

장막 침윤이 없는 위암 환자에서 수술 후 보조적 화학 요법에 대한 전향적 연구 - 중간 보고 -

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 일반외과학교실

김용호 · 김병식 · 이창환 · 김완수 · 육정환 · 오성태 · 박건춘

Prospective Randomized Trial for Postoperative Adjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer Patients without Serosal Invasion -Preliminary Report-

Yong-Ho Kim, M.D., Byung-Sik Kim, M.D., Chang-Hwan Lee, M.D., Wan Su Kim, M.D., Jung-Whan Yook, M.D., Sung-Tae Oh, M.D. and Kun-Choon Park, M.D.

Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: We have carried out prospective randomized clinical trial to compare survival benefit and side effect among three postoperative adjuvant chemotherapeutic regimens in serosa-negative gastric cancer patients.

Materials and Methods: Total 317 cases were recognized as serosa negative and randomized into three groups at operating room. Out of them, 172 cases were excluded because of various reasons and 135 cases were analyzed finally; Group A 36 cases, Group B 49 cases, Group C 50 cases. Group A were treated with intravenous FP combination therapy, group B with MF combination therapy and group C with oral UFT® (mixture of Tegafur and Uracil) for one year. The median follow-up period was 30 months.

Results: 88.9% of Group A, 83.7% of Group B and 90.4% of Group C received adequate chemotherapy. The complication rates of Group A (44.4%) was significantly higher than group B (20.4%) and group C (24.0%) ($P < 0.05$). Most frequent complications were nausea and vomiting. The 3-year survival rates and disease-free survival rates were 92.2% and 89.9% respectively (Group A: 96.6%, 87.8%, B: 90.3%, 87.7%, C: 95.7%, 93.8%). There were no significant differences in survival rate and disease-free survival rate among

the three groups ($P > 0.05$).

Conclusion: This study might suggest that the survival benefit of postoperative adjuvant chemotherapy for gastric Pseudomonas aeruginosa, and therefore it may be a useful adjunct tool for detection of Pseudomonas aeruginosa infection in combination with other conventional techniques. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:221-227)

Key Words: Gastric cancer, Adjuvant chemotherapy, Toxicity, Survival rate

중심 단어: 위암, 보조적 항화학 요법, 독성, 생존율

서 론

위암은 근치적 위절제술을 시행한 후에도 국소적 재발이나 원격 전이 등으로 사망하는 경우가 많아 결국 수술만으로 만족할 만한 치료 성적을 얻을 수 없었다. 그래서 더 나은 생존율의 향상을 위하여 수술 후 보조 화학요법을 사용하고 있다. 그 효과에 대해서는 반응률이 약 30~50%까지 보고되고 있으나 아직 논란이 많은 상태이고, 이 보조적 화학요법에 대한 여러 연구 결과들을 metaanalysis한 결과 현재로는 위암에서 근치적 위절제술 후 보조적 화학요법은 모든 환자에서 권할 수 있는 표준 요법으로 인정될 수는 없다고 보고되어지고 있다. 또한, 위암의 수술 후 정맥 항화학 요법을 시행 받는 환자들은 항암제에 의한 부작용으로 많은 고통을 겪고 있다. 정맥 제제의 항암 약제들은 대부분에서 오심, 구토, 식욕 감퇴, 백혈구 감소증 등의 부작용과 정맥 주사제여서 외래 치료의 불편함을 가지고 있다. 5-FU의 전구 물질인 Tegafur와 Uracil을 혼합한 UFT라는 경구제제는 경구 투여라는 장점과 적은 부작용으로 인하여 위암 수술 후 보조 요법으로 사용되고 있다.

이에 저자들은 장막 침윤이 없는 위암 환자를 대상으로 수술 후 화학 요법으로 UFT 경구 투여 방법과 Mitomycin 정맥 투여, FP 정맥투여 방법으로 그 효과와 부작용을 비교 분석하여 중간 보고를 하는 바이다.

책임저자 : 김병식, 서울시 송파구 중남동 388-1
아산재단 서울중앙병원 일반외과, 138-736
Tel: 02-2224-3491, Fax: 02-474-9027
E-mail: bskim@www.amc.seoul.kr

접수일 : 2001년 11월 20일, 게재승인일 : 2001년 12월 10일

방 법

본 연구는 1996년 10월부터 1998년 3월까지 서울중앙병원 일반외과에서 위암으로 근치적 위절제술을 시행한 환자 중 육안적으로 장막 침윤이 없는 환자를 대상으로 수술장에서 난수표를 이용한 무작위방법으로 대상군을 분류하였다.

