

위암의 근치적 절제 후 발생한 뇌 전이

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹국민건강보험공단 일산병원 외과

김용일¹ · 이준호 · 윤성현¹ · 노성훈 · 민진식

Brain Metastasis after a Gastrectomy for Gastric Cancer

Yong Il Kim, M.D.¹, Jun Ho Lee, M.D., Seong Hyeon Yun, M.D.¹, Sung Hoon Noh, M.D. and Jin Sik Min, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ¹Department of Surgery, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Ilsan, Korea

Purpose: The common features of brain metastases from gastric cancer are unknown because brain metastasis is an uncommon pattern of metastasis. The purpose of this study was to investigate the clinical features of and the prognosis for patients with brain metastases after a curative resection for gastric cancer.

Materials and Methods: Twenty-one (21) cases of patients with brain metastases of gastric cancer, who had been treated at the Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, were assessed retrospectively.

Results: The mean age was 55.8±9.6 years (range: 34~70 years), and the male-to-female ratio was 2.5 : 1. The most common neurologic symptom was headache (38.5%), and no patient was free from the neurologic symptoms. The incidence of parenchymal metastasis (PM: 76.2%) was higher than that of leptomeningeal metastasis (LM: 19.0%). Patients with gastric cancer and brain metastasis showed high rates of blood and lymphatic vessel invasion (lymphatic vessel invasion: 85.7%; blood vessel invasion: 80.9%). According to Lauren's classification, the incidence of intestinal types was 14/21 (66.7%), that of diffuse types was 3/21 (14.3%) and that of mixed types was 4/21 (19.0%). The mean interval between the gastrectomy and the diagnosis of brain metastasis was 24.7±4.0 months (PM: 26.8 months; LM: 20.3 months). The median period of survival after diagnosis of brain metastasis was 2 months for paren-

chymal metastasis and 0 months for leptomeningeal metastasis.

Conclusion: During a follow-up period, patients with neurologic symptoms should be suspected of having brain metastasis. Early diagnosis and treatment is the only hope to prolong survival in such patients. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:113-118)

Key Words: Gastric cancer, Brain metastasis
중심 단어: 위암, 뇌전이

서 론

위암은 진단방법의 발달과 더불어 확대영역 림프절 광청술, 항암 화학요법, 면역요법 등을 이용한 다병합 치료 등이 시행됨에 따라 생존율이 향상되고 있으나 한국인의 남녀 모두에서 암에 의한 사망원인 1위를 차지하는 흔한 암이다.(1)

위암의 사망은 대부분 재발에 의한 것으로 재발의 경우 재수술로 근치적 절제가 가능한 경우도 있으나, 대부분 복막 재발이나 혈행 재발로 치료가 어렵고 예후도 불량하다. 특히 복강 외 장기로 혈행 재발한 뇌 전이는 매우 드물게 나타나, 증례 등의 형식이나,(2-4) 원발암의 수술여부와 관계 없이 13예의 뇌 전이를 보고한 문헌 등이 있을 뿐이다.(5)

과거에는 뇌종양 중 전이성 병변이 차지하는 빈도가 10% 정도로 알려져 있었으나 최근 들어 진단 기법의 향상 등으로 뇌종양 중 전이성 병변이 가장 흔한 것으로 알려져 있으며 부검 결과 등을 통해 뇌 전이는 모든 암 환자의 20~40%에서 발견이 되는 것으로 알려져 있다.(6) 이러한 뇌 전이는 암환자의 생존율이 증가할수록 함께 증가하는 추세이기 때문에 위암의 경우에도 그 빈도가 증가할 것으로 예상된다.

이에 저자들은 위암으로 근치적 위 절제술 후 추적관찰 중 뇌전이가 발견된 환자에서 임상병리학적 특성 및 예후를 알아보고자 하였다.

