

위암의 면역화학수술요법

인제대학교 의과대학 서울백병원 한국위암센터

김진복 · 유항종 · 서병조 · 이주호

Immunochemosurgery for Gastric Carcinoma

Jin-Pok Kim, M.D., Hon FACS, Hang-Jong Yu, M.D.,
Byoung-Jo Suh, M.D. and Joo-Ho Lee, M.D.

Korea Gastric Cancer Center, Inje University, Seoul Paik
Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study is to analyze the clinicopathologic characteristics of gastric cancer patients and to evaluate the survival and prognostic factors and effect of immunochemosurgery for gastric cancer patients.

Materials and Methods: The clinicopathologic characteristics were analyzed for 12,277 consecutive patients who underwent operation for gastric cancer from 1970 to 1999. We also evaluated the survival and prognostic factors for 9,262 consecutive patients from 1981 to 1996. The prognostic significance of treatment modality [surgery alone, surgery+chemotherapy, surgery+immunotherapy+chemotherapy (immunochemosurgery)] were evaluated in stage III gastric cancer.

Results: The 5-year survival rate (5-YSR) of overall patients was 55.8%, and that of patients who received curative resection was 64.8%. The 5-YSRs according to TNM stage were 92.9% for Ia, 84.2% for Ib, 69.3% for II, 45.8% for IIIa, 29.6% for IIIb and 9.2% for IV. Regarding adjuvant treatment modality, significant survival difference was observed in stage III patients. The 5-year survival rates were 44.8% for immunochemosurgery group, 36.8% for surgery+chemotherapy group and 27.2% for surgery alone group. Curative resection, depth of invasion and lymph node metastasis were the most significant prognostic factors in gastric cancer.

Conclusion: Consequently, early detection and curative resection with radical lymph node dissection, followed by immunochemotherapy especially in patients with stage III gastric cancer should be recommended as a standard treatment principle for patients with gastric cancer. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:17-23)

Key Words: Gastric cancer, Immunochemosurgery

중심 단어: 위암, 면역화학수술요법

서 론

위암은 조기진단술의 발달로 조기발견율이 점점 높아지고 있으나, 최근에 이르러서도 위암의 진단이 내려져서 치료를 할 당시에는 약 50% 정도에서 3~4기의 진행성 위암의 상태로 발견된다. 제3기의 위암은 광범위한 근치적 위절제술을 시행한다 해도 대개 수술 후 2년 전후에 재발하며 5년 생존율은 6~33.2% 정도이다.(1-4) 즉 단독 수술요법만으로는 예후를 향상시킬 수 없음이 알려졌다.

위암의 치료방법에는 다른 암과 같이 1) 수술요법, 2) 방사선요법, 3)화학요법(약물 및 홀몬포함), 4) 면역요법 등과 이들 요법을 병용하는 다학제병용요법이 있다. 물론 대부분의 암, 즉 절제 가능한 대부분 위암의 주치료법은 수술요법이다. 그러나 수술은 아무리 근치적이라 해도 국소적 치료이므로 이미 전신질환으로 된 제3기 위암은 완치가 어렵고, 보조적으로(사실은 더 중요) 화학요법과 면역요법(면역화학수술요법)을 근치수술 후 초기에 시행한다. 구미에서도 술 후 보조화학요법을 시행하고 그 효과를 인정한 바 있으나, 그들의 화학요법은 술 후 1개월 이후부터 시작하는 것이 보통이다.

저자는 1970년 전반에 술 후 초기에 시행한 항암 화학요법이 수술장상 치유에 지장을 주지 않는 것을 관찰하고, 1976년부터 가능한 한 잔류 암세포나 미세전이 암세포가 재분열하기 전에 술 후 4~5일부터 면역요법을 시작하고 술 후 8~9일부터 화학요법을 시작하는 면역화학수술요법을 큰 부작용 없이 20년 이상 시행하여 장기 생존자를 많이 얻음으로써 그 효과를 증명하였다.(5-9)

본고에서는 위암 환자들의 임상병리학적 특성과 생존율 그리고 예후인자를 검토하고자 하며, 이와 동시에 면역화학수술요법의 이론적 근거 및 방법, 생존율에 미치는 영향 등을 보고하는 바이다.

