

原 著

## 胃癌におけるリンパ節転移以外の壁外非連続性癌浸潤巣の臨床的意義

自衛隊中央病院外科

伊藤 英人 長谷 和生 菅沼 利行 富松 聡一  
脇山 博之 堀井 均 林 剛 内田 寛  
岡田 和滋 山田 省一

**緒言:** 胃癌手術でリンパ節として病理に提出された標本で、組織学的に転移が見られ、かつリンパ節としての構造が全く見られない場合、これをリンパ節として扱うべきか否かについては統一した見解がないのが現状である。しかし、直腸癌では、これらリンパ節転移以外の壁外非連続性癌浸潤巣( EX )の予後因子としての意義がすでに報告されている。今回、我々は胃癌症例においてこの EX の臨床病理学的意義を明らかにすることを目的として検討した。**方法:** 1988 ~ 1997 年に切除され、術後 2 年以上追跡された根治度 A, B 胃癌初回手術 275 例を対象としてリンパ節転移以外の EX の臨床的意義について検討した。**結果:** 275 例中 EX 陽性例は 78 例 ( 28% ) で、2 ~ 15mm で平均 3.4mm であり、腫瘍径 4cm 以上、組織型 por, sig, 壁深達度 ss 以上、リンパ節転移 ( n ) 陽性、ly2, 3 の症例が EX 陰性例に比べ有意に高率に認められた (  $p < 0.05 \sim 0.001$  )。5 年生存率では EX 陽性例は陰性例に比べ有意に低率であった ( 33%, 91%;  $p < 0.001$  )。肉眼型、腫瘍の局在、周在、腫瘍径、組織型、深達度、ly, v, n, EX の 10 因子について、再発に関する Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析をすると、EX が最も独立した予後因子であった。**考察:** EX は腫瘍の悪性度を表し、予後規定因子としての意義が示された。EX 陽性例はリンパ節転移を認めない場合でもリンパ節転移陽性例と同等以上の進行度にすべきと考えられた。

### 緒 言

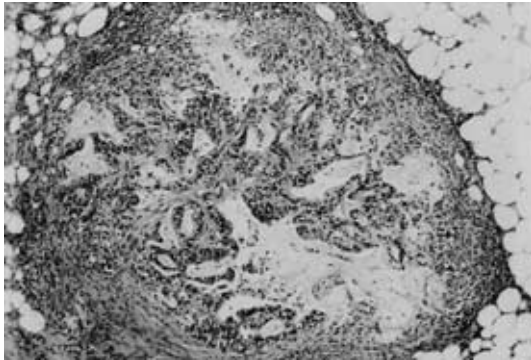
近年胃癌の診断、治療の進歩によりその治療成績は向上してきている。しかし、早期胃癌の症例が増加する一方で、依然として進行胃癌症例が少なくなく、その多くは術後再発をまねがれないのが現状である。その胃癌の再発様式には大きく分けて腹膜再発、血行性再発、リンパ節再発の 3 つがあるが、癌細胞が漿膜に露出していなかったり、リンパ節転移がなくても再発することがあることは周知の事実である<sup>1,2)</sup>。また、胃癌の進展経路は多岐にわたり肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓や腹腔神経叢を含む大・小網の間膜などがあり、治療切除をしたにも関わらず微小癌細胞の遺残や腹膜再発をきたす報告も多い<sup>3)-5)</sup>。一方、最近組織学的にリンパ節転移がなくてもリンパ節周囲結合組織に癌細胞が認められる症例が報告されているが<sup>6)</sup>、胃癌手術でリンパ節として病理に sampling された標本で、組織

学的に転移が見られ、かつリンパ節としての構造が全く見られない場合、これをリンパ節として扱うべきか否かについては統一した見解がないのが現状である。しかし、直腸癌では、これらリンパ節転移以外の壁外非連続性癌浸潤巣( EX )の予後因子としての意義がすでに報告されている<sup>7)-9)</sup>。今回、我々は胃癌症例においてこの EX の臨床病理学的意義を明らかにすることを目的として検討した。

