

위암의 치료적 절제술 후 6개월 이내에 재발한 환자들의 임상 병리학적 특성에 대한 연구

경희대학교 의과대학 의학전문대학원 외과학교실

조정남 · 김용호

Clinicopathologic Evaluation of Patients with Recurrence of Gastric Cancer within 6 Months after Curative Resection

Jeong Nam Cho, M.D., Yong Ho Kim, M.D.

Department of Surgery, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Evaluation of the clinicopathologic characteristics of recurred gastric cancer after curative resection is useful for detection of the recurrence and care thereof. The aim of this study was evaluating the characteristics of recurrence that occur less than 6 months after curative resection for gastric cancer.

Methods: The study included 199 patients who recurred after curative gastrectomy that was performed in Kyung-Hee University Medical Center, from January 2000 to January 2008. Clinicopathologic findings were compared between 18 patients who recurred within 6 months after gastrectomy (early recurrence group) and 56 patients who recurred 2 years later (late recurrence group).

Results: When compared with the late recurrence group, the early recurrence group was characterized by extended lymph node metastasis ($P=0.005$), advanced stage of disease ($P=0.022$), shorter survival period after recurrence ($P=0.001$), and more hepatic metastasis ($P=0.008$).

Conclusion: Patients with more advanced stages of disease or those with extended lymph node metastasis have a risk of early recurrence after curative gastrectomy. Clinicopathologic characteristics related to recurrence time of gastric cancer are important in detection and effective care of recurred gastric cancer. (J Korean Surg Soc 2009;77:385-390)

Key Words: Early recurrence, Curative resection, Gastric cancer

중심 단어: 조기 재발, 치료적 절제술, 위암

서 론

위암의 발생률이 점차 감소 추세에 있고, 진단기술의 발

달과 조기 검진의 확대에 의해 조기 위암의 발생률은 증가하여, 위암의 전체적인 수술 후 재발률 및 사망률이 감소하고 있으나, 위암에 의한 사망률은 여전히 높은 편이다. 현재로서 위암의 치료 원칙은 수술적 치료가 가장 중요하다. 그러나 근치적 절제술 후에도 조기에 재발하는 경우가 있어 환자 및 의사에게 매우 곤혹스러운 경우가 있다. 물론 수술 후 조직 병리학적 병기가 질병의 재발 및 예후에 가장 중요한 요소이나,⁽¹⁻³⁾ 수술 후 조기 및 후기 재발에 대한 다양한 예후 인자에 대해서는 아직 확실히 밝혀지고 있지 않다.⁽⁴⁾ 조기 재발 예와 후기 재발 예 간의 어떤 임상적 또

책임저자: 김용호, 서울시 동대문구 회기동 1번지
☎ 130-702, 경희대학교 의과대학 의학전문대학원 외과학교실
Tel: 02-958-8246, Fax: 02-966-9366
E-mail: khjho@khmc.or.kr

접수일 : 2009년 7월 23일, 게재승인일 : 2009년 9월 23일
본 연구는 2006년도 경희대학교 신진연구지원에 의한 결과임 (KHU-20061238).

는 조직병리학적 차이가 있는지를 알 수 있다면 예후 예측에 도움이 될 수 있을 것이다. 이에 위암으로 근치적 절제술을 시행 받은 후 6개월 내에 조기 재발한 환자들을 대상으로 임상 병리학적 특성을 알아보고 2년 이후 후기에 재발한 예들과 비교 분석을 하여, 조기 재발에 영향을 미치는 요소들을 알아보고자 하였다.

방 법

2000년 1월부터 2008년 1월까지 경희대학교 의과대학 외과학교실에서 위암으로 진단받고 수술 전 및 수술 중 검사에서 다른 장기로의 원격 전이가 없는 것을 확인하고, D2 이상의 림프절 절제술을 통한 근치적 위 절제술을 시행 받은 환자들 중 재발한 후에도 추적 관찰이 가능했던 199명을 대상으로 하였다. 6개월 내 초기에 재발하였던 18예와, 2년 후 후기에 재발한 56예를 대상으로 임상병리학적 비교 분석을 하였다.