책임저자 : 김진복, 서울특별시 중구 저동 2가 85번지
인제대 서울백병원 한국위암센터, 100-032
Tel: 02-2270-0930, Fax: 02-2272-8307
E-mail: jinpokkim@chollian.net

접수일 : 2000년 12월 1일, 게재승인일 : 2001년 2월 17일

방 법

저자는 서울대학교병원 일반외과와 인제대학교 서울백병원 한국위암센터에서 1970년부터 1999년까지 30년간 치료를 받은 총 12,277예의 위암환자에 대한 임상병리학적 특성을 분석하였고, 이중 컴퓨터화된 환자관련 자료들이 유용하고 생존여부의 확인이 가능하였던 1981년에서 1996년까지 서울대학교병원 일반외과에서 치료를 받은 9,262명의 환자를 대상으로 예후인자를 분석하였다. 9,262명의 환자 중 8,577명의 환자(92.6%)에서 1997년 8월 1일까지의 생존여부를 확인하였으며 생존여부는 병록 기록지, 전화 탐방, 우편물을 통해 조사하였다. 평균 추적기간은 64.3개월이었다. Student t-test와 Chi-square test를 통하여 통계적 유의성을 검증하였고, Kaplan-Meier법으로 생존율을 구하였고 log-rank test로 단변량 분석을, Cox regression hazards model로 다변량 분석을 시행하였다. 위절제 범위는 병변의 위치와 진행 정도에 따라서 결정하였으며 D2+a 림프절 광청술을 표준술식으로 하였다. 9,262명의 환자 중 7,987명의 환자에서 절제술을 시행하여 절제율은 86.2%였다.

1) 보조적 면역화학요법

(1) 면역요법: 수술 후 제4~5일째부터 OK 432 (*Streptococcus pyogenes* preparation) 1.0 KE (Klinische Einheit=clinical unit)를 매주 1회씩 근육내 주사하였다.

(2) 화학요법: 수술 후 제8~10일째부터 MF 병합요법을 시행하였다. MF 병합요법은 mitomycin C 4 mg/50 kg, 5-FU 500 mg/50 kg을 처음 2주 동안은 주 2회 정맥 주사하고, 다음 6주간은 주 1회 주사하고, 10회의 주사가 끝나면 그후 경구용 5-FU 800 mg/50 kg를 매일 경구투여 하였다. 면역화학요법은 2년간 계속하였으며 항암화학요법을 매번 시행하기 전에 백혈구와 혈소판치를 검사하여 심한 골수저하증이 나타나면 투여량을 감소시키거나, 투여를 일시 중단하였으며 심한 위장관 장애나 기타 임상적 부작용이 발생시에도 투여를 일시 중단하였다.

결 과

1) 임상적 특성

환자들의 평균연령은 53.5 (16~94)세였으며 50대가 호발 연령군으로 60대, 70대가 호발 연령군인 서구에 비해 10년 이상 젊은 것으로 나타났다. 전체 환자의 남녀비는 2.07 : 1로써 남자가 두 배 정도 많았으나 40세 이전 환자의 경우 남녀비가 1.12 : 1으로 상대적으로 여자 환자의 비율이 높았다.

2) 병리학적 특성

병변의 위치를 상부, 중부, 하부로 삼등분하였을 때, 하부위가 54.5%, 중부위가 32.8%, 상부위가 8.5%, 전체 위가 4.2%로 87.3%의 병변이 하부 2/3에 위치하고 있었다. 그러나 상부 위암 특히 분문부암은 빈도가 점차 증가하는 추세로 1970년대와 1980년대의 5.8%에서 1990년대에는 13.0%로 증가하였다. 병변을 육안적으로 분류하면, 진행위암의 경우 Borrmann III형이 65.1%로 가장 많았고 II형(19.1%), IV형(13.2%), I형(2.5%)의 순이었다. 조기위암의 경우 IIc가 53.8%로 가장 많았고 그 다음이 IIa+IIc형(13.2%)이었다. 조직학적 분화도는 미분화암이 38.3%로 가장 많았고 Lauren 분류상 미만형이 67.3%이었다. 조기위암의 빈도는 21.4%이었다. 조기위암의 빈도는 1970년대에 7.7%에서 1980년대 전반기에 16.0%, 1980년대 후반기에 21.2%, 1990년대에 전반기에 29.0% 그리고 1996년도에는 35.6%로 점차 증가하였다. 56.6%의 환자에서 림프절 전이가 있었으며 평균 전이 림프절의 개수는 5.4개, 평균 절제된 림프절의 개수는 31.5개였다. 환자를 UICC (1987) 병기별로 분류하면 Ia가 17.3%, Ib가 11.6%, II가 15.0%, IIIa가 20.0%, IIIb가 23.3%, IV가 13.2%로 3기 이상의 진행위암 환자가 56.5%를 차지하였다.