### 対象と方法

1988 年から 1997 年までの 10 年間に自衛隊中央病院外科において D<sub>2</sub> 以上のリンパ節郭清を伴う切除術が行われ、死亡までか、あるいは術後最低 2 年以上追跡された根治度 A ないし B の胃癌初回手術症例 275 例を対象とした。これら 275 例の年齢は 22 歳 ~ 95 歳、平均 58.1 歳、性別は男性 221 例、女性 54 例であった。対象とした 275 例において手術時に郭清し病理にリンパ節として提出されたすべての標本を再検鏡した。再検鏡は予後情報、病理報告書といった情報をマスクして著者の 1 人が行い、下記の基準を満たすものを EX

Fig. 1 Histological finding of extramural and extra-nodal cancer permeation (H & E × 100)



と診断した。すなわち、組織学的に癌の転移が見られ、かつリンパ節としての構造を全く認めず、リンパ節や腫瘍本体と連続していない壁外非連続性癌浸潤巣をEXとした(Fig. 1)。EX陽性例の臨床病理学的特徴、術後成績についてリンパ節転移との関連を絡めて比較検討した。

さらに、EXの取扱いを明らかにするため対象症例を、リンパ節転移、EXの陽、陰性別に3つの群、すなわちEXの陽陰性に関係なくリンパ節転移陽性例をA群(96例)、リンパ節転移陰性でかつEX陽性例をB群(11例)、リンパ節転移、EXいずれも陰性例をC群(168例)、に分類して術後成績を比較検討した。

術後追跡は6か月に一度、X線、腹部超音波検査、腹部CT検査、胃内視鏡を行い、腫瘍マーカーとしてCEA、CA19-9、CA72-4を4か月に一度検索し、異常検査所見および検査値が出現した時点で再発とみなし、再発形式を決定した。

臨床病理学的用語は胃癌取扱い規約(第13版)<sup>9)</sup>に準じた。統計学的に2者間の有意差には $\chi^2$ 検定を行い、生存率曲線はKaplan-Meier法にて算出し、その有意差検定にはgeneralized Wilcoxon testを用いて行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。また、予後因子についての多変量解析には、Coxの比例ハザードモデルを用いて検討した。

## 結 果

### I. EXの陽性率

EX陽性例は275例中78例、28%に認められ、原発巣の各種病理学的因子別にEXの陽性率を検討した(Table 1)。EX陽性率は、腫瘍径では、4cm以上の症例が、4cm未満の症例に比べ、組織型por, sig, muc

の症例が tub1, 2, pap の症例に比べ、それぞれ有意に高率であった(おのおの  $p < 0.05$ ,  $0.005$ )。壁深達度では、ss 以深の症例のEX陽性率が m, sm, mp の症例に比べ有意に高率であったが( $p < 0.001$ )、mp であっても 12.9% の症例でEXが陽性であった。リンパ管侵襲では、ly2, 3 が、ly1, 2 に比べ、リンパ節転移では陽性例が陰性例に比べそれぞれEX陽性率が有意に高率であった(いずれも  $p < 0.001$ )。

### II. EXと術後再発

1. EX陽性例の再発率は71%と陰性例の6%に比べはるかに高率であった( $p < 0.0001$ )。再発形式別に見ると、EX陽性例では腹膜再発、リンパ節再発がEX陰性例に比べそれぞれ有意に高率であった(おのおの  $p < 0.01$ ,  $0.05$ ) (Table 2)。

2. EXとリンパ節転移(n)の有無による再発率を見ると、n(+)でEX(+)の頻度は70%と、n(+)でEX(-)の4%に比べ有意に高率であった( $p < 0.001$ )。また、n(-)でEX(+)の頻度は73%と、n(-)でEX(-)の5%に比べ有意に高率であった( $p < 0.05$ )。また、n(-)でEX(+)の再発率73%は、n(+)でEX(-)の14%に比べ高率であった(Table 2)。