임상 병력 및 병리 소견은 환자의 진료 기록지 및 병리 기록지를 토대로 후향적으로 조사되었다. 수술 후 환자는 항암 치료를 받았던 경우는 치료를 받을 동안, 항암 치료를 받지 않았던 경우는 3개월 간격으로 이학적 검사 및 혈액 검사를 시행하였으며, 필요에 따라 추가적인 검사를 시행하였다. 재발은 복부 전산화 단층촬영이나 내시경적 조직 검사를 통해 확인하였다. 두 군 간의 나이, 성별, 종양의 위치 및 크기, 종양의 육안적 소견, 수술 종류, 조직 분화도, 위벽 침윤 정도, 절제된 림프절 수, 림프절 전이 개수 및 비율, 병기, 보조적 화학요법의 시행 유무, 수술 전 종양 표지자의 상승 유무 등을 비교 분석하였으며, 조직학적 분류는 well, moderate differentiated는 고분화형으로, poorly, signet ring cell, mucinous type은 미분화형으로 하였다. 통계적 분석에서는 연속형 변수인 경우에는 독립표본 T-검정을 사용하였으며, 비연속형 변수인 경우 교차분석을 시행하고 카이검정(Chi-square test) 또는 Fischer의 정확검정(Fisher's exact) 등을 이용하여 검정하였다. 통계적 유의성은 P값이 0.05 이하일 때 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

위암으로 근치적 위 절제술을 시행 받은 후 재발한 환자에서 199명이 추적 관찰이 가능했다. 이 중 6개월 이내에 조기 재발을 하였던 경우가 18예였으며, 6개월에서 2년 사

이에 재발을 한 경우가 131예 그리고 2년 이후에 후기 재발한 경우가 56예였다.

조기 재발한 군과 후기 재발한 군 간의 임상 병리학적 특성은 조기 재발 군에서 림프절 전이 수가 많았고(P=0.005),

Table 1. Characteristics of patients who recurred after curative gastrectomy for gastric cancer

Factor	Early recurrence (< 6 months) (n=18) (%)	Late recurrence (> 2 yrs) (n=56) (%)	P-value
Age (years), mean \pm SD	64.9 \pm 8.2	59.9 \pm 12.0	0.624
Sex			0.775
Male	13 (72.2)	37 (66.1)	
Female	5 (27.8)	19 (33.9)	
Location			0.092
Lower two thirds	12 (66.7)	40 (71.4)	
Upper one third	6 (33.3)	16 (28.6)	
Macroscopic type			0.312
Infiltrative	11 (61.1)	41 (73.2)	
Localized	7 (38.9)	15 (26.8)	
Size (cm), mean \pm SD	6.3 \pm 2.9	4.9 \pm 3.1	0.093
Operation			1.000
DG*	13 (72.2)	42 (75.0)	
TG [†]	5 (27.8)	14 (25.0)	
Histology			0.701
Differentiation	6 (33.3)	16 (28.6)	
Undifferentiation	12 (66.7)	40 (71.4)	
Depth of invasion			0.055
T1	0	11 (19.6)	
T2	1 (5.6)	6 (10.7)	
T3	17 (94.4)	37 (66.1)	
T4	0	2 (3.6)	
Harvested LN [‡] , mean \pm SD	33.5 \pm 13.8	29.8 \pm 12.7	0.872
LN metastasis			0.005
N0	1 (5.6)	15 (26.8)	
N1	2 (11.1)	20 (35.7)	
N2	6 (33.3)	12 (21.4)	
N3	9 (50.0)	9 (16.1)	
Stage			0.022
I	0	12 (21.4)	
II	3 (16.7)	12 (21.4)	
IIIA	5 (27.8)	14 (25.0)	
IIIB	8 (44.4)	7 (12.5)	
IV	2 (11.1)	11 (19.6)	
Chemotherapy			0.082
Yes	10 (55.6)	43 (76.8)	
No	8 (44.4)	13 (23.2)	
Tumor marker			0.764
CEA [§]	3 (16.7)	6 (10.7)	
CA19-9	4 (22.2)	6 (10.7)	

*DG = distal gastrectomy; [†]TG = total gastrectomy; [‡]LN = lymph node; [§]CEA = carcinoembryonic antigen.