책임저자 : 노성훈, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-361-5549, Fax: 02-313-8289
E-mail: sunghoon@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2001년 1월 6일, 게재승인일 : 2001년 2월 25일

방 법

연세대학교 의과대학 외과학교실에서 1987년부터 1997년까지 11년간 위선암으로 근치적 위 절제술을 시행 받은 환자로 추적관찰 중, 뇌 전이로 진단된 21예를 대상으로 후향적 연구를 하였다. 수술은 모든 환자가 종양의 위치와 육안적 소견에 따라 전절제 혹은 아전절제의 수술을 받았으며, D2 이상의 림프절 광청술을 시행 받은 환자로 위암의 병기 결정은 제5판 UICC TNM 분류법에 따라 분류하였다.(7) 모든 환자는 이학적 검사, 임상병리 검사(CEA, CA19-9 포함), 흉부 및 복부 X-rays, 복부 및 골반 초음파 검사, 컴퓨터 단층 촬영으로 이루어진 추적 관리 프로토콜에 따라 정기적인 추적 관찰을 받는 것을 원칙으로 하였다. 추적 관리의 기간은 TNM 병기에 따라 환자별로 차이를 두었다. 조기 위암의 경우에는 첫 2년간 3개월 간격으로 하였고, 그 이후 3년은 6개월 간격으로 추적하였다. 병기 II 이상의 진행 병기의 경우에는 첫 일년간 2개월 간격, 둘째 해에는 3개월 간격, 그 이후에는 4개월 간격으로 추적관찰 하였다. 조기 혹은 진행 병기에 관계없이 위내시경 및 컴퓨터 단층 촬영 검사는 1년 간격을

원칙으로 하였고, 재발의 징후가 의심되는 경우에는 수시로 재발의 진단에 필요한 검사들을 시행하였다.

대상 환자들의 마지막 추적 종료일은 1999년 12월 31일까지 이었으며, 당시 2명(10%)의 환자가 뇌 전이 진단 후 생존해 있었고 환자들의 중앙 추적일수는 20개월(3~71개월)이었다. 재발이 확인된 진단 당시의 재발 부위에 따라 세 군으로 분류하여 국소부위 재발군(locoregional recurrence), 복막 재발군(peritoneal recurrence), 혈행성 재발군(hematogenous recurrence)으로 나누었다.

국소부위 재발군의 주변 림프절의 경계는 perigastric, left gastric, common hepatic, celiac, hepatoduodenal lymph nodes 및 retro-pancreatic, mesenteric, para-aortic nodes 들로 하였다. 국소부위 재발군의 진단은 내시경, 초음파, CT 혹은 재수술에 의한 판정으로 이루어졌다. 복막 재발군은 초음파, CT, 대장 조영술, IVP 등의 방사선과적 검사나, 재수술, 악성 복수, 직장 수지 검사상의 rectal shelf, 촉진되는 복부 종괴, 보존적 치료로 호전되지 않는 장폐쇄, 폐쇄성 수신증 등의 임상적 징후들로 진단되었다. 혈행성 재발군은 흉부 X-ray, 초음파, CT, scintigrams 등의 방사선 검사와 생검에 의한 병리학적 진단에 의거하였다.

뇌 전이의 경우, 문진을 통해 신경학적 증상이 있는 대

Table 1. Clinicopathologic features of brain metastases from gastric cancer

No	Age/Gender	Stage	Metastatic site	Other metastatic site	LVI*	BVI*	Lauren's classification
1	66/M	II	PM [‡]	Neck, lung	-	-	Intestinal
2	64/F	II	PM	Bone	+	+	Mixed
3	34/M	IV	PM	Liver	+	+	Mixed
4	61/M	Ib	PM		-	+	Intestinal
5	49/M	II	PM	Liver	+	+	Intestinal
6	70/M	IIIb	PM	Liver	+	+	Intestinal
7	64/M	IIIa	PM	Lt. adrenal gland	+	+	Intestinal
8	50/M	IV	PM+LM	-	+	+	Intestinal
9	63/M	IIIb	PM	-	+	+	Intestinal
10	53/M	IIIa	PM	Liver	-	-	Intestinal
11	65/M	IIIa	PM	Liver	+	-	Intestinal
12	53/F	II	PM	-	+	+	Diffuse
13	51/M	IIIb	PM	Bone	+	+	Diffuse
14	63/M	IIIb	PM	Lt. Supra-clavicular LN [§]	+	+	Intestinal
15	61/M	IV	PM	Carcinomatosis	+	+	Mixed
16	45/M	II	LM	Lung	+	+	Intestinal
17	66/M	IIIb	LM	Carcinomatosis	+	+	Mixed
18	46/F	IV	LM	Bone	+	-	Diffuse
19	49/F	IIIa	LM	Bone	+	+	Intestinal
20	53/F	IIIa	PM	Bone	+	+	Intestinal
21	42/F	IIIa	PM	Bilateral ovaries	+	+	Intestinal