3. EXの大きさは、2mm~15mmで平均3.4mmであった。EXは小さなものが多く、5mm未満のものは78個中52個、67%で認められた。EXが5mm未満でかつリンパ節転移陰性例は52例中9例、17%で認められた。また、EXの大きさと同再発率を比較すると、EXの大きさが5mm未満でかつリンパ節転移陰性例の再発率は64%と、リンパ節転移陽性例全体の再発率70%と比べても大差なく高率であった(Table 3)。

4. 予後に関して単変量解析の結果、腫瘍の局在以外すべて有意差を認めた。そこで肉眼型、腫瘍の局在、周在、腫瘍径、組織型、深達度、ly, v, n, EXの10因子について術後再発に関してCoxの比例ハザードモデルにより検討した。Table 4に示すごとくEXの有無のみが独立した再発因子として選択された。

### III. EXと累積生存率曲線

1. EX陽性例と陰性例の間で生存率を比較すると、EX陽性例の生存率曲線はEX陰性例に比べ有意に不良であった( $p < 0.0001$ )。5年生存率でもEX陽性例は陰性例に比べ有意に低率であった(33.4%, 90.6%;  $p < 0.0001$ )。さらに、リンパ節転移陽性例に限って同様に検討しても、EX陽性例の生存率曲線はEX陰性例に比べはるかに不良であった( $p < 0.001$ )。

2. 前述したA, B, C各群における生存率曲線をみ

Table 1 Clinicopathological characteristics of the main tumor and their relation to extramural and extranodal cancer permeation( EX )

Characteristics of the main tumor	EX( + )	P value
Maximum diameter < 4.0 cm	22( 30.6% )	p < 0.05
4.0 cm	50( 69.4% )	
Depth of invasion mucosa, submucosa	0( 0% )	p < 0.001
proper muscle	9( 12.9% )	
subserosa, serosa	61( 87.1% )	
Tumor differentiation tub1, 2, pap	28( 39.4% )	p < 0.005
por, sig, muc	43( 60.6% )	
Lymphatic invasion ly0, 1	11( 16.7% )	p < 0.001
ly2, 3	55( 83.3% )	
Lymph node involvement ( - )	11( 14.1% )	p < 0.001
( + )	67( 85.9% )	

Table 2 Mode of recurrence and recurrence rate according to the presence of extramural and extranodal cancer permeation( EX )

	EX( - ) ( n = 197 )	EX( + ) ( n = 78 )	p-value
Overall recurrence rate	6%	71%	p < 0.0001
Hematogenous metastasis	4/197	7/78	N.S.
Peritoneum	5/197	38/78	p < 0.01
Lymph node	3/197	10/78	p < 0.05

Recurrence rate due to the EX or LN involvement

	EX( + )	EX( - )
r( + ) 51/96( 53% )	47/67( 70% ) — p < 0.001 —	4/29( 14% )
r( - ) 16/179( 9% )	8/11( 73% ) — p < 0.05 —	8/168( 5% )

ると、リンパ節転移陰性でかつ EX 陽性の B 群の生存率曲線は A 群との間においては差がないものの、C 群に比べ有意に不良であった ( p < 0.0001 )( Fig. 2 ).

#### IV. EX とリンパ節番号

陽性 EX を胃癌取扱い規約<sup>11)</sup>によるリンパ節番号に準じて群別を行うと、EX 陽性-number がリンパ節転移陽性-number より大きかった症例は 14 例、対象症例 275 例中 5% で認められた。その内訳は EX が 1 群でリンパ節転移陰性が 4 例、EX が 2 群でリンパ節転移陰性が 7 例、EX が 2 群でリンパ節転移が 1 群が 3 例であった。これらの症例の再発率はのおおの 75%、71%、67% といずれも高率であった ( Tabel 5 ).

