

REVIEW ARTICLE

근거 기반 위암 진료 권고안

이준행, 김재규¹, 정혜경², 김정훈³, 정우경⁴, 전태주⁵, 김준미⁶, 김용일⁷, 류근원⁸, 공성호⁹, 김형일¹⁰, 정훈용¹¹, 김용식¹², 장대영¹³, 조재용¹⁴, 박준오¹⁵, 임도훈¹⁶, 정은선¹⁷, 안형식¹⁸, 김현정¹⁸

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과, 중앙대학교 의과대학 내과학교실¹, 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실², 서울대학교 의과대학 영상의학과³, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 영상의학과⁴, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 핵의학과⁵, 인하대학교 의과대학 병리학교실⁶, 이화여자대학교 의학전문대학원 외과⁷, 국립암센터 위암센터⁸, 서울대학교병원 외과⁹, 연세대학교 의과대학 외과¹⁰, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과¹¹, 고려대학교 의과대학 내과¹², 한림대학교 의과대학 혈액종양내과¹³, 연세대학교 의과대학 중앙내과¹⁴, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 혈액종양내과¹⁵, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학과¹⁶, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 병리과¹⁷, 고려대학교 의과대학 예방의학교실¹⁸

Synopsis on Clinical Practice Guideline of Gastric Cancer in Korea: An Evidence-Based Approach

Jun Haeng Lee, Jae G. Kim¹, Hye-Kyung Jung², Jung Hoon Kim³, Woo Kyoung Jeong⁴, Tae Joo Jeon⁵, Joon Mee Kim⁶, Young Il Kim⁷, Keun Won Ryu⁸, Seong-Ho Kong⁹, Hyoung Il Kim¹⁰, Hwoon-Yong Jung¹¹, Yong Sik Kim¹², Dae Young Zang¹³, Jae Yong Cho¹⁴, Joon Oh Park¹⁵, Do Hoon Lim¹⁶, Eun Sun Jung¹⁷, Hyeong Sik Ahn¹⁸ and Hyun Jung Kim¹⁸

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Department of Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul¹, Department of Internal Medicine, Ewha Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul², Department of Radiology and Institute of Radiation Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul³, Department of Radiology and Center for Imaging Science, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul⁴, Department of Nuclear Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul⁵, Department of Pathology, Inha University School of Medicine, Incheon⁶, Department of Surgery, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul⁷, Center for Gastric Cancer, National Cancer Center, Goyang⁸, Department of Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul⁹, Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul¹⁰, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine, Seoul¹¹, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul¹², Department of Internal Medicine, Hallym University Medical Center, Hallym University College of Medicine, Anyang¹³, Department of Medical Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul¹⁴, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul¹⁵, Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul¹⁶, Department of Pathology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul¹⁷, Department of Preventive Medicine, Korea University Medical College, Seoul¹⁸, Korea

Although, gastric cancer is quite common in Korea, the treatment outcome is relatively favorable compared to that of Western countries. However, there is no Korean multidisciplinary guideline for gastric cancer and thus, a guideline adequate for domestic circumstances is required. Experts from related societies developed 22 recommendation statements for the diagnosis (n=9) and treatment (n=13) based on relevant key questions. Evidence levels based on systematic review of literatures were classified as five levels from A to E, and recommendation grades were classified as either strong or weak. The topics of this guideline cover diagnostic modalities (endoscopy, endoscopic ultrasound, radiologic diagnosis), treatment modalities (surgery, therapeutic endoscopy, chemotherapy, radiotherapy) and pathologic evaluation. External review of the guideline was conducted at the finalization phase. (*Korean J Gastroenterol* 2014;63:66-81)

Key Words: Stomach neoplasms; Guidelines

© 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: 김재규, 156-861, 서울시 동작구 흑석로 84, 중앙대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Jae G. Kim, Department of Gastroenterology, Chung-Ang University College of Medicine, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-861, Korea. Tel: +82-2-6299-3147, Fax: +82-2-825-7571, E-mail: jgkimd@cau.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

1. 서론(Introduction)

1-1. 위암진료권고안 개발의 필요성, 목적 및 범위

최근 국내 암발생률이 계속 높아지고 있다. 보건복지부 국가암정보센터 자료에 의하면 연도별 암발생률이 1999년부터 2008년까지 연간 3.3%씩 유의하게 증가하였다.^{1,2} 2008년 통계청 자료에 의하면 남자는 평균 수명 77세까지 생존할 경우 37.2%, 여자는 83세까지 생존할 경우 30.5%에서 암발생확률이 있어, 국민 3명 중 한 명은 암에 걸릴 수 있다. 적극적인 치료로 인하여 위암의 생존율이 향상되고 있으나, 2004-2008년 동안 발생한 위암의 5년 생존율은 63.1% 수준으로 아직 예후가 나쁜 암종이다.¹ 통계청 사망원인 통계에 따르면 2009년 총사망자 246,942명 중 28.6%가 악성 신생물로 인한 사망이었고, 이 중 위암으로 인한 사망이 가장 많았다.² 국내에서 위암으로 인한 경제적 손실 규모는 매우 크다. 2007년도 건강보험심사청구원 자료에 따르면 소화기질환으로 인한 총의료비용(건강보험요양급여에 소요되는 총비용 중 식대, 선택진료비, 약제비용을 제외한 비용)은 약 3조 6천 5백억 원이었다. 이 중 소화기 악성질환으로 인한 비용이 전체의 36.6%였고, 단일 질환으로는 위암이 차지하는 비율이 가장 높아 3천 9백억 원으로 전체 소화기질환의 10.9%를 차지했다(미발표 자료).

본 지침은 국내외의 근거를 기반으로 우리나라 의료실정에 적합하고 임상적으로 널리 사용되도록 개발하였다. 1차, 2차 및 3차 의료기관에 종사하는 모든 의료진에게 도움이 되는 권고안을 제시하고자 하였다. 또한 환자 및 일반인에게는 최선의 의학정보를 제공하여 최적의 치료를 받을 수 있도록 하였다. 나아가 본 지침의 활용 및 보급으로 국내 위암 치료 수준을 향상시키고, 이를 통하여 환자의 삶의 질을 개선하며 국민보건향상에 이바지하고자 하였다.

본 진료권고안의 대상 인구는 성인 남녀 위암 환자이다. 대상 사용자는 1차, 2차 및 3차 의료기관에서 위암 환자의 진료에 임하는 의료진(내과의, 외과의, 영상의학과와 및 병리과의, 가정의학과, 일반의 등) 및 기관의 지도자 및 관리자이다. 또한 전공의 및 병원근무 인력에 대해서도 진료원칙의 길잡이 역할을 하고자 한다. 아울러 환자 및 일반인에 대해서도 실제적이고 표준적인 의학정보를 제공하고자 하였다.

본 진료권고안은 위암의 진단과 치료에 대한 구체적이고 포괄적인 표준권고안이다. 위암의 선별검사에 대한 부분과 소아의 위암은 제외하였다. 교과서적 기술보다 분야별 핵심질문을 통한 근거중심의 표준권고안으로 작성하였다. 비교 연구가 부족하거나 논란이 큰 분야에 대한 부분은 제외하였다. 다만, 임상적 의의가 크고 전문가들의 의견이 일치되는 일부 분야는 문헌근거가 다소 부족하더라도 명목집단법으로 합의하여 권고안을 작성하였다. 관련 전문분야의 완전한 합의가 이루어지지 못한 내용은 제외하였다.

1-2. 진료권고안 개발그룹 구성과 진행

본 진료권고안은 보건복지부 암정복사업 지정연구과제(과제번호 1020440)로 실행되었다. 대한의학회, 대한내과학회, 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한상부위장관·헬리코박터학회, 대한소화기내시경학회, 대한소화기학회, 대한암학회, 대한영상의학학회, 대한위암학회, 대한핵의학회의 다학제적 접근을 통해 통합적이고 포괄적으로 개발하였고 지침개발 방법론 전문가가 포함되었다. 진료권고안 개발을 위하여 소화기암진료권고안 조직위원회, 위암표준진료권고안 개발위원회 및 위암표준진료권고안 검토위원회를 구성하였고 위원은 각 학회의 추천을 받았다. 각 위원회의 구체적 구성과 역할은 임상진료지침정보센터(<http://www.guideline.or.kr>)에 탑재되어 있다.

1-3. 문헌검색, 평가 및 권고안 작성

위암의 진단 및 치료에 관한 기본적인 중요한 사항을 patient, intervention, comparator, outcome (PICO) 형식에 따라 핵심질문으로 선정하였다. 각 핵심질문에 해당하는 검색어를 미국 국립의학도서관에서 정한 Medical Subject Headings (MeSH) 용어를 이용하여 선정하였다. 각 핵심질문에 대해 선택 및 제외 기준을 설정하고 검색어를 적절히 조합하여 문헌검색을 실시하였다. 국외 문헌 검색의 데이터베이스는 MEDLINE과 Cochrane Library를 이용하였고, 국내 문헌 검색의 데이터베이스는 KoreaMed를 이용하였다. 1980년부터 2011년까지 발표된 영문 혹은 우리말 문헌을 대상으로 하였다.

근거에 사용될 자료로 선택된 문헌에 대한 타당성 평가를 위하여 체계적이고 일관된 평가 방법을 적용하였다. 연구설계 방법에 따라 문헌을 분류하여 각각의 평가 방법을 달리 적용하였다.³ 무작위비교연구의 평가는 코크란의 risk of bias (ROB)법을 이용하였다.⁴ RevMan 5 프로그램(The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2012)과 GRADEpro 프로그램(Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann, 2008)을 이용하여 근거를 정리하고 근거표를 요약하였다.⁵ 비무작위연구의 평가는 Newcastle-Ottawa assessment scale (NOS)을 이용하였다. 진단 연구의 평가를 위하여 QUADAS 도구를 이용하였다.⁶ QUADAS 도구의 14개 평가항목 중 실제적으로 평가할 수 있는 11개 항목에 대하여 각각 '예', '아니오', '불확실'로 평가하였다.