3) 생존율 및 예후인자 분석

전체 환자의 5년 생존율은 55.8%이었으며 근치적 절제술을 시행 받은 환자의 5년 생존율은 64.8%였다. 병기별 5년 생존율은 Ia 92.9%, Ib 84.2%, II 69.3%, IIIa 45.8%, IIIb 29.6%, IV 9.2%이었으며, 조기위암과 진행위암의 5년 생존율은 각각 91.7%, 45.7%이었다(Fig. 1). 임상병리학적 인자들의 생존율에 대한 단변량 분석

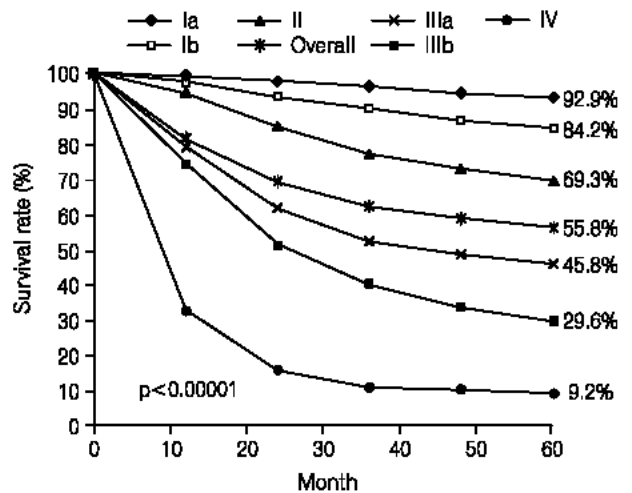


Fig. 1. Survival curves according to TNM stage.

Table 1. Univariate analysis for clinicopathologic variables

Variables	5-YSR	P-value	Variables	5-YSR	P-value
Age		<0.0001	Lauren		<0.0001
<40	57.9		Intestinal	72.9	
40~64	58.2		Mixed	70.4	
>65	44.9		Diffuse	57.2	
Sex		0.0175	Lymphatic inv.		<0.0001
Male	54.6		(-)	60.3	
Female	57.8		(+)	42.2	
Symptom duration		0.1478	Perineural inv.		<0.0001
T-cell percent		0.2929	(-)	58.9	
Hemoglobin		0.0017	(+)	38.5	
<12 mg%	47.3		Vascular inv.		<0.0001
>12 mg%	62.4		(-)	31.3	
Albumin		0.0021	(+)	57.8	
<3.5 mg%	45.4		Depth of invasion		<0.0001
>3.5 mg%	64.8		Mucosa	93.4	
Location		<0.0001	Submucosa	89.8	
Lower1/3	59.6		Muscle	77.2	
Mid 1/3	57.8		Subserosa	60.5	
Upper1/3	49.4		Serosa	39.7	
Whole	15.8		Adj. organ	8.7	
Extent of op.		<0.0001	No. of res. LN		0.0569
STG	68.7		<25	62.4	
TG	45.4		26~35	63.0	
Combined	19.6		36~45	63.6	
Resection (-)	6.8 (3-YSR)		>46	59.0	
Postop. complication		0.0581	No. of inv. LN		<0.0001
R-category		<0.0001	0	85.4	
R0	64.8		1~3	65.6	
R1	9.9		4~6	33.9	
R2	8.2		>7	27.4	
Tumor size		<0.0001	Ratio of inv. LN		<0.0001
<2 cm	87.6		0	85.4	
2~5 cm	63.7		-0.1	70.1	
5~10 cm	35.2		-0.3	49.4	
>10 cm	25.2		-0.5	27.8	
Borrmann		<0.0001	>0.5	14.1	
I	60.7		Distant metastasis		<0.0001
II	59.7		(-)	60.7	
II	47.5		(+)	9.4	
IV	16.7		Adjuvant therapy*		0.0012
Histology		<0.0001	No. adj. tx.	27.2	
W/D	72.4		Chemotherapy	36.8	
M/D	64.2		Imm.chemotx.	44.8	
P/D	52.6				
U/D	30.3				
Mucinous	47.4				
Signet ring	63.4				