## 考 察

今回の検討で、胃癌根治術の術後検索において EX ( 壁外非連続性癌浸潤巣 ) は 28% の症例で認められ、その臨床的意義が大きく存在することが確認できた。

まず、第 1 に EX 陽性例の臨床病理学的特徴を検討した結果、腫瘍径 4cm 以上、壁深達度 ss 以上、組織型 por, sig の未分化型、リンパ管侵襲 ly2, 3, リンパ節転移陽性例などといった、胃癌の悪性度や進行度を示す従来からの予後因子と相関した。

第 2 に予後因子としての意義であり、EX 陽性例 78 例中の再発率は 71% と、陰性例の 16% に比べはるかに高率で、また 5 年生存率も EX 陽性例 33% に対し、陰性例 91% と有意差を認めた。これらの傾向はリンパ節転移陽性例に限って検討しても同様の結果を得た。さらに、肉眼型、腫瘍の局在、周在、腫瘍径、組織型、深達度、ly, v, n, EX の 10 因子について再発に関する多変量解析をしても、EX の独立性を証明でき、その予後因子としての重要性が示された。

第 3 に、リンパ節と EX の関係である。元来 EX は病理医によって播種巣として扱われたり、転移リンパ節として扱われたり、また単に結合組織内における癌細胞とのみ記載されたりで、現在、胃癌取扱い規約では統一した見解がないのが現状であると考えられる。EX の進展を胃癌取扱い規約によるリンパ節番号と同じく 1~3 群に分けると、EX をリンパ節転移陽性に扱うか否かで術中 Stage が随分変わってくる。事実、EX 陽性かつ n 陰性の症例は 11 例、4% に認められ、しかもその再発率は 73% と n 陽性の再発率 70% に比べやや高率であった。さらに、これらの症例の生存率は不良

Table 3 Incidence of lymphnode metastasis according to the EX diameter, and incidence of tumor recurrence according to the presence of lymphnode involvement

EX diameter	lymphnode metastasis		recurrence rate		Overall
	r( - )	r( + )	r( - )	r( + )	
<5 mm( n=52 )	9	43	64%	70%	68%
5 mm( n=26 )	2	24	100%	71%	73%
Overall	11	67	72%	70%	71%

Table 4 Clinicopathological parameters related to recurrence in 275 patients with gastrectomy by univariate analysis using the logistic regression and multivariate analysis using the Cox's Proportional Hazards model

	univariate analysis	multivariate analysis		
		p-value	odds ratio 95%	Confidence Interval
EX( - vs. + )	p < 0.0001	p < 0.0001	6.778	2.666 ~ 17.232
tumor diameter ( < 4.0 cm vs. 4.0 cm )	0.0001	0.123	1.079	0.980 ~ 1.190
macroscopic appearance ( invasive vs. non-invasive )	0.0001	0.154	1.379	0.887 ~ 2.145
depth( ~ mp vs. ss ~ )	0.0001	0.266	1.433	0.760 ~ 2.701
ly( 0, 1 vs. 2, 3 )	0.0001	0.491	1.168	0.752 ~ 1.813
circumferential involvement v( 0, 1 vs. 2, 3 )	0.0001	0.732	1.051	0.792 ~ 1.393
r( - vs. + )	0.0001	0.767	1.067	0.697 ~ 1.634
tumor differentiation ( tub1, 2, pap vs. por, sig )	0.0041	0.796	0.944	0.610 ~ 1.460
anatomical site	0.9191	0.838	1.068	0.571 ~ 1.997
		0.887	1.025	0.734 ~ 1.430

であり、リンパ節転移が陽性である症例よりむしろ不良であったことは注目すべきことと考えられた。

直腸癌における神経温存術式において、側方郭清の必要性の有無はEXが重要なポイントを占めており、EXの取り残しによる局所再発が問題になると考える。胃癌も近年、神経温存によるD2郭清が登場しており、将来的に早期癌から進行癌へ適応が広がる可能性が秘めており、この点で直腸癌とやや類似した点があると考えられる。上野ら<sup>7)</sup>は、直腸癌におけるEXの組織学的所見を4つのタイプに分類した。すなわち、脈管侵襲、神経浸潤、間質内に散在性に簇出として認められるもの、結節状に腫瘍結節として認められるものの4つであり、前3者を微小浸潤巣(mic)としている。一方、北岡<sup>11)</sup>は、肉眼的にP<sub>0</sub>で、リンパ節転移がない症例の腹膜再発の機序として、脈管侵襲の関与の可能性を指摘している。したがって、EXの成立経路の1つとして、脈管侵襲によっておこる癌進展が挙げられる。