근거 요약에 위해서는 GRADE 방법을 이용하였다.^{7,8} 문헌의 연구 유형에 따라, 무작위임상시험은 높은(high) 근거수준에서, 관찰연구는 낮은(low) 근거수준에서 시작한 후 연구의 질에 영향을 주는 요소를 고려하여 해당 연구의 질적 수준을 올리거나 내리는 방법을 이용하였다. 근거의 질 수준은 높음(high quality, A), 중등도(moderate quality, B), 낮음(low

Table 1. Level of Evidence and Grade of Recommendation

Level of evidence
A. High quality evidence
B. Moderate quality evidence
C. Low quality evidence
D. Very low quality evidence
E. No evidence or difficult to analysis
Grade of recommendation
1. Strong recommendation
2. Weak recommendation

quality, C), 매우 낮음(very low quality, D)으로 구분하였고, 근거가 없거나 분석하기 어려운 경우(no evidence or difficult to analysis, E)를 추가하여 사용하였다(Table 1).

권고의 등급은 GRADE 방법론에 따라 (1) 바람직한 효과와 바람직하지 못한 효과의 균형, (2) 근거의 질, (3) 가치와 선호 등의 측면을 고려하였다. 권고의 판단이 어려운 부분은 본 진료권고안에서 언급하지 않았고, 진료권고안의 개정단계에서 검토하기로 하였다. 권고의 등급은 (1) 강한 권고(strong recommendation)와 (2) 약한 권고(weak recommendation)로 구분하였다(Table 1). 강한 권고란 특정 중재에 대해 권고를 따를 경우 바람직한 효과가 바람직하지 않은 효과보다 더 크고, 근거의 질이 높으며, 다른 중재와 비교하여 가치와 선호도가 우수하기 때문에 대부분의 환자(most patients)에서 시행할 것을 권하는 등급이다. 약한 권고란 그 근거가 다소 약하지만 바람직한 효과가 있어 다수의 환자(many patients)에서 시행되는 것이 좋을 것으로 판단되는 등급이다. 약한 권고 등급에서는 일부 환자나 의료진의 가치나 선호도에 따라 다른 중재를 선택할 수 있다.

1-4. 내외부 검토 및 승인과정

위암표준진료권고안 개발위원회에서 개발하고 위암표준진료권고안 검토위원회에서 검토한 위암표준진료권고안을 바탕으로 관련 전문가, 환자 및 일반인이 참가하는 공청회를 실시하였다(2011년 10월 29일). 공청회에서 제시된 의견에 따른 수정보완을 하였다. 본 진료권고안은 대한내과학회, 대한암학회, 대한병리학회, 대한상부위장관·헬리코박터학회, 대한소화기학회, 대한소화기내시경학회, 대한영상의학회, 대한외과학회, 대한위암학회, 대한방사선종양학회, 대한핵의학회의 인준을 받았다.

1-5. 진료권고안의 갱신 절차 및 향후 모니터링 제도

개발된 위암표준진료권고안은 대한의학회(<http://www.kams.or.kr/>), 대한내과학회(<http://www.kaim.or.kr/>), 대한방사선종양학회(<http://www.kosro.or.kr/>), 대한병리학회(<http://www.pathology.or.kr/>), 대한상부위장관·헬리코박터학회(<http://www.helicobacter.or.kr/>), 대한소화기내시경학회(<http://www.gie.or.kr/>), 대한소화기학회(<http://www.gastrokorea.org/>), 대한암학회(<http://www.cancer.or.kr/>), 대한영상의학회(<http://www.radiology.or.kr/>), 대한위암학회(<http://www.kgca-i.or.kr/>), 대한핵의학회(<http://www.ksnm.or.kr/>)의 홈페이지, 페이스북(Facebook), 트위터(Twitter) 등을 이용하여 무료로 제공하고, 진료권고안에 대한 모니터링 및 의견을 받을 예정이다. 임상적 근거가 축적되면 3-5년 후 갱신할 예정이다.

1-6. 개발구성원의 이해상충

위암표준진료권고안은 보건복지부 암정복사업 지정연구과제(과제번호: 1020440)인 ‘소화기암진료권고안 개발 방법 및 위암/대장암진료권고안의 개발’의 연구로 진행되었으며 연구과제의 연구책임자 안형식(고려대학교 의과대학 예방의학교실), 위암표준진료권고안 세부연구책임자 김재규(중앙대학교 의과대학 내과학교실), 그리고 대장암진료권고안 세부연구책임자 엄준원(고려대학교 의과대학 외과학교실)으로 구성되었다. 재정후원단체의 의견이 진료권고안의 내용에 어떠한 영향도 주지 않았다. 진료권고안 개발과정에 참여한 모든 구성원은 이해상충 여부에 대해 서명이 포함된 확인서를 제출하였고, 참여자 전원이 이해상충의 문제가 없었다.

1-6. 개발구성원의 이해상충

1-7. 위암표준진료권고안의 한계

본 표준진료권고안의 가장 중요한 한계점은 국내의 근거가 충분하지 않다는 점이다. 국내의 근거가 부족한 영역에 대해서는 국외의 자료를 이용할 수 밖에 없었는데, 국외의 자료는 우리나라와 역학적 특성, 임상 양상 등이 다르다는 문제가 있다. 위암은 치료 역사가 깊기 때문에 치료 효과가 명확하여 윤리적 문제로 인하여 무작위연구를 시행하기 어려운 분야가 있음을 확인하였다.

2. 내시경검사(endoscopic diagnosis)

2-1. 광학 내시경검사(conventional endoscopy)

1) 상부위장관 내시경과 조직검사(upper gastrointestinal endoscopy and biopsy)

상부위장관 내시경검사는 위암의 가장 기본적인 검사 도구이다. 적절한 공기주입과 점액제거 후 위를 전체적으로 관찰할 수 있으며 위암이 의심되는 소화성궤양 등의 병소가 발견되면 근접하여 상세한 검사가 가능하다. 특히 의심되는 부위로부터 즉시 조직검사를 할 수 있다는 장점이 있다. 최근 확대 내시경을 통하여 점막표면 변화를 자세히 관찰함으로써 내시경 육안진단에 도움을 받기도 한다. 위암의 진단을 위해서는 충분히 교육을 받은 내시경의사가 적절한 장비로 검사를 시행해야 한다. 내시경 육안관찰을 통한 위암 진단의 민감도와 특

이도에 한계가 있으므로 조직검사가 필수적이다.⁹ 통상적인 경우 조직검사의 진단 정확도를 높이기 위하여 4개 이상의 조직을 얻도록 권유하고 있다. 그러나 작은 조기 위암 의심병소의 내시경 치료를 고려하는 상황에서는 이보다 적은 수의 조직을 얻기도 한다. 보만 4형 진행성 위암의 내시경 조직검사 민감도는 낮다. 수술로 절제할 범위 결정을 위하여 수술 전에 내시경검사를 다시 시행하여 클립을 장착하거나¹⁰ 색소를 이용할 수 있다. 위암 병소의 범위판단이 어려운 경우에는 드물게 수술장 내 내시경검사(intraoperative endoscopy)를 시행하여 도움을 받기도 한다.¹¹

권고: 상부위장관 내시경검사는 위암의 진단을 위한 기본적 검사다. (권고등급 1, 근거수준 E)

권고: 상부위장관 내시경에서 위암이 의심되거나 암을 완전히 배제하기 어려운 병변에서 조직검사를 실시한다. (권고등급 1, 근거수준 E)

2) 색소 내시경

색소 내시경은 요철 변화가 미세하고 색조 변화가 명확하지 않은 병변을 쉽고 간단하게 관찰할 수 있는 방법이다. 내시경 점막하 박리 절제술을 시행하는 경우 병소의 경계를 명확히 파악하는 데 도움이 된다. 위 병변의 관찰에 유용한 색소는 methylene blue, indigo carmine, acetic acid, crystal violet 등이며 이 중 indigo carmine이 흔히 사용된다.¹² Indigo carmine을 분무하면 점막의 함몰 부위에 색소가 고여 표면의 융기와 함몰이 강조된다. 이러한 특징을 이용하여 조기 위암의 침윤범위, 심달도를 추정하고 내시경 치료의 절제 범위를 판단하는 데 응용할 수 있다.

권고: 내시경 치료의 적응증에 해당하는 조기 위암에서 색소 내시경은 치료 범위 결정에 도움이 된다. (권고등급 2, 근거수준 E)

2-2. 내시경 초음파(EUS)

내시경 초음파는 위암의 심달도와 국소 림프절 전이 여부 평가를 위해 사용될 수 있다. 최근에는 위암에서 복강경 수술과 조기 위암에 대한 내시경적 절제술이 광범위하게 시행되고 있으므로 개복하 위절제술만 시행되던 시절보다 치료 전 위암의 병기 평가가 중요해졌다. 위암 환자 5,601명을 포함한 54개의 연구에 대한 최근의 메타분석¹³에서 내시경 초음파가 T1-2 병변을 T3-4 병변과 구분하는 민감도와 특이도는 각각 0.86과 0.91로 비교적 우수하였다. 그러나 림프절 전이여부에 대한 민감도와 특이도는 이보다 낮았다(0.69 및 0.84).¹³ 일반

내시경과 내시경 초음파의 정확도를 비교한 최근의 국내 연구¹⁴에서 조기 위암의 침윤 정도를 예측하는 데 있어서 일반 내시경의 정확도가 73.7%, 내시경 초음파의 정확도가 67.4%에 불과하였다. 따라서 위암 내시경 치료 전 내시경 초음파의 유용성은 아직 논란이 있다.