*analysis in patients with stage III gastric cancer

을 시행한 결과는 Table 1에 정리하였다. 환자의 연령, 성별, 수술 전 albumin, hemoglobin 수치, 위절제 범위, 수술의 근치성, 병변의 위치, 육안적 소견, 병변의 크기, 조직학적 분화도, Lauren 분류, 림프관 침윤, 주위 신경 침윤, 혈관 침윤, 침윤 깊이, 전이된 림프절의 개수, 절제된 림프절에 대한 전이 림프절의 비율, 그리고 원격전이 등이 단변량 분석상 의미 있는 인자였으며, 수술 후 보조요법은 3기 위암에서 의미가 있었다. 3기 위암환자의 수술 후 보조요법에 따른 생존율을 보면, 수술후 조기에 면역요법과 화학요법을 시행하는 면역화학수술요법의 경우 44.8%, 수술 후 화학요법만 시행한 경우 36.8%, 수술만 시행한 경우 27.2%로 통계적으로 유의하게 생존율의 차이를 보였다(Fig. 2).

상기 단변량 분석상 의미 있는 인자들로 다변량 분석을 시행한 결과 수술의 근치성, 병변의 침윤 깊이, 그리고 절제된 림프절 개수에 대한 전이된 림프절 개수

의 비율이 예후에 영향을 미치는 독립적인 예후인자였다(Table 2)(Fig. 3).

고찰

1970년대부터 암수술 후 보조적 화학요법과 면역요법의 중요성이 강조되어 왔다. 즉 아무리 외과의가 자신있게 근치적 절제수술을 시행했다 하더라도 현미경적 미세전이나 잔류암세포가 있을 가능성이 있으므로, 이들 잔류암세포의 완전 파괴로 치유를 도모하려는 목적으로 근치수술 후 면역화학요법을 시행하는 다학적 치료법을 최선의 치료법으로 시행하고 있다.

수술 후 화학요법도 단일제제 사용보다는 다제병용요법이 항암제의 독성을 줄이고 상승작용을 기대하며 또한 항암제에 대한 암세포의 저항력 생성을 억제하려는 목적으로 사용되고 있다.(10)

암 치료에는 암세포에 대한 공격 뿐 아니라 숙주 측의 면역상태가 중요한데 위암에서는 암이 진행될수록 세포성 면역반응능력이 저하되어 있으므로 이 저하된 면역능력을 증가시키는 치료 또한 중요한 것이다.(11) 급성 골수성 백혈병, 림프종, 유암, 악성 흑색종, 난소

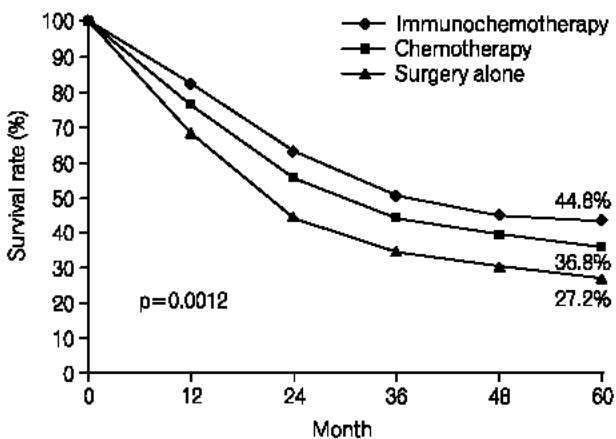


Fig. 2. Survival curves according to adjuvant therapy in stage III patients.