*lymph vessel invasion, † blood vessel invasion, ‡ parenchymal metastasis, §lymph node, ||leptomeningeal metastasis

Table 2. Clinical features of operation and follow up results

No	Operation	Adjuvant treatment	Diagnosis of metastasis	Treatment of brain metastasis	Period after operation (months)*	Survival duration (months)†
1	Subtot‡	None	MRI	Radiotherapy	48	1
2	Subtot	5Fu+DDP	CT	Conservative	71	0
3	Total§	5FU+ADR	CT	Radiotherapy	15	7
4	Total	None	CT	Conservative	25	0
5	Subtot	5DFUR+MMC	CT	Radiotherapy	27	6
6	Subtot	5FU+MMC	CT	Radiotherapy	16	3
7	Subtot	FEP	MRI	Radiotherapy	28	3
8	Subtot	FAM	CT	Radiotherapy	9	14
9	Total	None	MRI	Conservative	32	
10	Subtot	-	CT	Radiotherapy	53	26
11	Total	FAM	CT	Radiotherapy	5	2
12	Subtot	None	CT	Gamma knife	8	2
13	Subtot	FAM	CT	Gamma knife	8	2
14	Subtot	-	CT	Radiotherapy	37	5
15	Total	FAM	CT	Radiotherapy	17	0
16	Subtot	FA	CT	Conservative	9	2
17	Subtot	FAM	Nerologic examination	Conservative	37	0
18	Total	Furtulon	CT	Conservative	4	1
19	Subtot	None	Nerologic examination	Conservative	1	0
20	Subtot	FAM	CT	Radiotherapy	26	3
21	Subtot	FAM	CT	Conservative	41	1

*period between the operation of primary gastric cancer and diagnosis of brain metastasis, † survival duration after the diagnosis of brain metastasis, ‡ subtotal gastrectomy, § total gastrectomy.

상환자의 이학적 검사를 신경과 의사가 시행하였고, 뇌 전이가 의심되는 경우, CT, MRI나 뇌척수액 검사 등을 시행하여 병소를 확인하였다. CT나 MRI 상 다발성 병소를 보이는 경우, 백질과 회백질 경계부에 병소가 존재하는 경우, 작은 종양핵이 있으면서 주위에 혈관성 부종이 존재하는 경우 등에 뇌 전이를 의심하였다. 뇌척수 재발 부위는 뇌실질 전이(parenchymal metastasis, PM)와 연수막 전이(leptomeningeal metastasis, LM)로 분류하였으며, 재발부위가 두 곳인 경우 각각의 재발로 중복 분류하였다.

결 과

대상환자 21명중 남자가 15명, 여자가 6명으로(남녀비 2.5 : 1) 남자에서 두 배 이상 많았고 평균연령은 55.8세(34~70세)였다. 원발암 수술 후 뇌 전이 진단까지 기간은 PM의 경우 26.8개월, LM 20.3개월로 평균 24.7±4.0개월

이었고(최단 3개월, 최장 71개월로), 뇌전 이후 중위 생존 기간은 PM 2개월, LM 0개월이었다(Table 1, 2).

1) 임상적 특징

모든 환자가 신경학적 증상을 호소하였으며, 가장 많은 신경학적 증상은 두통으로 38.1%(8예)에서 있었고, 그 외 의식의 명료도 변화, 발작, 언어장애, 운동장애 등의 증상을 호소하였다. 뇌전산화단층촬영이나 뇌자기공명촬영상 다발성 병변을 보이거나 단발성 병변이라도 경계가 불명확하고 주변에 혈관성 부종을 보였다(Fig. 1).