実際に癌の深達度がmpの症例でも、またリンパ節転移陰性の症例でも、EXが確認されていることは、これによっておこっている可能性を示唆している。その他の経路としてリンパ節転移が被膜を直接破って出現するもの、あるいはリンパ節転移が完全に腫瘍に置き換わったものが挙げられる<sup>12,13)</sup>。しかし、どの経路であれ癌の浸潤へのactivityの強さによっておこるものと考えられ<sup>14)</sup>、この微細な転移巣が郭清されないまま遺残したとすれば、腹膜再発の原因となりうる。事実EX 78例中58例が再発し、そのうち33例の69%が腹膜播種であった。これはEXによる進展様式も腹膜播種の要因になると考えられるべきであろう。

今回の検討で、前述したようにEXの予後因子としての重要性が明らかになり、予想外の症例もみられた。すなわち深達度mp例や、リンパ節転移陰性例においてもEXが散見されたこと、EX陽性例78例中26例の33%が直径5mm以下の大きさであったことは、術

Fig. 2 (a) Survival curves of patients with or without EX (b) Lymphnode positive patients with EX vs. without EX (c) Survival curves of patients in three groups: Group A has lymphnode involvement, while Group B has no lymphnode involvement with EX and Group C has no LN involvement nor EX.

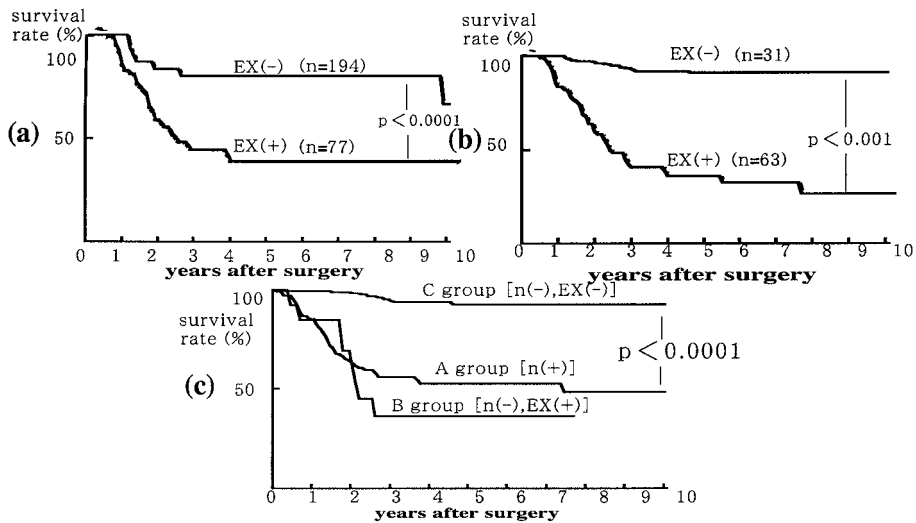


Table 5 Recurrence rate on the basis of the relationship between the numbering of the positive node and that of EX lesion

relation between lymphnode metastasis( LN ) and EX( + )	case	recurrence rate
EX( + )number > LN( + )number	n = 14*	71%
EX <sub>1</sub> , n <sub>0</sub>	n = 4	75%
EX <sub>2</sub> , n <sub>0</sub>	n = 7	71%
EX <sub>2</sub> , n <sub>1</sub>	n = 3	67%
EX( + )number = LN( + )number	n = 64	70%

EX numbering is identical to lymphnode numbering in reference to the rules of classification in Japanese research committee of gastric cancer.