더 진행된 병기를 보였다($P=0.022$). 그 외의 다른 요소들 간에는 통계학적인 차이가 없었으며, 재발 후 치료 방법에도 통계적 차이는 없었다($P>0.05$) (Table 1, 2).

조기 재발한 환자들의 특성을 보면 수술 후 재발까지의 기간은 평균 4개월이었고, 재발 후 평균 8.8개월 정도 생존하였다(Table 3). 재발 양상을 보면 조기 재발 군에서는 복막 전이가 9예(50.0%)로 가장 많았으며, 다음으로 간 전이 4예(22.2%), 림프절 전이 및 폐 전이가 각각 2예, 골 전이 1예 순이었다. 반면, 후기 재발 군에서도 마찬가지로 복막 전이가 21예(37.5%)로 가장 많았지만 간 전이는 6예(10.7%)를 보여, 조기 재발 군에서 간 전이가 더 빈번하게 일어나는 것을 확인할 수 있었다($P=0.08$) (Table 4). 조기에 복막전이가 있었던 9예의 생존 기간은 평균 5.8개월인 반면에 간 전이가 발생한 4예는 평균 12.5개월의 생존 기간을 보였다. 재발 후 생존 기간은 폐 전이가 있었던 2예는 각각 5개월, 12

개월이었으며, 림프절 전이는 11개월, 22개월이었으며, 골 전이는 6개월이었다(Table 3). 후기에 재발한 군에서 전이 부위에 따른 평균 생존 기간은 복막전이는 8.6개월, 폐 전이는 11개월, 간 전이는 5.5개월, 국소 재발 13.9개월, 골 전이 10개월 등이었다. 조기 재발 군과 후기 재발 군의 재발 후 생존기간 비교 시, 6개월 이내에 재발한 조기 재발 군에서 재발 후 생존기간이 더 짧은 것을 확인할 수 있었으나(Fig. 1), 재발 위치에 따른 생존기간의 차이는 없었다(Fig. 2).

고 찰

그 동안 위암의 근치적 수술 후에 발생하는 재발과 관련된 인자들에 대해 많은 연구들이 이루어져 왔다. Papachristou와 Fortner(5)는 재발의 위험도는 시간이 경과해도 변하지 않는다고 보고하였으나, 그 이후 대부분의 연구 결과에서는 수술 후 2년 이내에 재발이 일어나는 경우가 60~75%, 3년 이내에 재발되는 경우는 90%까지 보고되고 있으며, 5년이 지난 후 재발되는 경우는 드문 것으로(5~7%) 보고되고 있다.(4-10) 이 연구에서도 2년 이내에 재발한 경우가 72%로 이전 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 이런 사실에 근거하여, 이들 대부분 연구에서는 2년 혹은 3년을 기준으로 조기 재발 군과 후기 재발 군으로 분류하여, 재발이나

Table 2. Management after recurrence

Management	Early recurrence (<6 months) (n=18) (%)	Late recurrence (>2 yrs) (n=56) (%)	P-value
Conservative	16 (88.9)	43 (76.8)	0.746
Chemotherapy	2 (11.1)	13 (23.2)	