권고: 위암의 내시경 또는 수술적 절제 전 일반 내시경 검사나 복부전산화단층촬영에 추가하여 내시경 초음파검사를 시행하는 것은 일부 환자에서 유용하다. (권고등급 2, 근거수준 D)

3. 영상의학검사(radiologic diagnosis)

3-1. 상부위장관 조영술(upper gastrointestinal series)

상부위장관 조영술은 안전하고 비침습적이며 진정(sedation) 등 전처치가 필요없어 위암의 진단에 널리 이용되고 있는 검사 방법이다. 위암에 대한 검사의 민감도가 높고 병변의 위치를 객관적으로 정확히 알 수 있어 수술 전 검사로 도움을 준다.^{15,16} 상부위장관 조영술의 진단적 정보를 충분히 얻기 위해서는 적절한 점막도포(mucosal coating)와 장관 팽창(distention)이 중요하다. 이를 위하여 일반적으로 위장관 조영술에는 240% w/v의 고밀도 바륨을 이용한다. 압박 검사(compression study)와 점막이완 검사(mucosal relief study)를 포함한 단일 조영검사(single contrast study)와 고농도의 바륨을 점막에 도포한 후 공기로 팽창시켜 시행하는 이중 조영검사(double contrast study)를 모두 병행 시행하여야 정확한 상부위장관 조영검사가 가능하다.¹⁷

권고: 위암의 진단을 위해 상부위장관 촬영술(upper gastrointestinal series)은 유용하다. (권고등급 1, 근거수준 C)

3-2. 컴퓨터 단층 촬영술(CT)

컴퓨터 단층 촬영술은 1970년대 후반부터 위암을 비롯한 장관계 종양의 진단과 수술 전 검사로 이용되기 시작하였고, 위를 검사하기 위한 특수기법이 개발된 이후 최근까지 위암의 발견, 진단, 정확한 병기 결정을 통한 치료방법의 결정, 수술 후 또는 항암치료 후 치료효과 판정 등에 널리 이용되고 있다. 다중채널 CT 촬영기(multidetector CT)의 도입으로 진단의 정확성이 높아지고 조기 위암을 비롯한 작은 병변의 발견이 개선되었다.

1) 다중채널 CT 촬영기를 이용한 컴퓨터 단층촬영술

다중채널 CT 촬영기의 도입으로 z-축 영상의 해상도가 개선되었고 이에 따른 기존 단일채널 나선형 CT의 단점인 부분체적 평균(partial volume averaging)에 의한 병변의 불명확성도 해소되었다.

기존 문헌에서 나타난 위암 진단을 위한 다중채널 CT 검사 방법을 살펴보면, 적어도 4채널 이상의 다중채널 CT 촬영기를 사용하여 2.5 mm 이하의 검출기 두께(detector collimation), 5 mm 이하의 재구성 영상의 절편 두께(section thickness), 그리고 500 mL 가량의 물이나 상부위장관 조영술에 사용하는 발포제(effervescent agent)를 투입한 후 검사부위가 적절히 팽창되도록 환자의 체위를 바꾸어 검사해야 한다.¹⁸⁻²⁰ 또한, 조영 증강 후 역동적 CT 검사를 하는 것이 좋은데, 그 이유는 동맥기 영상을 통해 조영 증강되는 위 점막 병변을 발견하기가 용이하고, 문맥기 영상을 통해 위벽과 주변 장기간의 구분이 뚜렷해지면서 위암의 침윤 깊이를 보다 정확히 알 수 있고 림프절 전이에 대한 평가가 용이하기 때문이다. 또한 지연기 영상이 도움이 될 수 있는데 이는 위암 주변의 섬유화에 조영 증강되면서 위벽 침윤을 보다 정확히 평가할 수 있는 경우가 있기 때문이다. 동맥기와 문맥기 영상의 재구성을 통해 CT 혈관 촬영술을 수행할 수 있으며 위 주위의 혈관구조에 대한 수술 전 평가가 가능하다.

다중채널 CT 촬영기를 이용하여 수술 전 병기결정(TNM staging)을 하였던 논문을 고찰해 본 결과, T 병기의 경우 67.9-90.9% (중앙값, 82.1%)의 정확도를 보였고, N 병기의 경우 56.9-86% (중앙값, 69.5%)의 정확도를 보였다. 특히, 수술 가능 여부를 결정하는 T4 병변에 대한 특이도는 81.8-99.4% (중앙값, 96.5%)로 대체로 높았다.^{18,20-24} 또한 수술 전 CT를 통해 위암의 복막파급이나 원격전이를 진단함으로써 불필요한 수술을 막을 수 있기 때문에 수술 전 검사로서의 CT 검사는 반드시 필요하다.

항암요법 시행 후 치료효과를 평가하는 데에도 역시 CT 검사가 유용한데, 고형암의 치료반응 평가를 위한 기준인 RECIST criteria에서는 CT가 MR과 함께 고형암의 크기를 평가하는 데 가장 유용하고 재현 가능하다고 언급하고 있다.²⁵

권고: 수술 전 위암 병기의 예측을 위한 CT 검사를 시행한다. (권고등급 1, 근거수준 D)

2) 삼차원 CT 위장촬영술(3-dimensional CT gastrography; virtual gastroscopy)

이 기법은 CT 영상의 삼차원 재구성기법을 이용하여 상부 위장관 조영술이나 내시경과 유사한 영상을 제공한다. 장점으로는 위암의 해부학적 위치에 대해 보다 직관적으로 이해할 수 있어 수술 계획을 세우는 데 도움을 줄 수 있고, 단면 CT 영상에서 파악하기 힘든 함몰부나 위 점막주름 변화의 발견 등을 통해 조기 위암과 같은 작은 위점막 표면의 병변을 찾는 데 도움을 줄 수 있다.¹⁹

3-3. 자기공명영상(MRI)

자기공명영상은 장막 외 침윤이나 인접한 장기로의 침윤을 진단하는 데 도움을 줄 수 있고 원위부 전이 유무를 알아내어 위암 환자의 수술 전 병기결정에 유효하다. 특히 간전이를 보는 데 널리 이용되고 있다. 최근에는 간세포에만 섭취되는 간 특이성 MR 조영제의 개발로 이전보다 높은 정확도의 진단을 기대할 수 있게 되었다.²⁶

권고: 조영제를 사용한 간 MR 검사는 위암의 간전이를 진단하는 데 일부 환자에서 도움이 된다. (권고등급 2, 근거수준 E)

4. 핵의학검사(nuclear imaging)

4-1. 위암진단에서 fludeoxyglucose (FDG) PET/CT의 역할

FDG PET/CT가 다양한 암의 진단, 병기결정 및 치료효과 판정에 그 사용빈도가 급속히 늘고 있지만 위암에서의 역할은 아직 제한적이다. 지금까지 발표된 바에 의하면 PET에 의한 조기 위암 발견율은 50% 미만이며 무증상 환자에서 위암만을 스크리닝(screening)하기 위해서는 추천되지 않는다.²⁷ 진행성 위암의 진단에 대한 연구에 있어서 PET의 진단능력은 62-98%의 다양한 결과를 보이는데 이는 위암의 조직학적 특성에 따라서 FDG의 섭취가 큰 차이를 보이기 때문이다.²⁸⁻³¹ 즉, 종양의 현미경적 성장패턴 중 intestinal growth type에서는 FDG 섭취가 증가하므로 높은 민감도를 보이는 반면 diffuse growth type에서는 상대적으로 낮은 민감도를 보인다.³² 이상을 종합하여 볼 때, 조기 위암의 진단을 위해서는 내시경이나 바륨 상부위장관 조영술 등이 보다 효과적인 것으로 생각된다.

4-2. 병기 결정 및 예후 예측

FDG PET/CT의 경우, 위암의 원발 종양을 평가하기에는 한계가 있으며 조영증강 CT 역시 위장의 특성상 원발성 위종양의 정확한 평가가 어려운 경우도 많다. 또한 병리 조직검사에 의하면 위암 종괴의 세포밀도나 악성도는 균일하지 않은 경우가 많기 때문에^{32,33} PET/CT가 비록 위벽 침윤 정도(depth of invasion)를 정확히 파악하는 데 한계가 있을 수 있지만, 대사활성도를 평가할 수 있을 뿐만 아니라 조직검사 시에 악성도가 높은 부분을 표적화(targeting)할 수 있게 한다.

다음으로 주변 림프절의 침범을 평가하는 데 있어서 PET로 림프절의 당 대사를 평가하는 것은 국소 림프절로의 전이의 보다 정확한 판단을 가능하게 할 것으로 기대한 바 있다. Mochiki 등³¹의 연구에 의하면 PET를 이용한 N1 림프절의 진단성능은 만족스럽지 않지만 위암 수술 시에 이들 림프절들은 기본적으로 제거되므로 임상에서는 큰 영향을 미치지 않을

수도 있다. 반면에 15번 이상의 N3 group 림프절의 침범은 원격전이로 분류되므로 이에 대한 정확한 판정은 매우 중요하다. Yun 등³⁴은 이 부분에 있어서 PET가 유용한 정보를 줄 수 있다고 보고하였다.

