

REVIEW ARTICLE

## 위암의 환자 별 맞춤형 치료

서경원, 윤기영

고신대학교 의과대학 외과학교실

### Individualized Surgery for Gastric Cancer

Kyung Won Seo and Ki Young Yoon

Department of Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Recently, tailored and multidisciplinary treatment of gastric cancer was emerging in the field of clinical oncology. Gastric cancer is the most frequently diagnosed cancer in Korea. Surgery is the only possible curative procedure, and extensive gastrectomy and D2 lymph node dissection has been accepted as standard treatment in all gastric cancer patients until recently. In early gastric cancer, many researchers established the indications of limited surgery including endoscopic mucosal resection based on various well-collected retrospective data. Limited surgery and minimally invasive surgery contribute to quality of life in gastric cancer patients. In advanced gastric cancer, eastern surgeons believe that D2 lymph node dissection is standard treatment if done by credential surgeons in specialized centers despite of different opinion of western surgeon. In addition, adjuvant chemotherapy after good local control by D2 dissection has gained survival benefit rather than D2 dissection alone in randomized trials. In conclusion, present confronted issue is to establish tailored treatments of individualized patients through extent of disease in gastric cancer patients. (*Korean J Gastroenterol* 2011;57:335-339)

**Key Words:** Gastric neoplasm; Gastrectomy; Lymph node dissection; Tailored treatment

## 서 론

한국에서 위암은 발병률로는 첫 번째이고 사망률은 세 번째로 많은 암종이다.<sup>1</sup> 위암의 치료에서 외과적 절제는 절제가 불가능한 경우가 아니라면 가장 먼저 시도되는 일차적인 치료의 목표이다. 위암수술에서 가장 기본적이며 중요한 점은 수술이 안전하고 근치적이어야 함과 동시에 수술 후 신체기능을 보존하고 유지하여 삶의 질을 향상시키는 것이다. 그러나 근치성과 삶의 질이라는 두 목표는 양날의 칼과도 같아서 근치적 목적에 치중하면 수술 후 합병증이나 신체기능의 저하를 초래할 수 있고 안전성과 삶의 질을 너무 추구하면 근치성이 떨어져 재발률을 높이고 장기생존율이 떨어질 수 있다. 모든 조기위암환자에서 표준술식으로 받아들이고 있는 위절제와

광범위 림프절절제술을 시행할 경우 적은 용량의 잔위와 미주신경의 절단 등으로 인해 역류성 식도염, 알칼리성 위염, 덤핑 증후군, 빈혈, 골대사이상, 담석증, 잔위암 등 다양한 위 절제 증후군을 유발할 수 있으며 장기적으로 대사장애 및 영양장애를 초래할 수 있어 삶의 질에 상당한 영향을 미친다.<sup>2</sup> 그리하여 근치성은 보장하면서 삶의 질을 확보하기 위해 수 많은 연구들이 진행되어 왔다.<sup>3</sup> 여기에서는 위암의 치료에 있어서 중요한 연구들을 살펴보고 병기에 따른 환자 개인별 맞춤형 치료에 대하여 고찰해 보고자 한다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 윤기영, 602-703, 부산시 서구 암남동 34번지, 고신대학교 의과대학 외과학교실

Correspondence to: Ki Young Yoon, Department of Surgery, Kosin University College of Medicine, 34, Amnam-dong, Seo-gu, Busan 602-703, Korea.