Table 2. Summary of multivariate analysis

Factors	Relative risk	P-value
Curability of operation	3.6735	0.0147
Depth of invasion	2.1835	0.0056
LN ratio (inv. LN/res. LN)	2.0576	0.0076

(1981 ~ 1996, SNUH)

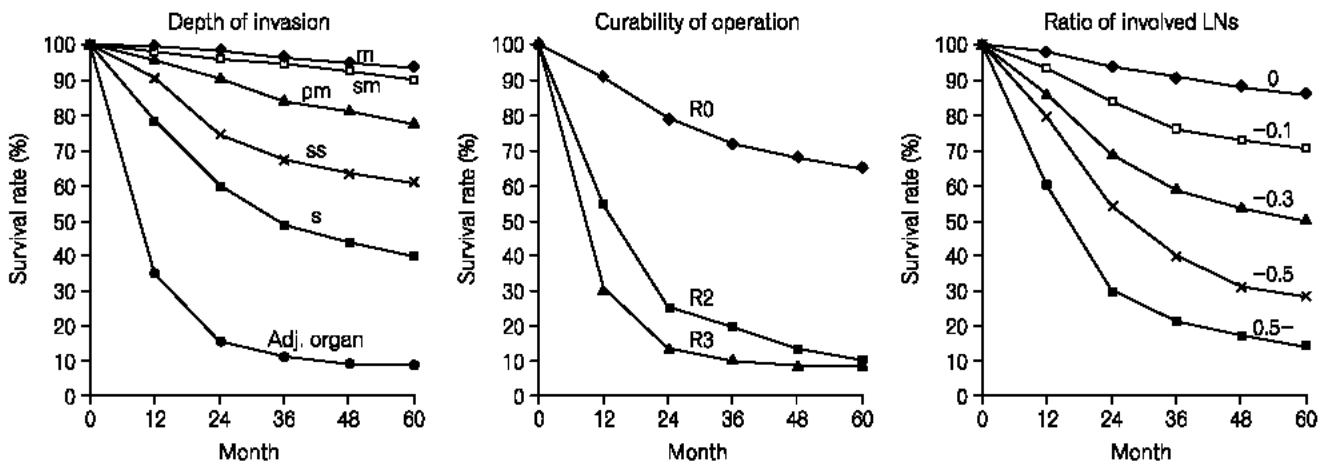


Fig. 3. Survival curves according to significant prognostic factors by multivariate analysis.

암, 두경부암, 식도암, 위암 등 여러 악성종양에서 이러한 면역요법의 효과에 대해 보고되고 있다.(12-19) 진행성 위암환자에서 화학요법과 더불어 면역요법을 같이 시행하는 것이 화학요법 단독치료보다 좋다는 것은 단기 추적 성적으로 보고되어 있다.(20) 이론적으로는 특이적 면역요법이 비특이적 면역요법에 비해 더 효과가 좋을 것으로 판단되나 아직 임상적으로 시행되기에는 시간이 필요하다. 다양한 면역중강제나 생물학적 반응중강제(Biologic Response Modifiers, BRM) 등을 이용한 비특이적 면역요법은 현재 널리 시행되고 있다.

면역화학수술요법의 특징은 첫째, 철저한 근치적 위절제술을 시행한다는 점이다. 개복후에 영역 림프절 및 주위 조직을 경우에 따라서는 동결절편을 이용하여 모든 암조직을 제거한다. 사실 3기가 되면 암은 이미 전신질환이며 철저한 국소요법만으로는 치유를 기대할 수 없다. 더구나 위부위의 복잡한 해부학적 구조 때문에 근치적 위절제술로 암세포를 전부 제거하는 것도 불가능하다. 그렇지만 수술로써 가능한 한 모든 암세포를 제거하는 것은 암의 다학적 치료에서 가장 중요한 치료인 것이며, 수술 그 자체가 면역요법이 될 수 있는 것이다. 둘째, 수술 후 보조요법을 빨리 시행한 점이다. 일반적으로 수술 후 보조화학요법은 수술 후 3~6주 정도에 시행하는 것으로 되어 있으나, 저자들은 수술 후 발사하고 정상적 경구투여가 가능한 시기에 즉 제 8~10일에 화학요법을 시행하였고, 면역중강제는 근육 주사로 제 4~5일에 투여하였다. 보조화학요법의 목적은 체내에 암세포가 가장 적게 있을 때, 치료함으로써 치유를 기대케 하자는 것이다. Gunduz와 Fisher(21)는 동물실험에서 원발성 암을 제거후에 체내에 남아있는 암세포의 kinetics가 암제거 24시간후부터 변하며 1주일 후에는 변화가 없다는 사실을 발표하여 보조화학요법을 수술 후에 빨리 시행하는 근거를 발표하였으며, Nissen-Meyer등(22)은 위암환자에서 유방절제술 후 즉시 보조화학요법을 시행하여 나타나는 재발률이나 사망률의 감소효과가 수술 후 3주에 시행하는 경우엔 효과가 나타나지 않는다고 발표하였다. 저자들은 수술 후 제 8~10일째부터 항암요법을 시행하여 창상치유에 문제점을 발견할 수 없었다. 또한 일본 동경여자 의과대학 소화기외과 Ogawa 교수 등과 국내의 연세대학교 의과대학, 원자력병원 등에서도 진행위암 환자에서 본 면역화학수술요법을 시행, 그 효과를 보고한 바 있다.