다른 장기로의 원격전이를 평가하는 데 3,025건의 위암 환자를 대상으로 한 Hillner 등³⁵의 연구에 의하면 PET 결과에 의하여 37%에서 환자의 처치(management)가 바뀌었다고 보고된 바 있으며 간 전이의 진단에 있어서 PET는 기존의 검사에 비하여 우월한 결과를 보였다.³⁶ 골 전이의 진단에 있어서는 전신 골 스캔의 역할이 여전히 중요하며 PET와는 상호 보완적이다.²⁹

PET 스캔에서 원발성 위암의 FDG 섭취 정도는 해부학적 영상을 이용한 기존의 TNM 병기결정에 더하여 추가적인 예후인자가 될 수 있을 것으로 기대된다.^{32,33} 이 밖에, 복막전이도 예후에 많은 영향을 미치는데 PET의 경우 CT에 비해 특이도는 높은(99%) 반면 민감도는 낮으며(35%) 정확도는 대등하다.³⁷

권고: 위암의 병기 결정에 있어서 FDG PET/CT는 일부 환자에게 도움이 된다. (권고등급 2, 근거수준 D)

4-3. 재발 평가

수술 후 재발 평가는 위암치료에 있어서 매우 중요한 부분이다. 재발 경로는 인접 부위, 림프계, 혈행성, 그리고 복막 등이 있으며 결과적으로 재발 부위는 국소 부위, 간, 폐, 골격계, 복막 및 기타 여러 곳이다. 특히 국소 부위 재발의 경우, 수술로 인하여 변화된 해부학적 구조는 많은 경우에서 정확한 재발의 진단을 어렵게 한다. 일부 연구에서 PET가 기존의 CT보다 우수한 것으로 보고하고 있으며 특히 높은 특이도와 양성예측도를 보이는 것으로 알려졌다.^{33,38} 물을 이용하여 위장을 팽창시킨 후 시행한 PET 검사가 수술 후 재발 판정에 도움이 된다는 보고도 있다.³⁹ 최근의 PET/CT를 이용한 연구 결과들을 종합하면 전반적으로 조영 증강 CT에 비하여 우수한 결과를 보이고 있으며⁴⁰ 이는 해부학적인 영상과 기능적 영상 정보를 함께 비교함으로써 보다 정확한 결과를 얻을 수 있기 때문이다.

권고: 위암 수술 환자의 재발 평가에서 FDG PET/CT는 일부 환자에게 도움이 된다. (권고등급 2, 근거수준 D)

4-4. 치료효과 판정

위암의 치료 시 환자 개인마다 위암의 세포형, 분화도, 악성도, 침윤 정도에 차이가 있으므로 어떠한 항암제를 치료에

사용할지를 결정하는 데 있어서 보다 세심한 선택이 필요하다. Ott 등³⁹은 기저 PET 스캔을 시행하고 2-3 사이클의 항암제 투여 후 추적 PET를 시행하여 항암제 치료효과를 판정할 수 있음을 제시하였다. 이와 같이 단순히 크기 변화 뿐만 아니라 위암 병변 대사의 증감을 평가함으로써 보다 효과적인 치료 방침을 정할 수 있음을 시사하는 보고는 계속되고 있으므로 앞으로 이 분야에서 PET의 역할도 증가할 것이다.

5. 수술(surgery)

5-1. 위암 수술의 원칙(principle of gastric cancer surgery)

1) 위절제(gastric resection)

위암의 표준수술은 중하부 위암인 경우 위아전절제술(distal subtotal gastrectomy, 2/3 절제), 중상부 위암의 경우 위전절제술(total gastrectomy)이며, 위 주위의 광범위한 림프절 절제술을 함께 시행하는 것이다. 축소수술 또는 기능보존 수술에는 유문보존 위절제술(pylorus-preserving gastrectomy), 국소절제술(local resection), 구역절제술(segmental resection), 근위부 위절제술(proximal gastrectomy) 등이 있으며 병소의 위치, 림프절 절제의 범위와 충분한 절제연의 확보를 고려하여 시행한다. 근위부 위절제술은 상부에 위치하는 조기 위암에서 주로 시행되며, 역류성 식도염이 발생할 위험성이 있어 주의가 필요하다.⁴¹⁻⁴⁴

권고: 근치적 절제가 가능한 위암의 표준 치료는 수술이다. 근치적 수술이란 원발 병소의 완전 절제와 위 주위의 광범위한 림프절 절제술을 시행한 후 위장관 재건을 시행하는 것이다. (권고등급 1, 근거수준 E)

권고: 근위부 위절제술은 제한된 적응증에서 위전절제술을 대체할 수 있다. (권고등급 2, 근거수준 D)

2) 림프절 절제(lymphadenectomy)

위 주위 림프절 절제: 점막 및 점막하층에 국한된 조기 위암에서 시행한다. 위 주변 림프절(1군 림프절+LN7, 8, 9, [+11p])만을 절제한다.^{45,46}

광범위 림프절 절제: 근육층 이상을 침범하였거나 조기 위암(점막, 점막하층)이더라도 림프절 전이가 의심되는 경우 시행한다.

광범위 림프절 절제술 이상: 확대 수술이며 아직 표준 치료법이 아니다. 대동맥 주변의 림프절 절제술의 치료적 효과는 없는 것으로 보고되었다.⁴⁷

권고: 조기 위암에서 광범위 림프절 절제 대신 위 주위 림프절 절제가 시행될 수 있고 환자의 상태와 수술 시 육안 소견에 따라 달라질 수 있다. (권고등급 2, 근거수준 D)

3) 합병절제

원발병소가 인접장기로 직접 침윤하였거나,⁴⁸⁻⁵⁸ 상부 위 대만측에 위치한 위암이 고유근층 이상을 침윤한 경우나 비장문 부근의 림프절 전이가 의심될 경우,⁵⁹⁻⁶² 원격 전이 병변이 있는 경우,⁶³⁻⁶⁶ 완전 절제 또는 증상 완화를 위해 침범된 장기의 합병 절제를 시행할 수 있다.

4) 재건술

위암 수술 후 재건 방법의 차이를 비교한 연구는 많지 않다. Billroth-I과 Billroth-II를 비교한 소수의 연구에서 두 문합법 간에 식사 불편감이나 치료성적의 유의한 차이가 없다고 보고되었으며,^{67,68} 루와이 위-소장문합은 Billroth-I 문합법에 비해 수술 후 담즙역류의 측면에서는 우월할 수 있다고 보고된 바 있다.⁶⁹

권고: 원위부 위절제술 시행 후 위십이지장, 위공장, 루와이 문합법은 모두 사용할 수 있다. (권고등급 2, 근거수준 D)

5-2. 조기 위암의 수술(surgery of early gastric cancer)

1) 적응증(surgical indication of early gastric cancer)

조기 위암은 림프절 전이여부와 관계없이 점막층과 점막하층에 국한된 경우를 말하며, 림프절 전이 빈도는 점막암의 경우 약 5%, 점막하암의 경우 약 20% 내이다.^{70,71} 위선암으로 진단되고 간, 복막 등의 원격전이가 없는 경우 모든 조기 위암 환자가 위절제술과 림프절 절제를 시행하는 수술 치료의 적응증이 된다.^{72,73}

2) 개복수술과 복강경(open surgery vs. laparoscopic surgery)

조기 위암을 대상으로 한 대부분의 후향적 연구에서 복강경수술은 개복수술과 비교하여 열등하지 않은 치료성적이 보고되고 있다.⁷⁴⁻⁸⁴ 그러나 아직까지 전향적 연구는 국내외에서 부족한 상황이다.^{85,86}

권고: 조기 위암에서 복강경수술을 시행할 수 있다. (권고등급 2, 근거수준 C)

5-3. 진행 위암의 수술(surgery of advanced gastric cancer)

1) 적응증

진행 위암은 근육층 또는 그 이상 암세포의 침윤이 있는

것으로 정의한다. 원발 병소가 주위장기를 침윤한 경우 근치 절제를 위하여 원발 병소와 침윤 장기의 합병절제를 시행하고, 근치절제가 불가능한 원격전이가 있는 경우 출혈, 협착 등의 개선을 위하여 원발 병소만을 절제하는 고식적 수술로 삶의 질을 개선할 수 있다.⁸⁷⁻⁸⁹ 절제가 곤란한 경우 위-공장 문합술과 같은 우회수술을 시행할 수 있다.⁹⁰

6. 내시경 치료

6-1. 절대 적응증(absolute indication)

전통적으로 위암의 표준치료는 외과수술이다. 1984년 일본에서 처음 소개된 내시경점막절제술(endoscopic mucosal resection) 및 최근 개발된 내시경점막하박리절제술(endoscopic submucosal dissection)은 조기 위암 중 제한된 병기에 적용할 경우 표준치료인 수술을 대체할 수 있다. 이 경우 내시경 치료는 내시경 시술만으로 병변을 절제함으로써 수술의 합병증과 후유증을 최소화할 수 있다. 또한 위절제에 따른 삶의 질 저하가 거의 없으며, 다수의 후향적 연구에서 수술과 비슷한 생존율을 보인다.⁹¹⁻⁹⁶ 하지만 조기 위암의 내시경 치료에 대한 Cochrane review에서 보듯 내시경 치료와 수술의 성적을 비교한 무작위 대조연구는 없다.⁹⁷

내시경 치료의 적응증은 이론적으로 조기 위암 중 림프절 전이가 없고 국소적으로 근치가 가능한 병변이다. 하지만 영상 진단법이 발달된 현대에도 수술 전 림프절 전이의 정확한 임상 진단은 불가능하여 과거 외과수술로 치료받은 조기 위암의 림프절 전이 여부 분석 결과를 바탕으로 내시경 치료의 적응증이 제시되었다.⁹⁸⁻¹⁰² 현재 조기 위암 내시경 치료의 절대 적응증은 (1) 점막에 국한된 분화암(well and/or moderately differentiated adenocarcinoma), (2) 장경 2 cm 이하, (3) 궤양이나 궤양 반흔이 없고, (4) 암세포의 림프혈관 침범이 없는 경우이다.¹⁰⁰ 그러나 암세포의 점막하층 침범이나 림프혈관 침범은 시술 전 정확히 확인할 수 없으므로, 시술 후 병리 검사에서 확인되면 수술 등 추가 치료가 필요하다.