\* 5% of reviewed 275 cases

中、あるいは術前の予測方法の確立が重要であると思われる。今回の検討におけるEXの大きさは、上野ら<sup>7)-9)</sup>の直腸癌における報告とほぼ同様に、5mm以下のものが多く、実際に小さなこのような転移を術中に見つかったり、術前に画像で出すことは極めて困難であり、ここでは画像などの形態判断によらない予想の方法を確立することが重要と考える。望月ら<sup>15)16)</sup>は、直腸癌先進部が腫瘍の生物学的態度を良く反映することよ

り、術前に癌と正常粘膜との境界の粘膜下層を punch biopsy を行うことにより、EX 陽性症例を高率に予測可能であったと報告している。すなわち、この部位の生検組織における、分化度：poor/signet/mucinous、簇出：高度、脈管侵襲：陽性、粘膜下進展：5mm以上の4つの所見のいずれか陽性の症例のEX陽性率は、陰性例に比べ有意に高率であった(それぞれ47%、0%、 $p < 0.05$ )と述べている。胃癌においても、EXの存在する可能性が高い症例を術前生検により選別する可能性についての検討が今後必要と考える。

一方、従来胃癌手術においてリンパ節郭清による根治性を高めるためには、迷走神経や自律神経系の損傷はやむをえないとされてきた。すなわち、腹腔神経叢を含むリンパ節郭清が進行胃癌の予後を改善することはすでに明らかにされているが、この領域の郭清は迷走神経の損傷を伴って術後に胆石や下痢などの後遺症をおこし、術後のQOLを著しく損なうことになる。しかし最近では、SM癌でN<sub>0</sub>や2cm以下でN<sub>1</sub>と判断される症例に対して、迷走神経前幹から分枝する肝枝、後幹からの腹腔枝を温存してのD2幽門側胃切除の適応となる報告もみられる<sup>17)</sup>。将来的にある程度の進行癌(mp癌もしくはn1症例)に対しても適応になる可能性があり、今後EXが神経温存に重要なポイントに

なるかも知れない。しかし、神経温存ばかりに気をとらわれていると、今回の検討のように、EX 陽性は早期癌には認められなかったものの、神経温存を行うと mp 例で 10 例、n 陰性でも 7 例で EX が取り残された可能性がある。あるいは術前診断で早期と考えても、実際には mp であったり、N<sub>0</sub> としても n 陽性である症例もみられ、これらの症例の中に EX 陽性例に遭遇することもあるため、取り残しによる腹膜再発の原因となる可能性が今後出てくる可能性があると考えられる。

胃癌の再発形式としては腹膜再発が最も高率であるという現実から著者らはこの EX の完全切除が胃癌の予後向上の上で極めて重要と考えている。今回の検討より、腫瘍径 4cm 以上、壁深達度 ss 以上、組織型 por, sig の未分化型、リンパ節転移陽性例といった進行癌が EX(+) のリスクが高いことが判明したことより、このような進行癌に対する切除範囲の縮小もしくは神経温存は、微小癌転移巣を取り残す可能性を有しており、切除範囲の縮小を受け入れるには慎重な態度が必要と考えている<sup>18)</sup>。それゆえに術前にこの EX の存在を予知することが必要となってくる。EX の存在を術前診断できることが今後の検討課題と思われる。

以上の検討から EX は腫瘍の悪性度を表わし、予後規定因子としての意義が示され、術後予後からみても、EX 陽性例はリンパ節転移を認めない場合でもリンパ節転移陽性例と同等以上の進行度にすべきと考えられた。

## 文 献

- 1) 今田敏夫：胃癌の腹膜播種性転移の発生機序に関する研究。日外会誌 87:593-603, 1986
- 2) 佐藤裕俊, 佐藤 博, 磯野可一ほか：胃癌再発例の病理組織学的検討。癌の臨 28:129-134, 1982
- 3) 中根恭司, 今林伸康, 岡本真司ほか：肉眼的漿膜浸潤胃癌における外科治療の限界。治療切除例からの検討。日消外会誌 22:1755-1760, 1989
- 4) 飯塚保夫：胃癌における腹腔内遊離癌細胞の出現とその活性について。日外会誌 80:442-450,