수술의 근치성 측면에서 보면, 육안적, 현미경적 잔류암이 없는 근치적 절제술(UICC R0 resection)이 비근치적 수술에 비해 월등히 예후가 좋았으며 다변량 분석상 독립적 예후인자 중 하나였다. 그러나 림프절 광청술을 위해 일률적으로 비장절제술이나 췌미부 절제술을 시행하거나 원위부 위암의 경우 근치성을 높이기

위해 위전절제술을 시행하는 것은 생존율의 향상은 기대할 수 없고 단지 수술 후 합병증만 높이므로 권장되지 않고 있다. 저자의 연구에 따르면 3기 위암의 경우 비장합병절제 시 생존율의 향상은 없이 술 후 환자의 면역상태가 저하됨이 입증되었으므로 전례에서 비장절제술을 시행하지 않고 위상부 대만부암과 비문의 림프절 전이가 의심되는 예에서만 비장합병절제술을 시행한다.

병변의 침윤깊이는 가장 중요한 독립적 예후인자 중의 하나이며 암이 점막층과 점막하층에 국한된 조기위암 빈도의 증가는 위암의 생존율 향상에 가장 큰 영향을 미쳤다고 할 수 있다. 조기위암의 5년 생존율은 90% 이상으로 보고되고 있으며 본 연구결과 91.7%의 5년 생존율을 보였다. 따라서 조기에 병변을 발견할 수 있는 진단 기술의 개발이 절실히 요구된다고 하겠다. 암이 점막층에 국한된 경우 4~5%, 점막하층으로 침윤된 경우 15~20%에서 림프절에 전이가 있으며, 림프절 전이는 조기위암의 가장 중요한 예후인자이다. 병변의 침윤깊이 이외에 병변의 크기, 조직학적 분화도, 육안적 소견 등이 조기위암에서 림프절 전이에 영향을 미친다. 따라서 점막에만 국한된 조기위암으로 type I, IIa (protuberant)의 경우 직경 2 cm 이하, type IIc (depressed)의 경우 궤양이 없으면서 직경이 1 cm 이하이고 분화도가 좋은 경우 등 전체 조기위암의 약 10% 내외의 제한된 경우 주위 림프절 전이가 거의 없으므로 내시경적 점막절제술 등의 축소수술을 시도해 볼 수 있다고 판단된다. 그러나 이러한 축소수술의 적용이 되지 않거나 수술 전 병변의 침윤정도나 조직 분화도, 크기 등에 대한 평가가 모호할 경우에는 조기위암의 경우에서도 D2 이상의 림프절 광청술을 표준 술식으로 시행하는 것이 타당하리라 생각한다.(23)

위암의 예후인자로서 림프절 전이는 병변의 침윤 깊이와 함께 가장 중요한 예후인자로 인정되고 있다. 림프절 전이의 평가 방법으로 UICC와 일본위암연구회 모두 전이 림프절의 해부학적 위치에 근거하여 림프절의 병기를 구분하여 왔다. 그러나 각각의 림프절에 대하여 해부학적 위치를 결정하는데 현실적인 어려움이 따르고 어느 정도 인위적이고 주관적일 수밖에 없으며 경우에 따라서는 부정확한 해부학적 위치 파악으로 인해 병기가 달라질 가능성도 배제할 수 없다. 이에 림프절 전이에 대한 보다 단순하고 객관적인 평가 방법의 필요성을 절감하여 림프절의 해부학적 위치보다는 전이된 림프절의 개수, 절제된 림프절 개수에 대한 전이된 림프절 개수의 비율 등 정량적인 방법에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. 저자는 1987년 전이된 림프절의 개수를 0, 1~3, 4 이상으로 구분하여 림프절의 병기를 나눌 것을 제안하였고,(24) 다른 많은 보고들도 구분하