Table 3. Comparison of the site of recurrence between early and late recurrence

Case	Sex	Age	Recurrence (month)	Stage	Chemotherapy	Recurred site	Survival (month)	Management after recurrence
1	M	68	1	IIIB	Y	Liver	2	C*
2	M	52	2	IIIA	Y	Lung	12	C
3	M	62	2	IIIB	N	P [†]	2	C
4	M	68	2	II	N	Lung	5	C
5	M	65	3	IIIB	Y	P	4	C
6	M	71	4	IV	N	P	4	C
7	M	52	4	II	Y	LN [‡]	22	CH [§]
8	M	76	4	IIIA	N	Liver	16	C
9	F	73	4	IV	Y	Bone	6	C
10	F	66	4	IIIB	Y	LN	11	C
11	F	61	4	IIIA	Y	Liver	22	CH
12	M	60	5	IIIB	Y	P	6	C
13	M	70	6	IIIA	N	P	6	C
14	F	46	6	IIIB	Y	P	9	C
15	M	71	6	IIIA	N	Liver	10	C
16	M	74	6	IIIB	N	P	7	C
17	M	71	6	II	N	P	8	C
18	F	63	6	IIIB	Y	P	6	C

*C = conservative management; [†]P = peritoneum; [‡]LN = lymph node; [§]CH = chemotherapy.

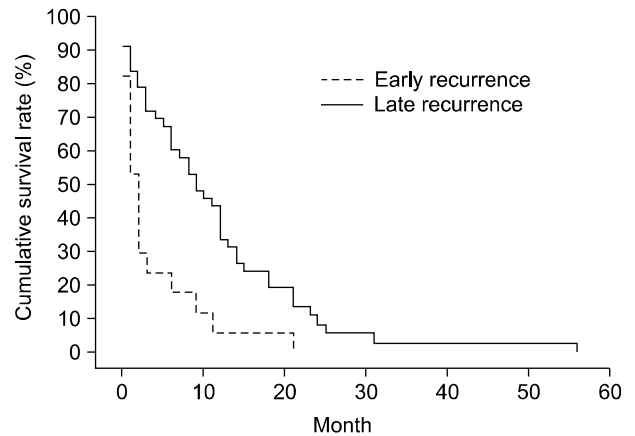
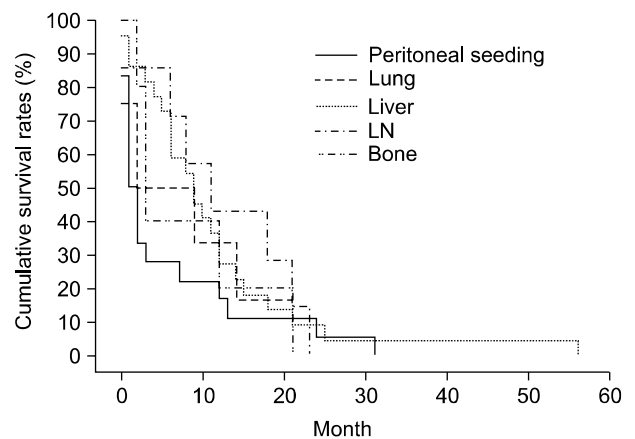
Table 4. Patients recurred within 6 months after gastrectomy

Site	Early recurrence (<6 months) (n=18) (%)	Late recurrence (>2 yrs) (n=56) (%)	P-value
Peritoneum	9 (50.0)	21 (37.5)	0.080
Liver	4 (22.2)	6 (10.7)	
Lymph node	2 (11.1)	7 (12.5)	
Lung	2 (11.1)	7 (12.5)	
Bone	1 (5.6)	3 (5.4)	
Remnant	—	12 (21.4)	

재발 후 생존기간과 관련된 위험인자들에 대한 분석이 많이 이루어졌다. 본 연구에서는 6개월과 2년을 기준으로 두 군으로 나누어 비교 분석 하였는데, 이는 수술 후 6개월 이내의 초기에 재발한 환자들의 경우, 상대적인 비율(9%)은 높지 않으나 치료 방법의 결정이나 예후를 예측하는데 있어 더 혼란을 겪을 수 있으며, 현재 본원에서 수술 후 6개월과 12개월에 하고 있는 복부 전산화 단층 촬영 및 위 내시경 검사의 시행 시기를 앞당기는 방법에 대한 평가 지표로 사용될 수 있을 것으로 판단하여 조기 재발 군으로 분류 하였으며, 일반적으로 재발 암이라고 하면 수술 후 2년 정도 경과한 후에 발견되는 것으로 알려져 있는 점을 감안하여, 2년 이후에 재발한 군을 후기 재발 군으로 나누어 분석해 보았다. 물론 수술 후 6개월 이내의 재발은 암의 재발 인지 혹은 수술 전 확인되지 않았던 잔류 암에 의한 것인지 명확히 확인할 수는 없지만, 수술 전 시행한 복부 및 흉부 전산화 단층 촬영 및 양전자 방출 단층 촬영에서 원격 전이가 확인되지 않았던 경우는 수술 후 재발로 간주하였다.

