 있다. 이외에 몇몇 저자들은 림프관 및 혈관 침윤이 위암의 예후에 영향을 미치고 부가적인 보조 치료 여부를 판정하는데 도움이 된다는 보고도 있다(1~4,15). 저자들의 경우 총 618예의 위암 환자 중 혈

Table 4. 3-year survival rate according to lymphovascular invasion and lymph node metastasis

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
LN (-)	94.1%	93.5%	75.0%	0.380
LN (+)	63.3%	54.1%	39.0%	0.000

Table 5. Multivariate analysis for multiple variables

Variable	S.E.	Relative risk	Significance
Distant metastasis	0.20	2.97	0.000
Lymph node metastasis	0.09	1.59	0.000
Gross type	0.09	1.22	0.030
BVI and/or LVI	0.12	1.18	0.180
Depth of invasion	0.11	1.02	0.000
Age	0.01	1.02	0.005

관 침윤이 관찰된 것이 65예로 10.5%였고 림프관 침윤은 271예로 43.9%를 보였다(Table 1). 이는 Gabbert등(2)이 보고한 529예의 환자 중 혈관 침윤이 관찰된 예 24%, 림프관 침윤 46.3%와는 큰 차이를 보이지 않았다. 림프관 침윤의 경우 목등(4)이 보고한 12.6%보다는 높고, Baba등(16)의 61.3%보다는 낮은 빈도를 보였다. 이러한 보고자간의 차이는 림프관 및 혈관 침윤 여부를 Hematoxylin-Eosin 염색 후 판정하였기에 병리의사의 조직학적 진단 기준의 차이에 기인한 것으로 추정된다. 조직학적 진단의 기본적인 Hematoxylin-Eosin 염색으로 혈관과 림프관의 구별은 쉽지 않으며, 또한 현재까지 림프관에만 선택적인 면역조직학적 검색법은 알려져 있지 않다. 그러나 혈관 내피세포에 선택적인 Factor VIII-related antigen 등을 이용한 면역조직학적 검사를 이용하여 종양세포의 혈관 침윤의 보다 객관적인 진단이 필요하리라 생각된다(17). 혈관 및 림프관 침윤 여부에 따라 3군으로 분류한 저자들의 결과에서 각 군의 평균 연령의 차이, 성별 및 조직학적 분화도에 따른 침윤 빈도의 차이에서는 통계학적

Fig. 4a. Lymphatic invasion

Fig. 4b. Vascular invasion

의의가 없었으나 종양의 크기, 종양의 육안적 형태, 위벽 침윤도, 영역 임파절 전이, 원격전이, 병기 등에서는 혈관 및 림프관 침윤이 있는 경우 통계학적 의의가 있는 상관관계를 보였다(Table 2). 이는 Gabbert등(2)의 혈관 및 림프관 침윤 빈도는 종양의 크기, 병기와 비례하고 조직학적 분화도에 반비례하고 혈관 및 림프관 침윤의 빈도가 영역 림프절 전이가 있는 경우에서 없었던 경우도

높다고 보고한 것과, Park등(4)이 위암의 근처적 절제후 재발이 원발암의 림프관 침윤과 상관관계가 있다고 보고한 것과 유사하다. 혈관 및 림프관 침윤이 반드시 혈류에 의한 원격전이나 림프관을 통한 림프절 전이를 유발하는 것은 아니나, 병인론적으로 혈관 및 림프관 침윤은 전이의 처음이자 필수적인 단계이다(18). 본 연구 결과에서도 림프관 침윤이, 영역 림프절 전이가 있는 경

우 65.7%로 없는 경우의 12.9%에 비해 월등히 많음을 관찰하였다(Table 3). 이와 같은 결과는 중앙세포의 림프관 침윤시 림프관을 통한 림프절 전이 호발이라는 병인론을 뒷받침 해주는 것으로서, 림프관의 침윤이 국소 림프절 전이를 예측하는 인자임을 알 수 있다. 혈관 및 림프관 침윤이 없는 경우 3년 생존율은 82.5%였지만 혈관 및 림프관 침윤이 있는 경우 42.0%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였고, 혈관 및 림프관 침윤 여부의 단변량 분석에 의한 생존율의 차이에서도 유의한 차이를 보였다(Fig. 1)(Fig. 2)(Fig. 3). 이는 Gabbert 등(2)의 혈관 침윤이 없는 경우 54.7%, 림프관 침윤이 없는 경우 64.1%의 5년 생존율이 혈관 침윤이 있는 경우 14.9%, 림프관 침윤이 있는 경우 22.2%를 보인 결과와 목등(4)의 림프관 침윤이 없는 경우 5년 생존율이 63.5%, 침윤이 있는 경우 37.3%의 결과와 비슷한 양상을 보였다. Michellassi 등(15)은 위암 환자 178예의 5년 생존율에서 혈관 및 림프관 침윤이 없는 경우 51%, 침윤이 있는 경우 23%로 통계학적 유의한 차이가 있다고 보고하였다. 특히 맥관 침윤 여부와 림프절 전이 양상을 비교하였을 때, 림프절 전이가 있는 환자 군에서 맥관 침윤 여부에 따라 유의하게 생존율이 낮아짐(63.3% vs. 39.0%)을 관찰할 수 있었다(Table 4). 이와 같은 결과는 현재까지 알려진 예후 인자 중 TNM 병기를 능가하는 것은 없으나, 같은 림프절 전이가 있더라도 중앙세포의 맥관 침윤이 있을 경우 불량한 예후를 보이므로 맥관 침윤의 예후 인자로서의 가능성을 제시하고 있다. 맥관 침윤이 있는 경우 높은 빈도에서 림프절 전이가 동반되므로 림프절 검색이 불충분 할 경우 혈관 및 림프관 침윤 여부가 수술 후 림프절 전이 여부를 예측할 수 있는 유용한 척도로 사료된다. 또한 림프절 전이가 있는 환자 군에서 맥관 침윤이 많을수록 생존율이 낮아짐을 관찰할 수 있었으나, 림프절 전이가 없는 환자군에서는 생존율에 차이가 없었기 때문에 향후 더 많은 환자를 대상으로 이에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다. 혈관 및 림프관 침윤의 독립변수로서