2) 전이 양상

뇌 전이를 보였던 21예의 환자 중 뇌 실질에 전이를 보였던 경우가 16예(76.2%)였고, 연수막 전이를 보였던 예가 4예(19.0%), 뇌 실질 및 연수막 모두에 중복전이를 보인 경우가 1예(4.8%)였다(Table 1). 뇌 전이의 부위별 빈도는

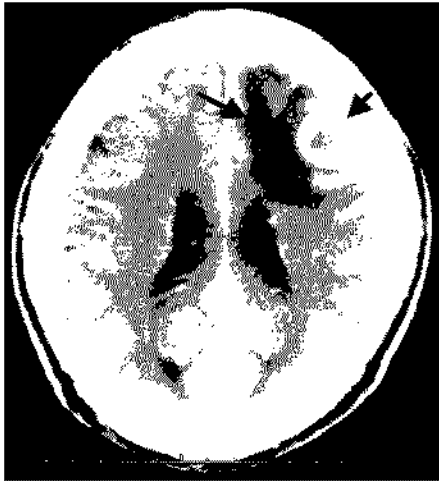


Fig. 1. Plain computed tomography image of the head. A marked tumor with a high-density area and a peritumoral low density-area in the cerebrum (arrows) is observed.

전두엽이 가장 많았고(9예, 42.9%), 다발성 전이(3예, 14.3%), 후두엽(2예, 9.5%), 소뇌(2예, 9.5%), 측두엽(1예, 4.8%)의 순이었다. 뇌전이 환자에서 동반된 기타 전이 부위로는 혈행성 전이가 가장 많은 빈도를 보였으며, 골전이 4예, 간전이 3예, 복막전이 3예가 있었고 그 외 복부 대동맥 림프절 전이 및 폐 전이가 있었다.

3) 원발암의 병리학적 특성 및 치료

조직형에 따른 빈도는 고분화 선암 2예(9.5%), 중등도분화 선암 10예(47.6%), 저분화 선암 5예(23.8%), 인환세포암 4예(19.0%)였다. Lauren의 분류법에 따른 빈도는 장형(intestinal type)이 14예(66.7%), 미만형(diffuse type) 3예(14.3%), 혼합형(mixed type) 4예(19.0%)였다. 림프관 침윤 빈도는 침윤이 있었던 경우가 18예(85.7%), 침윤이 없었던 예가 2예(9.5%)였다. 혈관 침윤은 17예(80.9%)에서 침윤을 보였고, 3예(14.3%)에서 음성이었다. 대상환자의 암병기는 IB: 1예(4.7%), II: 7예(33.3%), IIIA: 6예(28.6%), IIIB: 4예(19.0%), IV: 3예(14.3%)였다. 원발암에 대한 치료는 위전절제술을 시행 받은 경우가 5예(23.8%), 아전절제술이 16예(76.2%)였고, 수술 후 항암요법이 시행된 환자의 경우 5FU 등을 기본으로 하는 항암 치료를 시행 받았다(Table 1, 2).

4) 뇌전이의 치료 및 결과

대상환자 중 11예(52.4%)가 전뇌 조사를(whole brain external irradiation) 받았고 조사량은 3000~3500 rads였다. 감마나이프 수술은 2명(9.5%)의 환자에서 시행되었고, 나머지 8명(38.0%)의 환자는 대증적 치료만 시행 받았다. 대

상환자 전 예에서 사망시점까지 추적이 가능하였고, 방사선 치료를 시행한 환자에서 뇌 전이 진단 후 생존기간은 평균 6.4개월, 감마나이프 치료를 시행한 2예의 경우는 2개월, 그 외 대증요법만으로 치료한 경우 생존기간은 0.8개월이었다. 뇌 실질 전이와 연수막 전이의 생존율은 각각 4.0개월, 0.8개월로 연수막 전이에에서 짧은 생존율을 보였다. 장기 생존예로는 뇌전이 진단 후 추적 정밀조사에서 간 전이까지 확인되어 뇌전이 부위에 전뇌 조사 치료를 시행 받고 26개월을 생존했던 경우가 최장 생존예였다(Table 2).

고 찰

위암환자에서 뇌 전이의 빈도는 매우 드물게 보고되고 있어, 몇몇 중례 보고나, 소수의 환자를 대상으로 한 보고여서 발생빈도 및 위험인자 규명이 어렵고, 치료방법, 생존율 및 치료 후의 결과분석에 어려움이 있다.