수술 후 추적 관찰 방법은 3개월 간격으로 일반혈액검사, 간기능 검사, 종양 표지자 등의 혈액검사, 6개월 간격으로 복부 전산화 단층 촬영, 12개월 간격으로 위내시경 검사를 하였고, 이 기간 동안 특별한 이상 징후가 발견 될 경우에는 복부 전산화 단층 촬영, 위내시경 검사를 바로 시행하였다. 재발의 확인은 복부 전산화 단층 촬영, 복수 천자를 통한 세포 검사, 내시경을 통한 조직 검사 등으로 확인하였다.

종양의 위벽 침윤 정도와 림프절 전이 정도는 위암의 예후를 예측하는데 있어 중요한 요소이며, (1-3) 림프절 전이 개수 혹은 림프절 전이 자체가 위암의 근치적 수술 후 재발 시기를 예측하는데 가장 중요한 요소라는 사실은 이전의 다른 연구들에서도 보고되었다.(11-14) 이 연구에서도, 후기 재발 군보다 조기 재발 군에서 림프절 전이 정도와 병기 두 가지가 연관성이 있는 것으로 확인되었다. Otsuji 등(15)

**Fig. 1.** Survival times after recurrence (Kaplan-Meier). There are significant differences in survival times after recurrence between patients with early and late recurrence group ($P=0.001$).**Fig. 2.** Recurrence sites and Survival curve (Kaplan-Meier). There was no statistical difference in survival times among recurrence sites ($P=0.502$).

은 위암 생존기간과 관련하여 종양의 위벽 침윤 정도가 유일한 독립적 예후인자라고 하였다. Adachi 등(12)은 종양의 위벽 침윤 정도가 재발을 예측하는데 중요한 요소이나 재발 후 생존기간과는 무관한 것으로 보고하였고, 이는 Shi-raishi 등(4)에 의해서도 확인되었다. 이 연구에서는 종양의 위벽 침윤 정도가 재발 시기와 관련하여 근소한 차이로 통계학적 유의성은 없는 것으로 확인되었지만($P=0.055$), 조기 재발 군은 94.4%, 후기 재발 군에서는 69.7%로 두 군 모두에서 대부분이 장막층 침범이나 주변 장기로의 전이를 보이고 있었던 점으로 보아 재발의 예측에 있어서는 중요한 요소로 생각 되어야 할 것으로 본다. 대부분의 연구에서 연령에 따른 재발시기의 차이는 없었으며, 이는 이 연구에서

도 확인할 수 있었다. 환자의 활동도(performance status)는 연령보다 더 의미 있게 사용될 수 있는 지표로 생각되며, 활동도가 낮은 경우 유의하게 생존기간이 짧은 것으로 보고 된 연구가 있으나,(11) 이 연구에서는 활동도를 조사하지 못해 차후 추가적인 분석이 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 종양의 분화도가 좋은 경우 더 나은 예후를 보이는 것으로 알려져 있으나,(16,17) 재발시기와 관련해서는 대부분의 연구에서 의미 있는 결과를 보이지 않았고,(4,11) 이 연구에서도 조기 재발 군과 후기 재발 군에서 조직학적 분화도는 차이를 보이지 않았다.