의 의의를 보기 위해 기존의 예후 인자와 함께 Cox 회귀법을 이용하여 다변량 분석을 하였다. 저자들의 경우 위벽 침윤도, 림프절 전이, 원격전이 및 연령 등이 독립변수로서 의의가 있었으나 혈관 및 림프관 침윤은 독립변수로서 의의가 없게 나왔는데, 이는 대상 환자 중 원격 전이가 동반된 병기 IV기의 환자가 다수 포함되었기 때문으로 사료된다. Gabbert 등(2)은 혈관 및 림프관 침윤이 병기, 영역 림프절 전이 등에 더하여져 기존의 이들이 주는 예후 정보보다 더 많은 정보를 얻을 수 있다고 보고하였고, Michellassi 등(15)도 다변량 분석을 통해 혈관 및 림프관 침윤 여부가 영역 림프절 전이나 중앙 주위조직 침범보다 5년 생존율을 예측하는 보다 강력한 척도라고 보고하였다. 이에 반해 Baba 등(16)은 병기, 위벽 침윤도, 영역 림프절 전이 등은 의의가 있으나 림프관 침윤은 통계학적 의의를 못 얻었다고 보고하였고, 목등(4)도 다변량 분석시 림프관 침윤이 독립 변수로서의 통계학적 의의를 못 얻었다고 보고하였다. 위암의 근치적 절제 수술 후 환자들의 예후를 보다 정확히 판단하는 인자로서 맥관 침윤 여부의 활용이 기대되며, 보다 진행된 암의 경우 맥관 침윤은 영역 림프절 전이의 척도가 될 수 있으므로 고위험군 환자들에서 수술 후 보조 치료 여부를 결정하는데 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

위암에서 림프관 및 혈관 침윤이 있는 경우 종양이 더 크고, 위벽 침윤도 및 림프절 전이의 빈도가 높은 진행성 암이 많았다. 따라서 TNM 병기와도 유의한 차이를 나타내는 상관관계가 있었고 생존율 분석 결과 예후와도 밀접한 관계가 있었다. 맥관 침윤이 있는 경우 높은 빈도로 림프절 전이가 동반되므로 림프절 검색이 불충분한 경우 수술 후 림프절 전이 여부를 예측할 수 있는 유용한 척도로 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 향후 더 많은 예의 데이터 분석과 예후 분석을 통해 임상병리학적 위암 예후 인자로서의 의의가

밝혀질 것으로 기대된다.

### 참 고 문 헌

1. Setälä LP, Kosma V-M, Marin S, Lipponen PK, Eskelinen MJ, Syrjänen KJ, Alhava EM. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. *Br J Cancer* 1996; 74: 766-772.
2. 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.
3. Machara 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(4): 380-385.
4. Park JH, Byun JY, Kim BK, Kim IC. Recurrent gastric cancer after curative surgery. *J Kor Cancer Assoc* 1998; 30: 488-496.
5. Barber HRK, Sommers SC, Rotterdam H, Kwon T. Vascular invasion as a prognostic factor in stage IB cancer of the cervix. *Obst Gynecol* 1978; 52: 343-348.
6. Kato T, Kimura T, Miyakawa R, Tanaka S, Kamio T, Yamamoto K, Hamano K, Aiba M, Kawakami M. Clinicopathologic features associated with long-term survival in node-negative breast cancer patients. *Surg Today* 1996; 26(2): 105-114.
7. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, Varriale E, Pettinato G, Panico L, Petrella G. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer* 1995; 76(10): 1772-1778.
8. Brechot JM, Chevret S, Charpentier MC, Appere de Vecchi C, Capron F, Prudent J, Rochemaure J, Chastang C. Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected nonsmall cell lung carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free overall survival. *Cancer* 1996; 78(10): 2111-2118.
9. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ari GB. Vascular and neural invasion in colorectal cancer. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61: 1018-1023.
10. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of rectosigmoid and rectum. The influence of blood-vessel invasion. *Cancer* 1988; 61: 1417-1424.
11. Hermanek P, Sobin LH. UICC TNM classification of malignant tumours. 4th ed. Springer-Verlag, Berlin 1987; 43.
12. Oota K, Sobin LH. Histologic typing of gastric and oesophageal tumours. *Int. Histological classification of tumours. WHO, Geneva* 1977; 18.
13. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc(B)* 1972; 34: 187-220.
14. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
15. Michelassi F, Takanishi Jr DM, Pantalone D, Hart J, Chappell R, Block GE. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery* 1994; 116(4): 804-810.
16. Baba H, Korenaga D, Okamura T, Saito A, Sugimachi K. Prognostic factors in gastric cancer with serosal invasion. Univariate and multivariate analysis. *Arch Surg* 1989; 124: 1061-1064.
17. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, Ogawa Y, Sawada T, Yamashita Y, Onoda N, Kato Y, Nitta A, Arimoto Y, Kondo Y, Sowa M. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence in gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 477-481.
18. Weiss L. Principles of metastasis. Academic Press, New York, 1985.