는 림프절의 개수에는 약간의 차이가 있으나 이에 동조하고 있으며, (25-27) 1997년에 다섯번째로 개정된 UICC의 림프절 병기도 전이된 림프절의 개수에 따라(0, 1~6, 7~15, 16 이상) 구분하고 있다. 위암의 수술에 있어서 D2 이상의 림프절 절제가 대부분의 나라에서 표준술식으로 인정되고 있는데, 광범위한 림프절 절제를 함으로써 전체 절제되는 림프절의 수가 증가하고 이에 따라 제거된 림프절에 대한 전이 림프절의 비율도 변화한다. 따라서 전체 제거된 림프절 개수에 대한 전이 림프절 개수의 비율이 보다 포괄적이고 정확하게 예후를 반영하는 인자가 될 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구에서 다변량 분석상 림프절 전이에 대한 인자로서 전이된 림프절의 개수나 절제된 림프절의 개수는 의미 있는 인자가 아닌 반면, 절제된 림프절 개수에 대한 전이된 림프절 개수의 비율이 의미 있는 독립적 예후인자였다. 이 결과는 D2 림프절 광청술이 표준 술식으로 시행되고 있는 상황에서는, 전이된 림프절의 개수나 절제된 림프절의 개수보다 전이된 림프절의 비율이 더욱 세밀하고 포괄적으로 생존율을 반영한다는 것을 의미한다. 림프절 절제의 범위에 대해서는 논란의 여지가 있지만 동양과 서양의 생존율의 차이는 병변의 조기발견과 더불어 광범위한 림프절 광청술 등의 수술의 근치성에 기인한다고 사료된다. 따라서 수술 전 또는 수술 중에 림프절 전이여부와 병기를 정확히 평가할 수 없는 현 상황에서는 D2 이상의 림프절 광청술이 위암 수술의 표준술식이 되어야 한다.

3기 위암환자의 수술 후 보조요법에 따른 생존율을 보면, 수술 후 조기에 면역요법과 화학요법을 시행하는 면역화학수술요법의 경우 44.8%, 수술 후 화학요법만 시행한 경우 36.8%, 수술만 시행한 경우 27.2%로 통계적으로 유의하게 생존율의 차이를 보였다. 저자의 이전 무작위 전향적 연구 결과 보다 생존율의 차이가 미미한 것은 이 연구 결과가 후향적 연구이고 무작위 환자 선택이 이루어지지 않은 데에 기인한다고 사료된다.