Tel: +82-51-990-6462, Fax: +82-51-246-6093, E-mail: yoonkiyoung@naver.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

### 1. 조기위암에서의 개인별 맞춤형 치료

#### 1) 위암에서 림프절의 절제범위에 따른 연구들(부분적 vs. 광범위)

위암의 외과적 치료에서 가장 문제가 되는 점은 림프절 절제범위에 대한 것이다. 위암에서 림프절 전이는 가장 중요한 예후인자로서 많은 문헌들이 광범위 림프절 절제술이 장기 생존율을 높인다고 보고하고 있다. McNeer 등<sup>4</sup>은 상피세포기 원종양의 근치적 수술은 종양의 완전한 절제와 종양 주위 림프절을 포함한 전이 가능한 림프절의 일괄절제라고 주장하였다. 일본에서는 위주위 림프관의 주요 흐름을 파악하는 림프계의 해부학적 연구를 바탕으로 1962년 일본위암연구회(Japanese Research Society for Gastric Cancer, JRSGC)에서 위암 원발병소의 위치에 따른 림프절 전이 패턴을 분석하여 위 주변의 림프절을 1번부터 16번까지 16개의 구역으로 구분하고 N1부터 N4까지 4개의 군으로 분류하였다.<sup>5</sup> 서양의 외과 의사들은 광범위림프절제술이 수술 연관 합병증의 발생률과 사망률은 증가시키면서 5년 생존율의 차이가 없음을 보고하여 위암의 치료에서 광범위한 림프절 절제술을 지양하게 되었다. 그러나 일본의 Maruyama 등<sup>6</sup>은 위절제술 및 2군림프절 절제술을 시행한 1,931명의 환자 자료를 통한 원발병소 위치에 따른 림프절의 전이율을 조사하였고, 림프절 절제술 후 5년 생존율을 분석하여 2군 림프절까지의 절제 필요성을 주장하였다. Kodama 등<sup>7</sup>은 체계적인 림프절 절제술을 도입한 시점을 기준으로 그 이전 R1 (D1) 림프절 절제술을 시행했던 254명의 환자와 이후 R2/R3 (D2/D3) 림프절 절제술을 시행했던 436명의 위암환자의 자료를 통해 예후분석을 한 결과 5년 생존율이 림프절 절제범위의 확대 후 33%에서 58%로 증가하였으며, 림프절 양성인 환자의 생존율이 18%에서 39%로 증가한 것을 보고하여 광범위 림프절 절제술이 반드시 필요하다고 하였다. 광범위한 림프절 절제술은 암세포가 전이된 림프절의 제거뿐 아니라 미세전이암(micrometastasis)의 제거에도 유용하다. Otsuji 등<sup>8</sup>은 위절제술을 받은 조기위암 환자 중 림프절 전이가 없다고 보고된 423명의 자료를 통해 광범위 림프절 절제군과 제한적 림프절 절제군의 생존율을 비교한 결과 점막하층암에서 광범위 림프절 절제군의 생존율이 향상되는 것을 보고하였다. 이를 근거로 점막하층암에서 림프절 전이가 의심되지 않더라도 예방적으로 광범위 림프절 절제술을 시행해야 한다고 주장하였다.

이렇듯 위암수술의 경험이 풍부한 일본의 외과의사들은 D2 절제술을 합병증의 증가 없이 안전하게 시행할 수 있도록 숙련되고 표준화된 술식을 가지고 있으며 비록 후향적 근거지만 광범위절제술이 환자의 예후를 좋게 한다는 신념으로 이에

대한 무작위 임상시험에 대해 부정적이었다.<sup>9</sup> 그리하여 한국과 일본의 외과의사들은 조기위암을 포함한 위암의 표준 술식으로 광범위 림프절 절제술(D2 lymph node dissection)을 포함한 위절제술을 사용해 왔다.