위암의 수술적 치료에 있어 광범위한 림프절 절제의 필요성에 대한 논란은 여전히 계속 되고 있으나, D2 절제술이 생존율에 유의한 영향을 미친다는 결과들이 많이 보고되고 있다.(12,18,19) Shiraishi 등(4)은 재발시기 및 생존기간 모두에서 림프절 절제 범위가 유의하게 영향을 미치는 인자라고 보고하였으나, 그 반대의 경우도 있었다.(11) 이 연구에서는 재발시기와 관련해 특별한 관련성을 확인할 수 없었고, 이는 모든 환자들에서 D2 림프절 절제술 이상의 광범위 림프절 절제술을 시행하였기 때문인 것으로 생각된다.

종양의 위치와 이에 따른 위 절제술의 차이가 예후에 영향을 미친다는 보고도 있으나,(20) 대부분의 다른 연구들과 마찬가지로, 이 연구에서도 종양의 위치와 이에 따른 위 절제술의 방법은 재발 시기와는 무관한 것으로 확인되었다. 종양의 크기와 재발 시기와의 관계는 여러 가지 상반된 결과들을 보고하고 있으나,(4,11) 본 연구에서는 종양의 크기와 조기 재발간의 유의한 관계를 확인할 수는 없었다.

본 연구에서는 수술 후 병기가 3기 이상이거나 2기 중에 림프절 전이가 있는 환자의 경우 항암화학요법(FP regimen) 시행하였는데, 수술 후 전신적 항암화학요법 시행 여부는 재발 시기 예측에 있어 특별한 의미를 보이지는 않았다. 하지만, 수술 후 항암화학요법이 진행성 위암 환자들의 치료에 있어 중요한 역할을 하고 있는 것은 분명하며,(21-23) 실제로 이 연구에서도 조기 재발한 환자 18명 중 전신 상태가 비교적 양호하여 재발 후에도 항암화학 치료를 시행했던 사람이 2명 있었고, 이 중 한 명은 완전 관해를 보였으며, 나머지 한 명은 재발 후에도 22개월의 높은 생존 기간을 보였다. 재발 후 항암화학 치료는 기본적으로 모든 환자를 대상으로 하였으나, 보존적 치료를 시행한 환자들의 경우 활동도(performance status)가 낮거나, 환자가 더 이상의 치료를 거부한 경우가 대부분이었다.

복막 파종은 위암의 재발에 있어 가장 흔한 형태로 알려

져 있으며,(6,9,24) 이 연구에서도 조기 재발 군 및 후기 재발 군 모두에서 복막파종이 가장 많은 부분을 차지했다. 또한, 이미 잘 알려진 바와 같이,(7,25) 혈행성 전이 장소로는 간, 폐, 골 전이가 순서대로 가장 흔한 장기였고, 간은 위의 혈액 흐름에 있어 간문맥을 통해 처음으로 도달하는 장기이며, 폐는 두 번째 관문 역할을 하는 것이 이와 관련되어 있을 것으로 생각된다.(9,26) Wu 등(6)이 보고한 것과 같이 이 연구에서도 조기 재발 군에서 간 전이가 더 빈번한 것으로 확인되었다. 재발 부위에 따른 생존기간의 차이는 보이지 않았으나(Fig. 2), 전체적인 재발 후 생존 기간을 비교하면 조기 재발 군은 재발 후 평균 8.8개월 정도 생존하여 후기 재발 군에 비해 유의하게($P=0.001$) 짧은 생존기간을 보였다(Fig. 1). 이는 조기 재발 군에서, 수술 후 항암화학 치료도 더 적게 시행하였으며(55.6% vs 76.8%), 재발 후 항암화학 치료도 단 두 명에서만 시행하였던 것이 중요한 원인으로 작용했을 수 있고, 선택 착오(selection bias)를 일으켰을 가능성을 완전히 배제할 수 없을 것으로 생각되어, 이에 대한 사후 및 종양 자체의 생물학적 성상에 대한 추가적인 연구도 필요할 것으로 생각된다.