위암 환자의 뇌전이 빈도는 Yoo등(8)의 보고에서 재발 환자의 1.6%, 김등(5)은 진행암 환자의 0.16%, Abrams등(9)은 8.3%로 보고하고 있고, 그 외 문헌보고의 빈도는 1.0~9.5% 정도이다. 저자들의 경우 외국보다 비교적 낮은 빈도의 뇌 전이를 보인 것은 우리나라 국민의 경색상 뇌 전이가 의심되는 경우 환자 및 보호자가 확진을 위한 추가적인 검사를 거부하는 경향이 있고, 외국에서와 같이 부검을 시행하지 않기 때문에 실제 발생 빈도보다 적은 수의 환자에서 발견되는 것으로 사료된다. 위암의 재발 환자의 경우 남녀비는 남자에서 많은 것으로 보고되고 있고, (8,9) 저자들의 뇌 전이 경우도 남자에서 많았는데, 이는 위암의 빈도가 비교적 남자에 많기 때문으로 사료된다.

뇌 전이가 의심되는 환자에서 가장 흔한 임상양상은 신경학적 증상으로 거의 모든 환자에서 나타난다. 이때 나타나는 신경학적 증상은 빈도의 차이는 있으나 다른 보고와 마찬가지로 저자들의 경우에서도 모든 환자에서 신경학적 증상을 보였으며 가장 많은 신경학적 증상으로 두통이 38.5%(8예) 있었고, 그 외 의식의 변화, 발작, 언어장애, 운동장애 등이 있었다.

대부분의 경우 뇌 전이는 말기 단계에 발견되는 소견이기 때문에 치료의 제한을 받게 되고 중복 재발인 경우가 많아 대부분 신경학적 증상의 치료도 적극적인 치료보다는 대증적 치료에 의존하거나 고식적 치료를 시행하게 된다.

원발암의 경우 문헌보고 대부분이 근층 이상의 침윤이 있는 진행암에서 뇌전이가 있는 것으로 보고되고 있으나 저자들의 경우 한 예에서 위암 수술 당시 I기(점막 하층암)를 보였으며, Nomura등(4)이 보고한 뇌 전이의 경우에서도 원발암이 조기위암(점막 하층암)으로 뇌전이가 발생하는 예가 있어 원발암이 항상 진행암인 것으로 간주하기는 어려울 것으로 사료된다. 저자들의 예와 Nomura의 보

고 예를 보면 두 예 모두 조기위암이었으나 점막 하층암이었고 림프절 전이가 있었으며, 특히 저자들 예의 경우 원발암이 림프관 및 혈관 침윤 소견을 보였다.

Yoo등(6), Saito등(10)도 림프절 전이는 혈행 재발의 상대 위험도가 매우 높아 밀접한 관련이 있는 것으로 보고하였고, 특히 원발암의 장막하층 혈관 침윤이 있는 경우에 혈행 재발이 많았다고 보고하였다. 저자들의 환자에서도 85.7%에서 림프관 침윤 소견을 보였고, 80.9%의 환자에서 혈관 침윤 소견을 보여 림프관 침윤 및 혈관 침윤이 뇌 전이와 상관관계가 있을 것으로 사료된다.

위암의 혈행 전이와 관련이 있는 인자로는 VEGF와 미세혈관의 수가 있다. VEGF의 경우 신생혈관 생성과 밀접한 관련이 있고, 국소 면역체계와 관련이 있는 수지상세포(dendritic cell)의 기능적 발달을 억제하는 것으로 보고되었고, 그 발현이 상관관계 다변량 회귀분석을 통해 혈행 재발과 관련이 있음을 시사하여,(11) 뇌 전이와 관련이 있을 것으로 사료된다. Tanigawa등(12)은 미세혈관의 수도 혈행 재발과 밀접한 관련이 있는 인자로 다변량 회귀분석을 통하여 보고하였으나, 관찰자 및 경계값, 사용되는 항체에 따라 다른 결과를 보일 수 있는 문제점이 있다. 조직학적 특징은 진행암의 경우 비교적 분화도가 나쁜 저분화선암, 수질성 암종(medullary carcinoma) 혹은 Lauren의 장형이나, Ming의 침윤형에서 뇌전이 및 혈행 전이가 많은 것으로 보고되고 있고,(13) 조기위암 재발의 경우 분화암에서 혈행 전이가 많은 것으로 보고 되고 있는데,(14) 저자들 예의 경우 대부분(95.2%) 근층 이상을 침범한 진행암에서 분화암(고분화선암, 중등도분화) 12예(57%), 장형(intestinal type)이 14예(66.7%)로 분화도나 Lauren 분류에 따른 차이는 관찰할 수 없었다.