1) 대상 환자의 선정 조건

본 연구는 전향적 연구 방법으로 대상 환자의 선정 조건은 1) 병리학적으로 위선암으로 확진되고, 2) 근치적 위절제술을 받았으며, 3) 수술 중 육안적으로 장막 침윤이 없으며, 4) 환자의 ECOG 기준으로 grade 0에서 1이며, 5) 일반 혈액 검사에서 혈색소는 10 g/dl 이상, 백혈구 수는 4,000/mm³ 이상, 혈소판 수는 100,000/mm³ 이상이고, 6) 적절한 간기능 및 신기능을 가진 경우(total bilirubin 3.0 mg/dl 이하, sGOT는 정상치의 5배 이하, 혈청 creatinine은 2.0 mg/dl 이하)로 하였다. 수술 후 병리 조직 검사 상 병기 IA와 장막 침윤이 보이는 환자는 제외하였다.

2) 치료 방법

각 군은 수술장에서 무작위 표를 사용하여 A, B, C군으로 분류하여 수술 후 보조화학요법을 결정하였다. A군은 수술 3주 후에 FP 복합화학 요법을 시행하였다. 4주 간격으로 1일에서 5일까지 5-FU 1,000 mg/m²을 정주하고 Cisplatin 60 mg/m²을 1일에 정주하는 방법으로 6회 실시하였다. B군은 MF FP 복합화학 요법을 시행하였다. 수술 후 다음날, 2개월 및 4개월에 각각 Mitomycin C 6 mg/m²을 정주하고 식사가 가능해지면 Furtulon (Doxifluridine)을 12개월간 경구투여 하였다. C군은 UFT (a mixture of Tegafur and Uracil)를 식사가 가능해지면 하루에 체중이 60 Kg 이하 시 600 mg, 60 Kg 이상 시 900 mg을 12개월간 경구 투여하였다(1정: Tegafur 100 mg, Uracil 224 mg).

환자는 매 4주마다 투여 직전에 실시한 일반혈액검사에서 백혈구 수와 혈소판 수에 의해 투여량을 조절하였으며, 백혈구수가 3,000/mm³ 이하이거나 혈소판 수가 75,000/mm³ 이하이면 용량을 감소하거나 투여를 중단하였으며, grade 1, 2 정도의 독성이 발생 시에는 용량을 감소하거나 잠시 중단 후 다시 투여하였고 grade 3 이상의 독성이 발생 시에는 투여를 중단하였다.

위암의 재발여부를 확인하기 위해서 치료 기간 중에는 매 4주마다 이학적 검사 및 일반 혈액화학 검사를 시행하였고, 치료가 종료된 후 매 3개월마다 이학적 검사, 일반혈액 검사를 시행하였다. 종양 지표(CEA, CA19-9, CA72-4)는 매 3개월마다 검사하였고 흉부 단순촬영, 복부 컴퓨터 촬영 등을 매 6개월마다 시행하였고, 위내시경은 매

1년마다 시행하였다.

3) 치료 효과의 판정 방법

각 군간의 임상 병리학적 특성 및 재발, 사망률 등을 비교하였으며, 무병 생존 기간은 수술일로부터 재발이 확인되거나 최종 추적 관찰일까지, 전체 생존 기간은 수술일로부터 사망 또는 최종 관찰일까지로 계산하였다. 재발은 이학적 검사, 흉부 단순촬영 및 복부 컴퓨터 촬영, 시험적 개복술 등으로 확인하였다.

4) 부작용

화학 요법에 의한 부작용의 판정 기준은 WHO 분류에 의해 판정하였고 Grade 0-4까지로 구분하였으며, 크게 혈액학적 독성과 비혈액학적인 독성으로 구별하였고 비혈액학적인 독성의 경우는 구역 및 구토, 구강 내 점막염, 설사, 신독성 및 간독성 등을 구별하여 평가 분석하였다.

5) 자료 분석

각 군간의 생존율은 Kaplan-Meier 방법과 Generalized Wilcoxon test를 사용하였으며, 부작용의 발생 빈도는 Chi-square를 이용하여 비교 분석하였다.

결 과

본 연구는 1996년 10월부터 1998년 3월까지 서울중앙병원 일반외과에서 위암으로 근치적 위절제술을 시행한 환자 중 육안적으로 장막 침윤이 없는 317명의 환자를 대상으로 그 중 수술 후 병리조직검사 상 병기 IA 131예와 장막 침윤이 발견된 34예 및 치료를 거부한 17예의 환자를 제외한 135예를 조사 분석하였다(Table 1). A군은 36명, B군은 49명, C군은 50명이었다. 중간 추적 기간은 30개월(3~46개월)이었다.