1979

- 5) 古賀成昌：胃癌の腹膜転移の成立機序とその予防対策。日消外会誌 17:1665-1674, 1984
- 6) 孝富士喜久生, 武田仁良, 児玉一成ほか：腹膜再発胃癌症例におけるリンパ節周囲結合組織浸潤形式の検討。日消外会誌 30:29-33, 1997
- 7) 上野秀樹, 望月英隆：直腸癌におけるリンパ節外非連続性微小転移巣の臨床的意義。医のあゆみ 185:488-489, 1998
- 8) Ueno H, Mochizuki H: Clinical significance of Extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. Surg Today 27:617-622, 1997
- 9) Ueno H, Mochizuki H, Tamakuma S: Prognostic significance of extranodal microscodiscontinuous with primary lesion in rectal cancer. Dis Colon Rectum 41:55-61, 1998
- 10) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。改訂第 13 版。金原出版, 東京, 1998
- 11) 北岡久三：胃癌の臨床病理。石川七郎編。臨床腫瘍学。朝倉書店, 東京, 1982, p439-450
- 12) 西 満正, 大山 満, 中島聰總ほか：癌性腹膜炎(播種)の発生病理。外科 35:385-390, 1983
- 13) 大森幸夫, 斎藤 宏, 山宮克己ほか：胃癌患者の腹腔内にみられる癌細胞について。癌の臨 7:217-224, 1961
- 14) 長谷和生：直腸先進部の 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
- 15) 望月英隆, 上野秀樹, 山本哲久：側方転移率と側方郭清の意義。リンパ節外側方癌転移巣にも着目して。外科 59:541-545, 1997
- 16) 神藤英二, 上野秀樹, 長谷和生：直腸癌側方進展の予測手段としての腫瘍肛門側先進部における punch biopsy の有用性について。日本大腸肛門病会誌 53:248-251, 2000
- 17) 青木照明, 高山澄夫：早期胃癌に対する神経温存手術；迷走神経肝枝。腹腔枝温存リンパ節郭清。手術 50:339-344, 1996
- 18) 伊藤英人, 市倉 隆, 玉熊正悦：早期胃癌に対する合理的リンパ節転移郭清。早期胃癌のリンパ節転移陽性例および再発例の検討。日臨外医会誌 52:2566-2572, 1990

Clinical Value of Extramural and Extranodal Cancer Permeation as  
a Prognostic Indicator in Patients with Gastric Cancer

Hideto Itoh, Kazuo Hase, Toshiyuki Suganuma, Sohichi Tomimatsu,  
Hiroyuki Wakiyama, Hitoshi Horii, Tsuyoshi Hayashi, Hiroshi Uchida,  
Kazushige Okada and Shoichi Yamada  
Japan Self Defence Force Central Hospital

**Introduction :** Tumor nodules without any histological lymph node architecture are often observed in perigastric adipose tissue of gastric cancer specimens. This type of cancer spread is defined as extramural and extranodal cancer permeation ( EX ) We clarified the clinical value of EX as a prognostic indicator. **Methods :** Subjects were 275 patients undergoing A or B curative gastrectomy with lymphadenectomy for gastric cancer from 1988 to 1997. We examined surgical specimens microscopically. **Results :** Of the 275, 78 ( 28% ) showed EX with an average diameter of 3.4mm ranging from 0.2 to 15mm. Higher incidences of EX were significantly associated with tumors with a diameter of 4cm or more, tumors invading the subserosa or deeper, undifferentiated tumor histology, positive lymph node metastasis, and moderate to severe lymphatic permeation. Survival in patients with EX was significantly lower than that in those with tumors negative for EX (  $p < 0.001$ , 5-year survival 33% vs. 91% ) **Multivariate analysis** using Cox 's proportional hazard model revealed that EX was a significant prognostic indicator (  $p < 0.001$  ) **Discussion :** The presence of EX may indicate such an ominous biological attitude of gastric cancer that it can be a valuable prognostic indicator in gastric cancer patients.

**Key words :** extramural and extranodal cancer permeation, gastric cancer, lymph node metastasis, prognostic factor

[ Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 1475 - 1481, 2002 ]

Reprint requests : Hideto Itoh

1 19 6 207 kamaoaki, Kawaguchi, 333 0844 JAPAN

---