전이 양상은 뇌실질 전이가 많았고(76.2%) 이는 일반적인 소화기 악성종양의 뇌전이 양상과 일치한 결과를 보였으며, 원발암 진단시점에서 뇌전이 진단까지 기간분석에서 뇌실질 전이의 경우 26.8개월, 연수막 전이 20.3개월 이었고, 뇌전이 후 평균 생존기간도 뇌실질전이 4.0개월, 연수막전이 0.8개월로 연수막전이의 경우가 더욱 빠른 암세포의 파급 및 다른 전이 경로가 있을 가능성을 제시한 소견과도 일치하는 결과를 보였다.(5)

치료에 따른 생존기간은 방사선 치료(brain external beam radiation)를 시행한 11예의 환자에서 뇌전이 진단 후 생존기간은 0개월에서 6개월 사이였고, 감마나이프 치료를 시행한 2예의 경우 2개월, 그 외 대증요법만으로 치료한 경우 생존기간은 0개월에서 2개월로 치료를 받은 환자에서 생존기간이 길었다. 비록 한 예이기는 하나 저자들의 경우 적극적인 치료로 뇌 전이 진단 후 26개월의 생존을 보인 환자가 있어 적용이 되는 환자의 선별과 치료에 대한 연구가 추후 필요할 것으로 사료된다.

결 론

위암환자에서 뇌 전이의 빈도는 매우 드물지만 조직 소견상 림프관 및 혈관 침윤 소견을 보이는 원발암을 갖는 환자가 추적 관찰기간 동안 신경학적 증상을 호소하는 경우 혈행 전이에 의한 신경학적 증상의 유발 가능성을 고려한 뇌단층촬영이나 뇌자기공명영상촬영, 뇌척수액 검사 및 신경학적 검사 등을 통해 뇌 전이의 조기 발견, 조기에 적극적인 치료로 환자의 신경학적 고통을 완화하고, 생존기간 연장 가능성을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. 보건복지부. 한국인 암등록 조사 자료 분석 보고서. 대한암학 회지 2000;32:827-834.
2. Kojima Y, Watanabe T, Sanada T, Hiramatsu Y, Nakane Y, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. A case report of brain metastasis due to an advanced gastric cancer. *Gan No Rinsho* 1988;34:1731-1734.
3. Nakabayashi H, Murata K, Sakaguchi M, Nakajima K, Katsuyama J. Choid plexus metastasis from gastric cancer case report. *Neurol Med Chir* 1994;34:183-186.
4. Nomura T, Yoshikawa T, Kato H, Nikkuni K, Sasaki K, Shirai Y, Hatakeyama K. Early gastric cancer manifested as brain metastasis: Report of a case. *Surg Today* 1997;27:334-336.
5. Kim M. Intracranial involvement by metastatic advanced gastric carcinoma. *J Neuro Oncol* 1999;43:59-62.
6. Cairncross JG, Posner JB. The management of brain metastases. In: Walker MD *Oncology of the nervous system*. Boston: Nihoff, 1983, eds.
7. Sobin LH, Wittekind CH. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours. 5th ed. New York: Wiley, 1997;59-62.
8. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242.
9. Abrams HL, Sprio R, Goldstein N. Metastasis in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3:74-85.
10. Saito H, Tsujitani S, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Expression of vascular endothelial growth factor correlates with hematogenous recurrence in gastric carcinoma. *Surgery* 1999;125:195-201.
11. Gabrilowich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nature Med* 1996;2:1096-1103.
12. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Shimomatsuya T, Horiuchi, Muraoka R, Iki M. Extent of tumor vascularization

correlates with prognosis and hematogenous metastasis in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:2671-2676.

13. Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Cancer* 1992;70:

1642-1466.

14. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Recurrence of early gastric cancer. *Cancer* 1993;72:3174-3178.
-