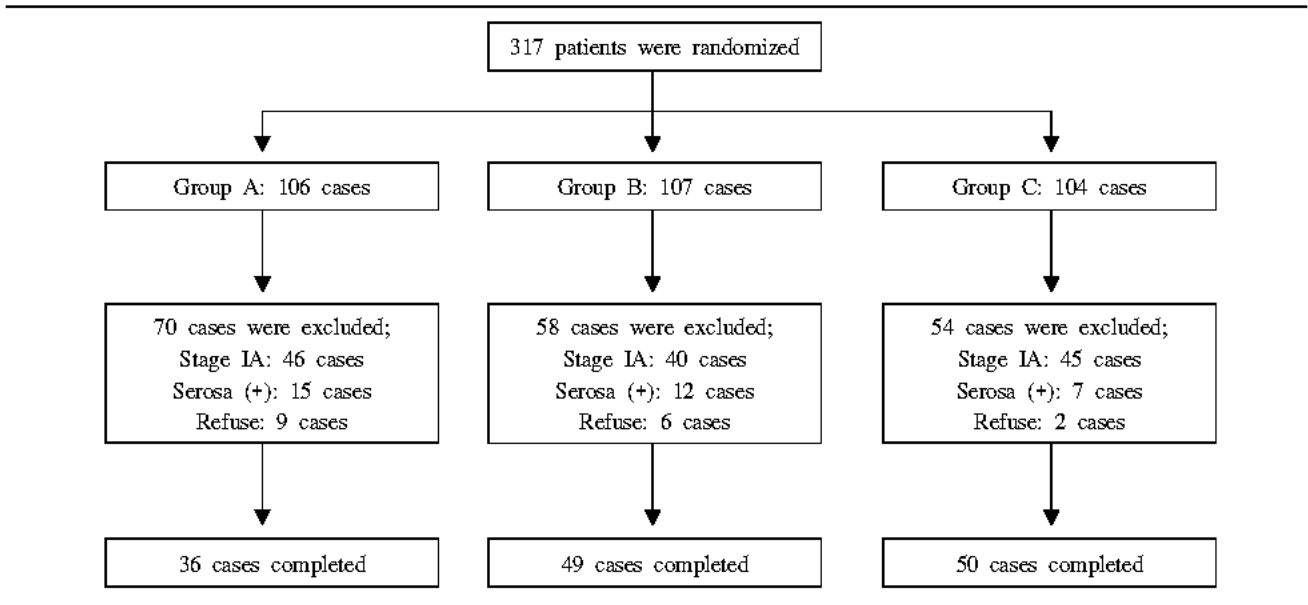
1) 환자의 임상 조직학적 특성

전체 환자에서 남녀비는 2.4 : 1이고 중간 연령은 55세였다. 종양의 위전정부에 위치한 경우가 가장 많았고, 대부분에서 위아전절제술과 제 2군 림프절清扫술이 시행되었다. 65.9%에서 림프절 전이가 있었고, 병기 IB와 II가 각각 66예(48.8%), 51예(37.7%)였다. 그리고 각 군간의 임상 조직학적 특성은 비슷한 결과를 보였다(P>0.05)(Table 2).

2) 치료 효과

각 환자들에서 보조적 항화학 요법을 모두 시행 받은 경우는 A군은 88.9% (6회 이상), B군은 83.7% (3회 이상) 그리고 C군은 90.4% (6개월 이상)이었다. 각 군간의 중간 생존 기간과 중간 무병 생존 기간을 비교해 보면 A군이 각각 31.7개월, 30.6개월, B군이 30.1개월, 29.8개월, C군이

Table 1. Trial profile



29.6개월, 29.6개월이었다. 3년 생존율과 3년 무병생존율은 92.2%와 89.9%였다(A군 96.6%, 87.8%, B군 90.3%, 87.7%, C군 95.7%, 93.8%) 각 군간의 3년 생존율과 3년 무병생존율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(P=0.33)(Fig. 1, 2). 또한 TNM 병기에 따라서도 3년 생존율과 3년 무병생존율은 유의한 차이는 없었다(P>0.05)(Table 5).