권고: 조기 위암 환자 중 절대 적응증에 해당하는 경우 내시경 치료를 할 수 있다. (권고등급 1, 근거수준 D)

6-2. 확대 적응증(expanded indication)

최근 내시경점막하박리절제술과 같은 내시경 치료의 기술적 발달로 내시경 치료의 적응증을 확대하려는 시도가 있다.^{96,103,104} 확대 적응증이란 (1) 병변의 크기와 관계없이 궤양이 없는 점막내 분화형 선암, (2) 궤양이 있더라도 3 cm 이하의 점막내 분화형 선암, (3) 2 cm 이하에서 궤양이 없는 점막내 미분화형 선암, (4) 점막하 침윤 깊이가 500 μm (SM1) 이하인 분화형 선암의 경우이다.

6-3. 추적 검사(follow-up)

현재 위암의 치료 후 추적 관리는 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인의 경우 R0 resection 은 첫 1-3년은 3개월 또는 6개월마다, 3-5년째는 6개월마다, 그 이후에는 매년 신체 검진 및 병력 청취와 같은 추적 관찰을 하고, 일반혈액검사 및 임상화학검사, 영상의학검사, 내시경 검사는 임상적으로 필요하면 시행하는 것으로 하고 있다.¹⁰⁵ 조기 위암의 내시경 치료 후 이시성 재발은 3.3-14%로 보고 되고 있다. 시술 당시 발견하지 못한 동시 다발암의 가능성도 있기 때문에 적어도 매년 내시경 추적검사를 시행할 것이 추천된다.

권고: 조기 위암으로 내시경 치료를 받은 환자에서 적어도 매년 내시경 검사를 시행한다. (권고등급 1, 근거수준 E)

7. 항암화학요법(chemotherapy)

7-1. 위암의 수술 후 보조 항암화학요법(postoperative adjuvant chemotherapy for gastric cancer)

위암은 완치적으로 절제된 후에 22-45%의 환자에서 재발 한다.^{106,107} 이에, 수술이 불가능한 진행성 위암에서 최선의 지지요법과 비교된 항암화학요법의 유효성을 참작하여, 완치적으로 절제된 위암의 보조적 치료로 항암화학요법의 효과를 확립하기 위한 많은 연구들이 이루어졌다. 1980년부터 2000년까지 발표된 임상시험들을 분석한 여러 메타분석들에서, 보조 항암화학요법이 생존율을 향상시키는 것으로 나타났다.^{108,109} 2010년 Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration (GASTRIC) group에서는 2004년 이전에 환자 모집을 끝낸 17개의 임상시험들을 메타분석하였는데, 보조 항암화학요법은 생존기간을 연장시켰고, fluoropyrimidine을 포함한 요법이 사망의 위험도를 낮추는 것으로 나타났다.¹¹⁰

서구에서는 수술 전후에 ECF 항암화학요법(epirubicin + cisplatin + 5-fluorouracil [5-FU])을 시행한 군에서, 수술 단독군과 비교하여 전체 생존율(hazard ratio [HR] 0.75)과 무질병생존율(HR 0.66)이 유의하게 향상됨을 보고하였는데,¹¹¹ 이 연구에서는 한국에서 표준적으로 시행되는 D2 림프절절제술이 42.5%에서만 시행되었기 때문에, 한국에서의 표준치료로 받아들이기는 어렵다. 일본과 한국에서 D2 림프절절제술 후의 보조 항암화학요법의 효과를 알아보는 임상시험들이 시행되었다. 총 1,059명의 병기 II, III의 환자를 대상으로 D2 림프절절제술 후 S-1 (tegafur + gimeracil + oteracil)을 투여한 군과 투여하지 않은 군을 비교하였고,¹¹² S-1을 복용한 군의 5년 생존율은 수술 단독군에 비해 유의하게 높았다(71.7% vs. 61.1%, HR 0.669).¹¹³ 한국에서 주도한 임상시험(CLASSIC

trial)에서는 1,035명의 병기 II, IIIa 및 IIIb (T3N2) 환자에서 D2 림프절절제술 후 capecitabine과 oxaliplatin 병합요법을 시행한 군이 그렇지 않은 군에 비하여 3년 무질병생존율이 의미있게 높았다(74% vs. 60%).¹¹⁴

결론적으로, 표준절제술로 D2 림프절절제술을 시행하는 우리나라에서 효능이 입증된 표준적으로 사용할 수 있는 수술 후 보조 항암화학요법은 현재로서는 병기 II, III에서 S-1 단독요법과 capecitabine+oxaliplatin 용법이다. 향후, 잘 설계된 임상연구를 통해서 보다 효과적인 수술 후 보조항암요법을 개발하는 것이 필요하다.

권고: 위암의 근치적 수술 후 보조 항암화학요법은 유용하며, S-1 단독요법이나 capecitabine과 oxaliplatin 병합요법을 사용할 수 있다. (권고등급 1, 근거수준 B)

7-2. 재발성 및 전이성 위암의 1차 보존적 항암화학요법 (first-line palliative chemotherapy for recurrent or metastatic gastric cancer)

1) 재발성 및 전이성 위암에서 1차 보존적 항암화학요법은 유용한가?

재발성 및 전이성 위암에서 항암화학요법의 주된 역할은 증상완화와 함께 생존율을 향상시키는 것이다. 위암 환자에서 고식적 항암화학요법이 과연 도움이 될 수 있을지 여부에 대해서는 1990년도 이후에 보고된 여러 임상연구의 결과로 어느 정도 규명이 되었다고 할 수 있는데, 현재까지 총 4개의 무작위 3상 임상연구 결과가 발표되어 있다.¹¹⁵ 이 연구결과들은 비록 매우 적은 환자들을 대상으로 한 오래된 임상연구이지만, 모든 연구에서 일관되게 항암화학요법을 시행받은 군이 최적의 지지요법(best supportive care)만 받은 환자군에 비하여 생존기간이 약 3-7개월 증가되었고, 삶의 질(quality of life) 역시 향상됨을 보고하였다.¹¹⁶⁻¹¹⁸

권고: 재발성 및 전이성 위암에서 1차 보존적 항암화학요법은 생존 연장 및 삶의 질을 향상시키므로 환자의 전신상태 등을 고려하여 시행한다. (권고등급 1, 근거수준 B)

2) 재발성 및 전이성 위암에서 유용한 1차 보존적 항암화학요법은?

위암은 소화기암 중 비교적 항암화학요법에 반응이 좋은 것으로 알려져 있으며, 위암의 치료에 사용되어 온 항암화학요법제 중 단독투여로 10% 이상의 반응률을 보였던 것은 5-FU, mitomycin C, cisplatin 및 etoposide 등이 있다. 또한 새로운 약제로는 irinotecan, oral etoposide, paclitaxel, docetaxel 및 pegylated doxorubicine 등이 있다. 일반적으로

항암제를 단독으로 사용하는 경우에는 반응률이 낮고, 반응 지속기간도 3-4개월 이내로 매우 짧다. 따라서 반응률을 증가시키고 생존기간을 연장하고자 하는 목적으로 이러한 약제들을 2제 이상 동시에 사용하는 복합항암화학요법(combination chemotherapy)들이 시도되고 있으며, 25-50%의 반응률과 6-12개월의 생존기간을 보고하고 있다.¹¹⁹⁻¹²²

최근의 메타분석에 의하면 위암에서 병용항암화학요법은 단독항암화학요법 혹은 보존적 치료만 받은 경우에 비하여 통계적으로 유의하게 생존기간을 증가시킨다.¹¹⁵ 진행성 위암의 일차요법으로 사용되는 표준 항암화학요법제는 아직 완전히 확립되어 있지 않으나, fluoropyrimidine 및 platinum계 항암제의 2제 병용요법이 가장 널리 사용되고 있으며, 여기에 제3의 약제로 docetaxel 혹은 epirubicin이 추가되기도 한다.

최근에는 재발성 및 전이성 위암에서도 역시 trastuzumab, bevacizumab, cetuximab 및 lapatinib 등의 분자표적 치료제와의 병용요법이 활발하게 연구되고 있다. 최근에 보고된 ToGA 연구에서는 HER2의 과발현 혹은 증폭이 확인된 진행성 위암 환자에서 항암화학요법(5-FU 혹은 capecitabine과 cisplatin)에 trastuzumab을 추가하는 경우에 생존기간(13.5 vs. 11.1개월)이 유의하게 향상됨을 보고하여 HER2의 과발현 혹은 증폭이 확인된 진행성 위암 환자에서는 새로운 표준요법으로 여겨지고 있다.¹²³ 그러나, bevacizumab,¹²⁴ cetuximab¹²⁵ 및 lapatinib¹²⁶ 등의 표적치료제는 3상 임상연구에서는 유의한 생존을 향상을 보이지 못하였다.