#### 2) 조기위암의 림프절 전이패턴에 대한 연구들

위암의 여러 예후인자 중 림프절 전이는 재발과 관련된 매우 중요한 인자이지만, 조기위암의 림프절 전이율은 진행성 위암에 비해 낮아 환자별 치료의 측면에서 볼 때 광범위 림프절절제술은 모든 조기위암에서 반드시 필요한 술식이라고 할 수 없으며, 오히려 과잉 치료되는 점이 있다. 점막하층암의 경우보다 점막암의 경우는 림프절 전이의 빈도가 5% 정도로 낮고 전이되는 위치도 1군 림프절에 국한되는 경우가 많으므로 더욱 그러하다. Gotoda 등<sup>10</sup>은 일본의 큰 두 센터에서 조기위암으로 수술받은 5,265예의 림프절 전이여부를 분석하여 내시경절제술의 적응증을 확대할 수 있음을 주장하였다. 먼저, 분화암이면서 크기가 3 cm 이하이고, 점막층에 국한되며, 림프-혈관계 침범이 없는 경우 궤양여부와 관계없이 림프절 전이가 관찰되지 않았다. 분화암이면서 점막층에 국한되고 림프-혈관계 침범이 없고, 궤양이 없는 경우에는 크기와 관계없이 림프절 전이가 관찰되지 않았다. 점막하층 침범이 sm1에 국한되고, 분화암이면서 림프-혈관계 침범이 없고, 크기가 3 cm 이하인 경우 림프절 전이가 관찰되지 않았다. 미분화암에서도 점막층에 국한되고, 림프-혈관계 침범이 없으며, 궤양이 없고 크기가 3 cm 이하인 경우 림프절전이가 관찰되지 않았다. 이상과 같은 연구들의 결과를 토대로 2001년 일본위암학회의 치료지침<sup>11</sup>에서 내시경점막절제술의 대상은 림프절전이가 없는 분화형 점막암으로 장경이 2.0 cm 이하이며 궤양을 동반하지 않는 일괄절제가 가능한 경우이다. 내시경 점막절제술 후 잔여병변이 남을 가능성이 있으므로 일괄절제를 추천하는데 기술적인 측면에서 당시에는 2 cm가 한계였지만 현재는 점막하층박리술(endoscopic submucosal dissection)이 소개되어 2 cm 이상의 병변뿐 아니라 궤양반흔이 있는 병변에 대해서도 기술적으로 일괄절제가 가능하게 되었다.

#### 3) 조기위암에서 축소수술(복강경 수술의 도입)

조기위암을 대상으로 림프절 전이의 가능성에 대한 대규모 후향적 연구결과를 보면 조기위암 중 점막암은 2-3%, 점막하층암은 15-20%이며 점막암 중 림프절 전이와 연관이 있는 독립적인 인자는 림프관 침윤, 궤양형태, 병변의 크기(3 cm 이상) 등이다.<sup>12</sup> 일본위암학회의 치료권고안<sup>11</sup>에서 보듯이 점막암이면서 분화형이고 크기가 2 cm 이하인 경우는 국소절제만으로도 치유가 가능하다. 그러나 이러한 절대 적응증을 벗어나는 점막암인 경우 림프절 전이가 있다고 하더라도 위 주변 림프절(1군 림프절)에만 국한되어 있을 가능성이 높기 때문에 이런 경우에는 축소 림프절 절제술, 즉 D1 림프절 절제

술이나 D1과 함께 7, 8a번 림프절을 추가로 절제하는 D1+ $\alpha$ 나 7, 8a, 9번 림프절을 추가로 절제하는 D1+ $\beta$  술식이 가능하다. 그러나 점막하층암의 경우라도 크기가 2.1 cm 이상이고 1군의 림프절전이 예상되는 경우는 2군 림프절까지 전이가 있을 수 있으므로 D2 림프절 절제술을 권유하고 있다. 림프절 절제의 범위를 적게 해도 종양학적 근치성을 확보할 수 있는 조기위암의 잘 선택된 증례에서 시작된 복강경을 이용한 원위부 위절제술은 1991년 Kitano 등<sup>13</sup>이 처음 보고하였다. 수많은 후향 연구에서 복강경보조하 원위부 위절제술(laparoscopy-assisted distal gastrectomy)이 합병증률과 사망률에서 개복수술과 비교할 때 만족할 만한 결과를 보고하였다. 또한 이 수술법은 수술 후 통증이 적고, 식이섭취의 진행이 빠르고, 재원기간이 짧고, 영양장애가 적어 환자의 만족도가 높다.<sup>14</sup> 최근 보고된 한국의 KCLASS trial<sup>15</sup>에서는 조기위암에서 시행된 개복과 복강경의 3상 임상시험에서 합병증률과 사망률의 차이가 없음을 보고하였다.