결 론

수술 후에 시행되는 면역화학요법은 암치유면에서 고찰하면 더 이상 보조요법이 아니며 오히려 전신요법인 면역화학요법이 더욱 중요한 치료일 수 있다. 따라서 필자는 더 이상 보조요법이란 말을 사용하지 않고 근치수술, 수술 후 화학요법, 면역요법의 다학적 치료법을 면역화학수술요법(Immunochemosurgery)으로 호칭하고 있다. 결국 위암에서도 적극적인 Immunochemosurgery로 생존율을 증가시키고 치유를 시킬 수 있다고 믿으며, 면역화학요법의 방법에 대해 더욱 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Buchholtz TW, Welch CE, Malt RA. Clinical correlates of resectability and survival in gastric carcinoma. *Ann Surg* 1978; 188:711-715.
2. Allum WH, Powell DJ, McConkey CC. Gastric cancer: a 25-year review. *Br J Surg* 1989;76:535-540.
3. Akoh JA, MacIntyre IMC. Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br J Surg* 1992;79:293-299.
4. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach: a patient care study by the American college of surgeons. *Ann Surg* 1993;218:583-592.
5. Kim JP. The concept of immunochemosurgery in gastric cancer. *World J Surgery* 1987;11:465-472.
6. Kim JP. Immunochemosurgery as a new approach to reasonable treatment of advanced cancer. *Annals Academy of Medicine* 1988;17:48-54.
7. Kim JP. Current problems in gastric cancer surgery with special emphasis of immunochemosurgery. *German Journal of Gastroenterology* 1989;24:273-275.
8. Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yang HK. Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery. *Ann Surg* 1992;216(3):269-279.
9. Kim JP, Kim YW, Yang HK, Noy DY. Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3926 gastric cancer patients. *World J Surgery* 1994;18:872-878.
10. Moertel CG, Mittelman JA, Bakemeier RF, Engstrom P, Hanley J. Sequential and combination chemotherapy of advanced Gastric Cancer. *Cancer* 1976;38:678-682.
11. 김진복, 유인협. 위암의 진행과 면역성의 변화. *대한외과학회지* 1978;20:195-204.
12. Mathe G. Active immunotherapy. *Adv Cancer Res* 1971;14:1-36.
13. Morton DL, Eilber FR, Holmes EC, Hunt JS, Ketcham AS, Silverstein MJ, Sparks FC. BCG immunotherapy as a systemic adjunct to surgery in malignant melanoma. *Med Clin North Am* 1976;60:431-439.
14. Rosenberg SA. Lymphokine-Activated Killer Cells: A new approach to immunotherapy of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;7:595-616.
15. Powles RO, Crowther D, Bateman CJT, Beard ME, McElwain TJ, Russell J, Lister TA, Whitehouse JM, Wrigley PF, Pike M, Alexander P, Fairley GH. Immunotherapy for acute myelogenous leukemia. *Br J Cancer* 1973;28:365-376.
16. Gutterman JU, Cardenas JO, Blumenschein GR, Hortobagyi G, Burgess MA, Livingston RB, Mavligit GM, Freireich EJ, Gottlieb JA, Hersh EM. Chemoimmunotherapy of advanced breast cancer: Prolongation of remission and survival with BCG. *Br Med J* 1976;2:1222-1225.
17. Richman SP, Livingston RB, Gutterman JU, Suen JY, Hersh

- EM. Chemotherapy versus chemoimmunotherapy of head and neck cancer: Report of a randomized study. *Cancer Treat Rep* 1976;60:535-539.
18. Hattori T, Mori A, Hirata K, Ito I. Five-year survival rate of gastric cancer patients treated by gastrectomy, large dose of mitomycin-C and/or allogeneic bone marrow transplantation. *Gann* 1972;63:517-522.
 19. Okudaira Y, Sugimachi K, Inokuchi K, Kai H, Kuwano H, Matsuura H. Postoperative long-term immunochemotherapy for esophageal carcinoma. *Jpn J Surg* 1982;12:249-268.
 20. Suga S, Tsunekawa H, Washino M, Makino N, Tamura Z, Goto S. Treatment of gastric cancer, with special reference to the survivals of the cancer patients treated with multiple combination MFC therapy or immunochemotherapy of MFC plus OK-432 (NSCB116209). *Gastroenterologia Japonica* 1977;12:20-46.
 21. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39:3861-3864.
 22. Nissen-Meyer R, Kjellgren K, Malmio K, Mansson B, Narin T. Surgical adjuvant chemotherapy-results with one short course with cyclophosphamide after mastectomy for breast cancer. *Cancer* 1978;41:2088-2098.
 23. Hur YS, Yang HK, Kim JP. Factor analysis associated with lymph node metastasis in 1301 early gastric cancers. *J Korean Surg Society* 1995;49(1):68-76.
 24. Kim JP, Jung SE. Patients with gastric cancer and their prognosis in accordance with number of lymph node metastases. *Scand J Gastroenterol* 1987;22(suppl 133):33-35.
 25. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993;11 (10):1894-1900.
 26. Isozaki H, Okajima K, Kawashima Y, Yamada S, Nakata E, Nishimura J. Prognostic value of the number of metastatic lymph nodes in gastric cancer with radical surgery. *J Surg Oncol* 1993;53:247-251.
 27. Adachi Y, Kamakura M, Mori H, Baba Y, Maehara Y, Sugimachi K. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:414-416.
-