권고: 재발성 및 전이성 위암의 1차 보존적 항암화학요법으로 사용되는 항암제에는 fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine, S-1), platinum (cisplatin, oxaliplatin), taxanes (paclitaxel, docetaxel), irinotecan 및 anthracyclines (doxorubicin, epirubicin) 등이 있으며, 이들 약제의 단독 혹은 병용요법(2제 혹은 3제)이 추천된다. (권고등급 1-2, 근거수준 B-C)

일반적으로 진행성 및 전이성 위암의 고식적 일차항암화학요법으로 추천되는 요법으로는 DCF (docetaxel, cisplatin, and 5-FU) 및 이의 변형요법(1B), ECF (epirubicin, cisplatin, and 5-FU) 및 이의 변형요법(1B), fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine or S-1) & cisplatin (1B), fluoropyrimidines (5-FU or capecitabine) & oxaliplatin (2B), fluoropyrimidines (5-FU) & irinotecan (2C), taxanes (docetaxel or paclitaxel) & cisplatin (2C), trastuzumab with fluoropyrimidines (5-FU or capecitabine) & cisplatin for HER2 overexpressing adenocarcinoma (1B) 등이 있다. 또한, 전신상태 및 연령 등을 고려하여 fluoropyrimidines

(5-FU, capecitabine or S-1) (2C)를 단독으로 사용할 수도 있다.

7-3. 재발성 및 전이성 위암의 2차 보존적 항암화학요법 (second-line palliative chemotherapy for recurrent or metastatic gastric cancer)

재발성/전이성 위암 환자에서 완치를 기대하기는 어렵지만 항암화학요법에 의해서 증세가 완화될 수 있으며, 생존기간의 연장을 기대할 수 있다. 그러나 1차 보존적 항암화학요법을 받았던 환자의 많은 수에서 질병이 진행되지만 2차 항암화학요법에 대해선 정립된 바가 없었다.

최근의 두 가지 무작위 3상 임상시험에서 전이성 위암에서 1차 보존적 항암화학요법 후에 진행된 환자를 대상으로 최적의 지지요법에 비해서 2차 보존적 항암화학요법을 하는 것이 유의하게 생존기간이 연장됨을 보여주었다.^{127,128} 대개 ECOG 수행도 0-2인 환자를 대상으로 2차 보존적 항암화학요법으로 irinotecan 또는 docetaxel을 투여한 환자군이 최적의 지지요법을 받은 환자군에 비하여 유의하게 중앙 전체생존기간이 향상됨을 보고하였다. 두 연구를 메타분석한 결과, 전체 생존기간에 있어서 HR 0.52 (95% CI 0.30-0.90)로 2차 항암화학요법을 시행하는 것이 최적의 지지요법에 비해서 유의한 효과가 있음을 보여주었다.

권고: 재발성 및 전이성 위암에서 1차 보존적 항암화학요법 후 진행된 경우, 환자의 전신상태가 양호하면 2차 보존적 항암화학요법을 시행한다. (권고등급 1, 근거수준 B)

진행성 위암에서 표준 2차 보존적 항암화학요법이 아직까지 정립되지 못하였으나, 2차 항암화학요법의 용법선택, 약제 용량이나 투여방법은 예상되는 약제의 독성, 환자 간의 차이, 1차 항암화학요법의 종류, 전신수행상태, 동반질환, 사용 가능한 약제, 경제성 등을 고려해서 결정해야 한다. 2차 보존적 항암화학요법은 기존의 제2상 임상시험의 결과를 토대로 한 용법을 사용하거나, 잘 설계된 임상시험에 참여하여 해당약제를 사용할 수 있다. 임상시험의 결과들을 토대로 권고되는 2차 보존적 항암화학요법은 paclitaxel-based chemotherapy (paclitaxel; paclitaxel with doxifluridine, capecitabine, or 5-FU and leucovorin; paclitaxel with cisplatin or carboplatin), docetaxel-based chemotherapy (docetaxel; docetaxel with cisplatin or oxaliplatin; docetaxel with 5-FU or capecitabine; docetaxel with etoposide; docetaxel with epirubicin; DCF [docetaxel, cisplatin and 5-FU: if not used in first line therapy]), irinotecan-based chemotherapy (irinotecan; irinotecan with cisplatin; irinotecan

with 5-FU and leucovorin or capecitabine; irinotecan with mitomycin), platinum-based chemotherapy (5-FU or capecitabine with cisplatin; 5-FU or capecitabine with cisplatin and trastuzumab [Her2-neu overexpressing adenocarcinoma if not used in first line therapy]; fluoropyrimidine [capecitabine or 5-FU and leucovorin] with oxaliplatin; pegylated liposomal doxorubicin with oxaliplatin; ECF [epirubicin, cisplatin and 5-FU] or ECX [epirubicin, cisplatin and capecitabine]: if not used in first line therapy), fluoropyrimidine-based chemotherapy (fluoropyrimidine [S-1, capecitabine, or 5-FU and leucovorin]; fluoropyrimidine [S-1 or 5-FU and leucovorin] with mitomycin; 5-FU with methotrexate; capecitabine with doxorubicin)가 있다.

8. 방사선치료(radiation therapy)

8-1. 수술 전 방사선치료(neoadjuvant radiation therapy)

수술 전 방사선치료는 국소적으로 진행된 위암의 근치적 절제 가능성을 높이기 위해 수술 전에 시행한다. 수술 전 방사선치료의 효과에 대한 연구는 지금까지 모두 3개의 무작위 대조연구가 발표되었다. Zhang 등¹²⁹은 들문(gastric cardia)에 위치한 위선암 환자 370명을 대상으로 수술 단독군과 수술 전 방사선치료군을 비교하여 절제율과 5년 및 10년 생존율의 유의한 향상을 보고하였다. Skoropad 등^{130,131}은 수술 전 검사에서 림프절 전이가 있거나 T3 이상의 병기인 환자에서 수술 전 방사선치료가 생존율을 향상시키는 경향을 보고하였다.

권고: 국소적으로 진행된 위암에서 수술 전 방사선치료는 제한적으로 시행할 수 있다. (권고등급 2, 근거수준 C)

8-2. 수술 후 방사선치료(adjuvant radiation therapy)

수술 후 방사선치료는 위암의 근치적 절제 후 재발 가능성이 있을 경우에 방사선치료 단독 혹은 항암화학요법과 병용하여 시행된다. 수술 후 재발 양상은 크게 국소재발, 영역재발, 원격전이로 구분된다. 방사선치료는 이 중에서 국소재발과 영역재발의 가능성을 줄여 완치율을 높이기 위해 시행된다. 근치적 수술을 시행한 위암 환자에서 수술 후 보조 항암화학-방사선치료의 효과를 수술 단독군과 비교한 몇 개의 임상 연구가 있다.

Macdonald 등¹³²이 556명을 대상으로 한 무작위대조연구에 의하면 보조 항암화학-방사선 병용요법군에서 수술단독군에 비하여 생존기간이 증가되었다. 그러나 약 90%의 환자에서 림프절절제술이 시행되지 않거나 부분적으로 시행되었으므로, D2 림프절절제술이 표준 치료로 간주되고 있는 우리나라

라에 적용하기에는 한계가 있다. 이 연구는 광범위 림프절절제술이 시행되지 못한 위암 환자에게는 보조 항암화학-방사선 병용요법이 환자의 생존 기간을 증가시킬 수 있음을 보여 주었다.

990명의 D2 림프절절제술을 시행한 환자군을 대상으로 한 Kim 등¹³³의 관찰연구에서, 수술 후 보조 항암화학-방사선 병용요법군의 재발률과 생존율이 수술 단독군에 비하여 우수하였다. 따라서 D2 림프절절제술을 포함한 근치적 수술 후 보조요법으로서 항암화학-방사선 병용요법이 고려될 수 있다. 반면, Dikken 등¹³⁴의 관찰연구에서는 D1 림프절절제술 후 보조 항암화학-방사선 병용요법은 국소 재발률을 감소시켰으나, D2 림프절절제술을 시행한 경우에는 차이가 없었다. 그러므로 광범위 림프절절제술 후 추가 항암화학-방사선 병용요법의 효과에 대해서는 무작위 3상 임상 연구가 필요하다.

권고: 위암의 근치적 수술 후 보조 요법으로 항암화학-방사선 병용요법이 고려될 수 있다. (권고등급 2, 근거수준 C)

완치는 불가능하지만, 환자의 고통을 완화시키면서 삶의 질을 높이는 목적으로 시행되는 고식적 방사선치료가 있다. 고식적 방사선치료의 대상 환자는 위장 내 암세포에 의해 출혈이 심하거나 음식물 연하 장애가 있을 경우, 혹은 다른 장기(뇌, 뼈, 복부) 전이로 인해 통증이 심하거나 신경 증상이 나타날 때, 이러한 증상의 완화를 목적으로 방사선치료가 적용될 수 있다.

9. 병리학적 평가(pathologic evaluation)

9-1. 위암 검체의 취급

위암 조직 검체는 크기와 채취방법에 따라 내시경 생검, 내시경 절제조직 및 수술 절제조직 등으로 분류할 수 있다. 내시경 생검 조직 채취 시 반드시 채취 부위와 개수를 명기하여야 한다. 내시경점막절제술이나 내시경점막하박리절제술인 경우 절제조직의 수축을 막기 위하여, 고정판에 펼친 후 핀으로 박아 포르말린에 담근다. 내시경 절제술 표본은 상기 과정으로 검체가 취급된 경우만 조직구축학적 검사를 시행할 수 있으며 조직구축학적 검사를 한 경우만 권장된 진단 항목을 언급할 수 있다. 상기 과정을 거치지 않는 경우는 조직형 분류, 분화도만 보고서에 기술한다. 수술 절제조직은 병변이 손상되지 않도록 소만이나 대만을 통해 절개한 후 수축을 막기 위하여 고정판에 펼친 후 핀으로 박는다. 일반 광학현미경 검사를 위한 조직은 채취 즉시 10% 중성 포르말린에 고정한다.