또 하나의 기능보존을 위한 수술 방법으로 유문보존 원위부위절제술이 있는데 이는 약 2 cm 이상의 유문부를 남기고 미주신경의 유문지와 유문부의 혈액공급을 확보하기 위해 5번 림프절절제를 하지 않는다. Kong 등<sup>16</sup>의 보고에서 전통적인 위아전절제술을 시행한 환자의 자료를 분석할 때, 원위부 절제연이 6 cm 이상인 그룹의 5번, 6번 림프절 전이율이 T1에서 지극히 낮으므로 유문부에서 5 cm 이상 떨어진 중부위암에서 유문보존 원위부위절제술은 안전하게 시행될 수 있다고 하였다. 그리고 많은 연구자들이 이 술식에 대한 복강경적인 접근에 관하여 보고하였다.<sup>17,18</sup>

## 2. 진행성위암의 환자별 맞춤형 치료

### 1) D1이나 D2냐?

D2 절제술이 예후에 미치는 영향을 가장 확실히 알기 위해서는 잘 디자인된 전향적 무작위 임상시험을 D2와 D1 절제술을 대상으로 시행하는 것이다. 한국과 일본의 부정적인 인식에도 불구하고 서양에서는 크게 두 개의 대규모 임상시험이 수행되었다(Table 1). British medical research council

(MRC)와 1990년대 초반 네덜란드에서 시행된 Dutch 연구의 결과는 광범위 림프절 절제술이 수술 후 합병증률과 사망률을 증가시킬 뿐 아니라 5년 생존율에 영향을 미치지 않는다고 하였다.<sup>19,20</sup> 그러나 이 연구들에는 몇 가지 비판점이 있다. 먼저 British MRC 연구에서는 D2 림프절 절제술 환자의 57%에서 확실한 림프절 절제를 위해 체장미부와 비장의 합병절제를 시행하였고 이 때문에 누출, 복강내 감염 등의 합병증의 빈도가 높아져 D2 림프절 절제군의 전체 합병증 발생률이 46%나 보고되었다. 이후 이들은 체비장 절제를 배제할 경우 D2림프절 절제군의 생존율이 증가하는 효과가 있을 것이라고 다시 보고한 바 있다.<sup>21</sup> Dutch 연구에서는 80개 기관이 참여하여 D1으로 배정된 경우 각 연구자의 병원에서 수술이 시행되었지만 D2로 배정된 경우 일본에서 파견된 외과의사에게 훈련된 9명의 의사에게 의뢰되어 수술이 시행되었다. D1에 배정된 경우, 380명의 환자가 4년 동안 80개 기관에서 나누어 시행하므로 연구자 1인당 대상환자 수가 1년에 2-3명 정도였고, D2로 배정된 경우에도 충분히 수술수가 숙련된 외과의가 아니었기 때문에 연구에 참여한 술자의 D2 림프절 절제술의 기술적 숙련도의 표준화에 실패하였다고 할 수 있다. 2006년에 대만의 Wu 등<sup>22</sup>은 기존연구들의 단점을 극복하고자 3명의 숙련된 단일기관의 외과의가 참여하고 최소 25예 이상의 D2 림프절 절제술을 독립적으로 시행한 후 연구에 투입되어 D2 림프절 절제술의 술기적인 부분에서 질 관리를 충분히 하였다고 보았다. 이들은 수술 후 합병증률이 D2 이상 림프절 절제군에서 의미 있게 높았지만 받아들이기 만하고, 수술 후 사망한 환자는 없으므로 D2 림프절 절제술은 잘 훈련되고 경험이 풍부한 외과의에 의해 시행된다면 생존율 향상에 기여할 것이라고 주장하였다(Table 1).