결론

이 연구에서는 림프절 전이 정도와 위암 병기가 재발시기를 예측하는데 유의한 인자라는 것을 확인할 수 있었고, 근치적 수술 후 6개월 이내에 재발한 조기 재발 군의 경우, 2년 이후에 재발한 후기 재발 군보다 생존기간이 더 짧고, 간 전이가 많은 것을 알 수 있었다. 이렇게 밝혀진 여러 위험인자들을 통해 수술 전 재발의 위험도가 높은 환자들을 미리 파악하여, 수술 범위와 수술 후 항암화학치료 여부 등, 적절한 치료 계획을 수립하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되며, 재발 후에도 적극적인 치료를 시도할 경우 생존 기간을 연장시킬 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Bozzetti F, Bonfanti G, Morabito A, Bufalino R, Menotti V, Andreola S, et al. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection. Surg Gynecol Obstet 1986;162:229-34.
- 2) Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. Scand J Gastroenterol 1987;22(s133):63-8.

- 3) Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Dukes's classification: a valid prognostic indicator for gastric cancer. *Gut* 1994;35:1368-71.
- 4) Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer* 2000;89:255-61.
- 5) Papachristou DN, Fortner JG. Local recurrence of gastric adenocarcinomas after gastrectomy. *J Surg Oncol* 1981;18:47-53.
- 6) Wu CW, Lo SS, Shen KH, Hsieh MC, Chen JH, Chiang JH, et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 2003;27:153-8.
- 7) Koga S, Takebayashi M, Kaibara N, Nishidoi H, Kimura O, Kawasumi H, et al. Pathological characteristics of gastric cancer that develop hematogenous recurrence, with special reference to the site of recurrence. *J Surg Oncol* 1987;36:239-42.
- 8) Meyer HJ, Pichlmayr R. Patterns of recurrence in relation to therapeutic strategy in gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1987;22(s133):45-8.
- 9) Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-42.
- 10) Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, Okamoto K, Ochiai T, Hagiwara A, et al. Time to death and pattern of death in recurrence following curative resection of gastric carcinoma: analysis based on depth of invasion. *World J Surg* 2004;28:866-9.
- 11) Sakar B, Karagol H, Gumus M, Basaran M, Kaytan E, Argon A, et al. Timing of death from tumor recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27:205-9.
- 12) Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Prediction of early and late recurrence after curative resection for gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:2445-8.
- 13) Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, Takahashi I, Akazawa K, Sugimachi K. Time trends of surgical treatment and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 2000;83:986-91.
- 14) Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228:449-61.
- 15) Otsuji E, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Is timing of death from tumor recurrence predictable after curative resection for gastric cancer? *World J Surg* 2001;25:1373-6.
- 16) Davassar K, Pezzullo JC, Kessimian N, Hale JH, Jauregui HO. Gastric adenocarcinoma: prognostic significance of several pathologic parameters and histologic classifications. *Hum Pathol* 1990;21:325-32.
- 17) Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000;89:1418-24.
- 18) Roukos DH, Lorenz M, Encke A. Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in western patients with gastric cancer based on a new concept: a prospective long-term follow-up study. *Surgery* 1998;123:573-8.
- 19) Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Hagiwara A, Taniguchi H, Takahashi T. Recent advances in surgical treatment have improved the survival of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1998;82:1233-7.
- 20) Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989;209:162-6.
- 21) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
- 22) Sawai K, Takahashi T, Suzuki H. New trends in surgery for gastric cancer in Japan. *J Surg Oncol* 1994;56:221-6.
- 23) Cavanna L, Artioli F, Codignola C, Lazzaro A, Rizzi A, Gamboni A, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with metastatic gastric cancer (MGC). *Am J Clin Oncol* 2006;29:371-5.
- 24) Wisbeck WM, Becher EM, Russell AH. Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol* 1986;7:13-8.
- 25) Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K, Nose Y. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol* 1992;1:341-6.
- 26) Noguchi Y. Blood vessel invasion in gastric carcinoma. *Surgery* 1990;107:140-8.