고정액은 검체가 충분히 잠길 정도로 하며, 고정 시간은 생검의 경우 최소 3-4시간, 절제조직은 최소 8시간 이상이 필요하다. 고정이 완료된 검체는 대한 소화기병리학연구회의 권고

안에 따라 절편으로 제작한다.¹³⁵ 동결절편검사 및 조직은행을 위해서는 고정하지 않은 신선검체를 채취한다.

9-2. 위암의 병리 진단

위암의 조직형 분류는 World Health Organization 분류¹³⁶를 사용하며 Lauren 분류¹³⁷를 추가할 수 있다. 조직형의 분류가 어려운 경우 면역조직화학염색 또는 조직화학염색을 시행하여 도움을 받을 수 있다. 관상선암은 분화도에 따른 분류를 시행하며 2등급, 3등급, 또는 4등급 체계를 따를 수 있다. 일반적으로 아래와 같은 3등급 분류를 따른다.

등급 1: 고분화형 - 선구조를 만드는 면적이 95% 초과
등급 2: 중분화형 - 50-95% 선구조
등급 3: 저분화형 - 49% 이하 선구조

병리진단 보고서에는 아래와 같은 항목을 포함하는 것을 권장하며, 대한소화기병리학회 연구회의 권고안에 따라 추가 정보를 기재할 수 있다.¹³⁸ 다만 아래 항목을 포함하기 위해서는 적절한 방법으로 처방, 절편 제작, 검경, 진단하는 과정이 있어야 한다. 추가 정보를 기재할 경우 그에 합당한 추가적인 처방과 검사과정이 선행되어야 한다.

위암의 병리적 병기 결정은 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 매뉴얼 7판¹³⁹을 기준으로 한다.

생검 조직: 조직형 분류, 분화도
내시경 절제술*: 조직형 분류, 분화도, 종양 크기, 침윤 깊이, 혈관 및 림프관 침범여부, 절제연의 종양 유무
수술: 조직형 분류, 분화도, 종양 크기, 침윤 깊이, 근위 및 원위 절제연의 종양 유무, 절제한 국소 림프절 수, 종양이 침범한 림프절 수

*내시경 절제술 표본에 대해 조직구조학적 검사를 시행하여 상기 항목에 대한 평가가 가능한 경우에 한하여 기재할 수 있다.

9-3. 림프절 전이에 대한 병리학적 판정

림프절 전이는 환자의 예후와 관련된 중요 요소이며 TNM 병기를 결정하게 되므로 이에 대한 정확한 병리학적 판정을 시행하여야 한다. 위 주변 림프절을 절제하였을 때 가능한 한 많은 림프절을 회수하여 현미경 검사를 시행한다. 위암 환자에서 pN 병기는 H&E 염색을 통한 판독 결과에 따르며, 림프절 전이 개수에 따른 TNM 병기 결정은 AJCC 매뉴얼 7판¹³⁹에 의한다.

9-4. 위암의 표적치료와 관련된 병리조직 표지자

유전자 이상에 의한 세포 내 단백질 발현의 변화는 면역조직화학 검사를 통해 관찰할 수 있으며, 이들 여러 단백질의 발현 변화는 위암의 예후를 예측하고 치료 방침을 결정하는 중요한 표지자로 인식된다. 위암 및 위식도경계암 환자에서 표적치료를 위한 환자군을 선별하기 위해서는 Her2 단백질 발현 또는 유전자증폭 검사를 시행하는 것이 필요하며, 일차적으로 Her2 면역염색을 시행하여 3+인 경우 표적치료의 대상으로 선별한다. 면역염색 2+인 경우에는 표적치료 대상을 선별하기 위해 추가적으로 FISH (또는 SISH) 검사를 시행하여 유전자증폭 양성을 확인하는 것을 권장한다. 그러나 면역염색 0 또는 1+인 경우에도 FISH (또는 SISH) 검사에서 Her2 유전자 증폭 양성인 경우가 2.0-11.1%로 보고되어 있으므로, 필요에 따라서 면역염색 0 또는 1+인 경우에도 FISH (또는 SISH) 검사를 시행하여 Her2 유전자 증폭 유무를 확인할 수 있다.¹⁴⁰⁻¹⁴⁴

권고: 위암 및 위식도경계암 환자의 위암조직에서 Her2 단백질 발현이나 유전자 증폭검사가 유용하다. (권고등급 1, 근거 수준 B)

REFERENCES

1. Cancer statistics. [Internet]. Goyang (Korea): National Cancer information Center [cited 2014 Feb 5]. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040101000000
2. Cause of death statistics. [Internet]. Daejeon (Korea): Korean Statistical Information Service [cited 2014 Feb 5]. Available from: <http://kosis.kr/index/index.jsp>
3. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al; International Stroke Trial Collaborative Group; European Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7:iii-x, 1-173.
4. Turk DJ, Kozarek RA, Botoman VA, Patterson DJ, Ball TJ. Disposable endoscopic biopsy forceps: comparison with standard forceps of sample size and adequacy of specimen. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:76-78.
5. Dandalides SM, Carey WD, Petras R, Achkar E. Endoscopic small bowel mucosal biopsy: a controlled trial evaluating forceps size and biopsy location in the diagnosis of normal and abnormal mucosal architecture. *Gastrointest Endosc* 1989; 35:197-200.
6. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
7. Yang R, Vuitch F, Wright K, McCarthy J. Adequacy of disposable biopsy forceps for gastrointestinal endoscopy: a direct compar-

- ison with reusable forceps. *Gastrointest Endosc* 1990;36:379-381.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-1173.
 9. Kobayashi S, Kasugai T, Yamazaki H. Endoscopic differentiation of early gastric cancer from benign peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 1979;25:55-57.
 10. Ryu KW, Lee JH, Choi IJ, Bae JM. Preoperative endoscopic clipping: localizing technique of early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2003;82:75-77.
 11. Park DJ, Lee HJ, Kim SG, et al. Intraoperative gastroscopy for gastric surgery. *Surg Endosc* 2005;19:1358-1361.
 12. Shim CS. Staining in gastrointestinal endoscopy: clinical applications and limitations. *Endoscopy* 1999;31:487-496.
 13. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1122-1134.
 14. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Endoscopy* 2010;42:705-713.
 15. Low VH, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Herlinger H. Diagnosis of gastric carcinoma: sensitivity of double-contrast barium studies. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:329-334.
 16. Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 1990;65:1255-1260.
 17. Gelfand DW. The multiphasic upper gastrointestinal examination. *Radiol Clin North Am* 1994;32:1067-1081.
 18. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT—correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007;242:472-482.
 19. Kim JH, Eun HW, Hong SS, Auh YH. Early gastric cancer: virtual gastroscopy. *Abdominal Imaging* 2006;31:507-513.
 20. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 2005;236:879-885.
 21. Kumano S, Murakami T, Kim T, et al. T staging of gastric cancer: role of multi-detector row CT. *Radiology* 2005;237:961-966.
 22. Makino T, Fujiwara Y, Takiguchi S, et al. Preoperative T staging of gastric cancer by multi-detector row computed tomography. *Surgery* 2011;149:672-679.
 23. Park SR, Kim MJ, Ryu KW, et al. Prognostic value of preoperative clinical staging assessed by computed tomography in resectable gastric cancer patients: a viewpoint in the era of preoperative treatment. *Ann Surg* 2010;251:428-435.
 24. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009;100:205-214.
 25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
 26. Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, et al. Hepatic hemangioma and metastasis: differentiation with gadoxetate disodium-enhanced 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:941-946.
 27. Shoda H, Kakugawa Y, Saito D, et al. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-glucose positron emission tomography for gastric cancer screening in asymptomatic individuals undergoing endoscopy. *Br J Cancer* 2007;97:1493-1498.
 28. Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am* 2001;39:883-917.
 29. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003;44:690-699.
 30. Buyyounouski MK, Klump WJ, Konski A, Wu H, Adler LP. FDG PET imaging of signet-ring cell adenocarcinoma of the stomach. *Clin Nucl Med* 2005;30:118-119.
 31. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg* 2004;28:247-253.
 32. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:288-295.
 33. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:525-529.
 34. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005;46:1582-1588.
 35. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *J Nucl Med* 2008;49:1928-1935.
 36. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224:748-756.
 37. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003;44:1407-1412.
 38. Jadvar H, Tatlidil R, Garcia AA, Conti PS. Evaluation of recurrent gastric malignancy with [F-18]-FDG positron emission tomography. *Clin Radiol* 2003;58:215-221.
 39. Ott K, Fink U, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:4604-4610.
 40. Bilici A, Ustaalioglu BB, Seker M, et al. The role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent gastric cancer after initial surgical resection: can the results of FDG PET/CT influence patients' treatment decision making? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:64-73.
 41. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery* 1998;123:127-130.
 42. An JY, Youn HG, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. The difficult

- choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer. *Am J Surg* 2008;196:587-591.
43. Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, et al. Clinical significance of total gastrectomy for proximal gastric cancer. *Anticancer Res* 2008;28:2875-2883.
 44. Yoo CH, Sohn BH, Han WK, Pae WK. Proximal gastrectomy reconstructed by jejunal pouch interposition for upper third gastric cancer: prospective randomized study. *World J Surg* 2005;29:1592-1599.
 45. The Korean Gastric Cancer Association. Gastric cancer and gastrointestinal disease. Seoul: Ilchokak, 2011.
 46. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123.
 47. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-462.
 48. Nunobe S, Hiki N, Ohyama S, Fukunaga T, Seto Y, Yamaguchi T. Survival benefits of pancreatoduodenectomy for gastric cancer: relationship to the number of lymph node metastases. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:157-162.
 49. Shchepotin IB, Chorniy VA, Nauta RJ, Shabahang M, Buras RR, Evans SR. Extended surgical resection in T4 gastric cancer. *Am J Surg* 1998;175:123-126.
 50. Maehara Y, Oiwa H, Tomisaki S, et al. Prognosis and surgical treatment of gastric cancer invading the pancreas. *Oncology* 2000;59:1-6.
 51. Mita K, Ito H, Fukumoto M, et al. Surgical outcomes and survival after extended multiorgan resection for T4 gastric cancer. *Am J Surg* 2012;203:107-111.
 52. Ozer I, Bostanci EB, Orug T, et al. Surgical outcomes and survival after multiorgan resection for locally advanced gastric cancer. *Am J Surg* 2009;198:25-30.
 53. Jeong O, Choi WY, Park YK. Appropriate selection of patients for combined organ resection in cases of gastric carcinoma invading adjacent organs. *J Surg Oncol* 2009;100:115-120.
 54. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, et al. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *J Surg Oncol* 2005;90:95-100.
 55. Oñate-Ocaña LF, Becker M, Carrillo JF, et al. Selection of best candidates for multiorgan resection among patients with T4 gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2008;98: 336-342.
 56. Kobayashi A, Nakagohri T, Konishi M, et al. Aggressive surgical treatment for T4 gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8: 464-470.
 57. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, et al. Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202: 223-230.
 58. Martin RC 2nd, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002;236:159-165.
 59. Shin SH, Jung H, Choi SH, et al. Clinical significance of splenic hilar lymph node metastasis in proximal gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1304-1309.
 60. Sano T, Yamamoto S, Sasako M; Japan Clinical Oncology Group Study LCOG 0110-MF. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:363-364.
 61. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563.
 62. Kunisaki C, Makino H, Suwa H, et al. Impact of splenectomy in patients with gastric adenocarcinoma of the cardia. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1039-1044.
 63. Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, Kim J, Choi SH, Noh SH. Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:477-482.
 64. Okano K, Maeba T, Ishimura K, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 2002;235: 86-91.
 65. Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2008;19:1146-1153.
 66. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003;21:799-806.
 67. Chareton B, Landen S, Manganas D, Meunier B, Launois B. Prospective randomized trial comparing Billroth I and Billroth II procedures for carcinoma of the gastric antrum. *J Am Coll Surg* 1996;183:190-194.
 68. Kang KC, Cho GS, Han SU, et al; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Comparison of Billroth I and Billroth II reconstructions after laparoscopy-assisted distal gastrectomy: a retrospective analysis of large-scale multicenter results from Korea. *Surg Endosc* 2011;25:1953-1961.
 69. Kojima K, Yamada H, Inokuchi M, Kawano T, Sugihara K. A comparison of Roux-en-Y and Billroth-I reconstruction after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Ann Surg* 2008;247:962-967.
 70. Kim JP, Hur YS, Yang HK. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer: analysis of 1,136 early gastric cancers. *Ann Surg Oncol* 1995;2:308-313.
 71. An JY, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg* 2007;246:749-753.
 72. Lai JF, Kim S, Kim K, et al. Prediction of recurrence of early gastric cancer after curative resection. *Ann Surg Oncol* 2009;1: 1896-1902.
 73. Youn HG, An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:448-454.
 74. Kim MC, Kim W, Kim HH, et al; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Risk factors associated with complication following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a large-scale Korean multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2692-2700.
 75. Song J, Lee HJ, Cho GS, et al; Korean Laparoscopic Gastroin-

- testinal Surgery Study (KLASS) Group. Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1,417 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1777-1786.
76. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg* 2007;245:68-72.
 77. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Totally laparoscopic total and subtotal gastrectomy with extended lymph node dissection for early and advanced gastric cancer: early and long-term results of a 100-patient series. *Am J Surg* 2007;194:839-844.
 78. Fujiwara M, Kodera Y, Misawa K, et al. Long-term outcomes of early-stage gastric carcinoma patients treated with laparoscopy-assisted surgery. *J Am Coll Surg* 2008;206:138-143.
 79. Hwang SH, Park do J, Jee YS, et al. Actual 3-year survival after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Arch Surg* 2009;144:559-564.
 80. Lee SW, Nomura E, Bouras G, Tokuhara T, Tsunemi S, Tanigawa N. Long-term oncologic outcomes from laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a single-center experience of 601 consecutive resections. *J Am Coll Surg* 2010;211:33-40.
 81. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, et al. Subtotal gastrectomy with D2 dissection by minimally invasive surgery for distal adenocarcinoma of the stomach: results and 5-year survival. *Surg Endosc* 2010;24:2594-2602.
 82. 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.
 83. Yoo HM, Lee HH, Shim JH, et al. Long-term outcomes and survival after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer: three-year survival analysis of a single-center experience in Korea. *J Surg Oncol* 2011;104:511-515.
 84. Pak KH, Hyung WJ, Son T, et al. Long-term oncologic outcomes of 714 consecutive laparoscopic gastrectomies for gastric cancer: results from the 7-year experience of a single institute. *Surg Endosc* 2012;26:130-136.
 85. Hur H, Jeon HM, Kim W. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for T2b advanced gastric cancers: three years' experience. *J Surg Oncol* 2008;98:515-519.
 86. 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.
 87. Sano T. Evaluation of the gastric cancer treatment guidelines of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010;37:582-586.
 88. Sasaki T. Discussion for gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Nihon Rinsho* 2003;61:13-18.
 89. Kahlke V, Bestmann B, Schmid A, Doniec JM, Küchler T, Kremer B. Palliation of metastatic gastric cancer: impact of pre-operative symptoms and the type of operation on survival and quality of life. *World J Surg* 2004;28:369-375.
 90. Sarela AI, Yelluri S; Leeds Upper Gastrointestinal Cancer Multidisciplinary Team. Gastric adenocarcinoma with distant metastasis: is gastrectomy necessary? *Arch Surg* 2007;142:143-149.
 91. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-229.
 92. Manner H, Rabenstein T, May A, et al. Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: the Western experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104:566-573.
 93. Choi KS, Jung HY, Choi KD, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2011;73:942-948.
 94. Jang JS, Choi SR, Qureshi W, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection in gastric neoplastic lesions at a single institution in South Korea. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1315-1322.
 95. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, et al. Long-term outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:88-92.
 96. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg* 2010;97:868-871.
 97. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004276.
 98. Chung JW, Jung HY, Choi KD, et al. Extended indication of endoscopic resection for mucosal early gastric cancer: analysis of a single center experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:884-887.
 99. Kang HJ, Kim DH, Jeon TY, et al. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2010;72:508-515.
 100. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498.
 101. Song SY, Park S, Kim S, Son HJ, Rhee JC. Characteristics of intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastatic disease. *Histopathology* 2004;44:437-444.
 102. Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, Chen J, Choi SH, Noh SH. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2004;85:181-185.
 103. Lee H, Yun WK, Min BH, et al. A feasibility study on the expanded indication for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Surg Endosc* 2011;25:1985-1993.
 104. Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485-493.
 105. Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, et al; NCCN Gastric Cancer Panel. Gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:378-409.
 106. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, et al; Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg*

- 2003;90:1113-1119.
107. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242.
 108. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-1064.
 109. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000;11:837-843.
 110. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al; GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-1737.
 111. 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.
 112. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820.
 113. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4387-4393.
 114. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321.
 115. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-2909.
 116. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-168.
 117. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37-41.
 118. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-591.
 119. Cocconi G, DeLisi V, Di Blasio B. Randomized comparison of 5-FU alone or combined with mitomycin and cytarabine (MFC) in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1263-1266.
 120. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985;253:2061-2067.
 121. Douglass HO Jr, Lavin PT, Goudsmit A, Klaassen DJ, Paul AR. An Eastern Cooperative Oncology Group evaluation of combinations of methyl-CCNU, mitomycin C, Adriamycin, and 5-fluorouracil in advanced measurable gastric cancer (EST 2277). *J Clin Oncol* 1984;2:1372-1381.
 122. O'Connell MJ; The Gastrointestinal Tumor Study Group. A comparative clinical assessment of combination chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982;49:1362-1366.
 123. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
 124. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-3976.
 125. Lordick F, Kang YK, Salman P, et al. Clinical outcome according to tumor HER2 status and EGFR expression in advanced gastric cancer patients from the EXPAND study. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr #4021.
 126. Hecht JR, Bang YJ, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGiC Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr #LBA4001.
 127. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314.
 128. Park SH, Lim DH, Park K, et al. A multicenter, randomized phase III trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):abstr #4004.
 129. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929-934.
 130. Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS, Titova LN. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:773-779.
 131. Skoropad V, Berdov B, Zagrebina V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J Surg Oncol* 2002;80:72-78.
 132. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
 133. Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting

- clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-1285.
134. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430-2436.
 135. The Study Group for Gastrointestinal Pathology, Korean Society of Pathologists. Guidelines for Pathologic Study of Gastric Cancer. *Korean J Pathol* 1992;26:154-163.
 136. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumors of the digestive system. 4th ed. Lyon: World Health Organization, 2010.
 137. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
 138. Kim WH, Park CK, Kim YB, et al. A standardized pathology report for gastric cancer. *Korean J Pathol* 2005;39:106-113.
 139. Edge SB; American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
 140. Kim A, Bae JM, Kim SW, Gu MJ, Bae YK. HER2 status in gastric adenocarcinomas assessed by immunohistochemistry, automated silver-enhanced in situ hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Korean J Pathol* 2010;44:493-501.
 141. Kim MA, Jung EJ, Lee HS, et al. Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and real-time quantitative polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 2007;38:1386-1393.
 142. Bilous M, Osamura RY, Rüschoff J, et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Hum Pathol* 2010;41:304-305.
 143. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.
 144. Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol Rep* 2006;15:65-71.