### 2) D2냐 D2+대동맥주위 림프절 절제술이냐?

위 주변의 림프배액이 대동맥주위 림프절로 진행하기 때문에 위암수술에서 대동맥주위 림프절 절제술(paraaortic nodal dissection, PAND)에 관하여 많은 논의가 있어 왔다. 후향 연구들에서는 대동맥주위 림프절 절제술을 시행한 환자의 5년 생존율이 시행하지 않은 환자와 별 차이가 없고 합병증률

**Table 1.** Prospective Randomized Controlled Trials about Comparison of D1 and D2

Study	Period	No. of participant surgeon	Extent of LN dissection	No. of patients	Morbidity (%)	Mortality (%)	5YSR (%)
Cuschieri (MRC trial)	1987-1994	32	D1	200	28	6.5	435
			D2	200	46	13	33
Bonenkamp (Dutch trial)	1989-1993	80	D1	380	25	4	45
			D2	331	43	10	47
Wu (Taipei)	1993-1999	3	D1	110	7	0	53.6
			D3 (D2)	111	17	0	59.5

LN, lymph node; YSR, year survival rate; MRC, medical research council.

과 사망률이 높으므로 필요하지 않다는 주장과 복막전이나 타 장기 전이가 없으면 상당한 5년 생존율을 보인다고 하여 유용하다는 주장이 있었다.<sup>23</sup> 여기에 대한 답을 내기 위해 일본에서는 1995년에 시작하여 6년에 걸친 환자등록을 통한 최초의 무작위 전향적 대조연구(JCOG 9501)<sup>24</sup>를 진행하였고 2008년에 그 결과가 발표되었는데, D2군과 비교하여 볼 때 D2 + PAND군은 합병증 발생률이 높고 5년 생존율에서는 차이를 보이지 않았다. 그리하여 근치적 위절제술 시 2군 림프절 절제를 넘는 범위의 수술은 더 이상 권장되지 않는다.

### 3) D2 alone?

이상의 결과를 종합해 보면 진행성위암에서의 표준수술이란, 절제연의 충분한 확보와 D2 림프절 절제술이라고 할 수 있겠다. 물론 경험이 풍부한(또는 증례수가 많은 센터에서 잘 훈련된) 외과의사에 의해 시행되어 합병증률과 사망률을 줄여서 그 수술의 당위성을 인정받아야 하는 것을 포함해야 한다. 그렇다면 D2 그 자체로 위암 치료의 절대적 표준이 될 수 있는가? 다른 치료방법이 동반되면 더 나은 생존율의 향상을 볼 수 있지 않을까?라는 의문이 생길 수 있다.

서구에서는 여러 임상시험을 통해 수술 전후에 항암화학요법이나 방사선치료를 동반하여 생존율의 향상을 보았다는 보고를 한 바 있다. 대표적으로 최근 영국의 MAGIC trial<sup>25</sup>은 대상환자 503명을 수술 전후 각 3회의 epirubicin + cisplatin + 5-FU 병용요법을 시행한 군과 수술만 시행한 군으로 비교하여 선행화학요법군에서 근치적 절제율과 병기 하향률이 증가하고 무병생존율과 전체생존율이 증가하였다. 이 연구는 선행화학요법의 가능성을 보여준 첫 번째 연구라는 점에서 의의가 있으나 식도와 식도경계부암의 비율이 높고 수술 방법이 표준화되지 못하여 D2 림프절 절제술이 40%의 환자에서만 시행되는 등 많은 한계점을 안고 있다.

진행성위암에서 표준화된 술식에 의해 같은 정도의 림프절 절제를 시행하고 그 뒤에 보조적 항암요법에 대하여 무작위배정을 시행한 임상연구가 있다. 일본의 ACTS-GC 연구<sup>26</sup>에서는 2001년부터 AJCC 6판을 기준으로 2기, 3기에 해당하는 환자를 D2 림프절 절제술 후 무작위 배정하여 S-1을 투여한 군과 수술만 시행한 군의 생존율을 비교하는 연구를 진행하였다. 그러나 이 연구는 환자등록한지 1년 만에 항암제 투여 군에서 통계적으로 의미있는 전체 생존율의 차이를 보여(p=0.002) 더 이상의 환자등록이 중단되고 추적관찰에 들어갔다. 이후 3년 생존율이 S-1투여 군이 80.1%, 수술 군이 70.1%로 보고되었다. 이 연구는 국소진행성 위암에서 D2 림프절 절제술 후 보조항암요법의 효과에 대한 유일한 전향적 무작위 다 기관연구라는 점에서 의의가 있고 이와 유사한 연구들이 진행 중에 있다.

## 결론

위암의 치료에 있어 종양학적인 근치성을 확보하고 기능을 보존하여 삶의 질을 높이기 위해 많은 연구들이 있어 왔다. 조기위암에서 내시경점막절제술은 림프절 절제가 불가능한 술식이므로 이의 적응증을 잘 가려 수술을 시행하고 축소림프절 절제가 대상이 되는 환자에서는 침습도가 낮은 복강경을 이용한 술식이 적용 가능하다. 진행성위암에서는 충분한 절제연을 포함한 위절제와 제2군 림프절 절제술이 가장 적절한 수술법이며, 이후 보조적 항암치료를 적용하여 생존율의 향상에 기여할 수 있겠다. 병기에 따른 환자별 맞춤형 치료를 하기 위해 술 전 병기결정에 있어서 정확도를 높이는 것이 필요하다.

## REFERENCES

1. National Cancer Information Center. Cancer incidence and death rate in Korea. <http://www.cancer.go.kr/cms/index.html>, 2011.
2. Wang J, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ. Treatment strategy for early gastric cancer. *Surg Oncol* 2011.[Epub ahead of print]
3. Koeda K, Nishizuka S, Wakabayashi G. Minimally invasive surgery for gastric cancer: the future standard of care. *World J Surg* 2011.[Epub ahead of print]
4. McNeer G, Sunderland DA, McInnes G, Vandenberg HJ Jr, Lawrence W Jr. A more thorough operation for gastric cancer; anatomical basis and description of technique. *Cancer* 1951;4: 957-967.
5. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981;11:127-139.
6. Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989;210:596-602.
7. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, Matsusaka T, Inokuchi K. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg* 1981;5:241-248.
8. Otsuji E, Toma A, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Outcome of prophylactic radical lymphadenectomy with gastrectomy in patients with early gastric carcinoma without lymph node metastasis. *Cancer* 2000;89:1425-1430.
9. Kwon SJ. Conventional surgery for gastric cancer. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:17-22.
10. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-225.
11. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002;5:1-5.
12. Yamao T, Shirao K, Ono H, et al. Risk factors for lymph node meta-

- stasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:602-606.
13. Kitano S, Shiraishi N, Kakisako K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. Laparoscopy-assisted Billroth-I gastrectomy (LADG) for cancer: our 10 years' experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:204-207.
  14. Lee JH, Yom CK, Han HS. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2009;23:1759-1763.
  15. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report—a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010;251:417-420.
  16. Kong SH, Kim JW, Lee HJ, Kim WH, Lee KU, Yang HK. The safety of the dissection of lymph node stations 5 and 6 in pylorus-preserving gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3252-3258.
  17. Nunobe S, Kiyokawa T, Hatao F, et al. Triangulating stapling technique for anastomosis in laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy. *Dig Surg* 2010;27:359-363.
  18. Jiang X, Hiki N, Nunobe S, et al. Long-term outcome and survival with laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2011;25:1182-1186.
  19. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996;347:995-999.
  20. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
  21. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-1530.
  22. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309-315.
  23. Takashima S, Kosaka T. Results and controversial issues regarding a para-aortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Surg Today* 2005;35:425-431.
  24. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-462.
  25. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
  26. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820.