3) 부작용

보조적 항화학 요법에 의한 부작용은 총 38예(28.1%)에서 발생하였으며, 구역 및 구토가 20예로 가장 많았고 설사 7예, 백혈구 감소증 6예, 피부 착색 3예 그리고 간독성 2예 순이었다. 각 군별로는 A군은 총 16예(44.4%)에서 부작용이 발생하였으며 구역 및 구토가 11예로 가장 많았으며, 2예에서 부작용으로 인해 치료를 중단하였다. B군은 총 10예(20.4%)로 구역 및 구토가 5예로 가장 많았으며, 2예에서 부작용으로 인해 치료를 중단하였다. C군은 총 12예(24.0%)로 구역 및 구토와 설사가 각각 4예로 많았으며, 3예에서 부작용으로 인해 치료를 중단하였다. A군이 다른 군에 비해 통계학적으로 의미있게 합병증의 발생률이 높았다(P<0.05)(Table 3).

4) 재발 양상

총 135명의 환자 중 14예(10.4%)에서 재발이 확인되었는데, 원격 전이가 8예로 가장 많았으며 복막 파종 3예, 국소 재발 2예, 국소 재발 및 원격 전이 1예 순이었다. 각 군별로 보면 A군은 총 4예(11.1%)로 복막 파종 2예, 원격 전이 1예, 국소 재발 1예이었으며, B군은 총 6예(12.2%)로

원격 전이 3예, 국소 재발 및 원격 전이 1예, 복막 파종 1예, 국소 재발 1예이었으며, C군은 총 4예(8.0%)로 모두 원격 전이였다(Table 4).

5) 예후인자

전체 생존 기간에 영향을 미치는 예후인자들을 분석한 결과 단변량 분석에서 림프절 전이 정도와 종양의 림프관 및 혈관 내 침윤 등이 유의한 예후 인자들이었고(P<0.05), 보조적 화학 요법은 유의하지 않았다(P>0.05). 다변량 분석에서는 림프절 전이 정도만이 유의한 예후인자였다(P=0.003).

고 찰

위암은 우리 나라에서 가장 많이 발생하는 암으로 남자에서는 전체 악성 종양의 29.6%로 1위, 여자에서는 자궁암 다음으로 2위인 17.8%의 발생률을 차지하고 있다. 위암은 외과적 완전 절제가 유일한 치료이나 완전 절제가 가능한 경우가 높지 않으며, 많은 수에서 재발을 경험하게 된다. 또한, 조기 위암 환자가 증가하는 추세에 있지만 아직도 진단시 진행성 위암인 환자가 많다. 조기 위암의 경우는 수술만으로도 95% 이상에서 완치를 기대할 수 있으나 진행성 위암으로 발전하면 즉, 병기 2기나 3기 초반인 경우에는 5년 생존율이 70~80% 정도로 많이 낮아져 생존율의 향상을 위하여 수술 후 보조적 항암 요법들이 과거부터 최근까지 꾸준히 연구되어 치료에 적용되고 있으나 이렇다 할 좋은 치료 성적을 내는 약제는 현재까지

Table 2. The clinicopathologic features according to the adjuvant chemotherapy

	FP (36 cases)	MF (49 cases)	UFT (50 cases)	P value
Age (yrs.)	52.5	55.4	56.0	0.271
Sex (M : F)	2.0 : 1	2.5 : 1	2.6 : 1	0.849
Tumor mean size (cm)	4.5	3.5	3.5	0.653
Location	0.123			
Lower	20 (55.5%)	31 (63.3%)	38 (76.0%)	
Middle	15 (41.7%)	16 (32.7%)	11 (22.0%)	
Upper		1 (2.0%)	1 (2.0%)	
Whole	1 (2.8%)	1 (2.0%)		
Resection				0.406
Distal gastrectomy	34 (94.4%)	42 (85.7%)	46 (92.0%)	
Total gastrectomy	2 (5.6%)	7 (4.3%)	4 (8.0%)	
LN dissection				0.290
D1+α	2 (5.6%)	4 (8.2%)	1 (2.0%)	
D2	32 (88.8%)	45 (91.8%)	48 (96.0%)	
D2+α	2 (5.6%)		1 (2.0%)	
Depth of invasion				0.350
T1	7 (19.4%)	11 (22.4%)	4 (8.0%)	
T2	29 (80.6%)	38 (77.6%)	46 (92.0%)	
LN metastasis				0.083
N0	11 (30.6%)	15 (30.6%)	24 (48.0%)	
N1	20 (55.5%)	23 (46.9%)	18 (36.0%)	
N2	5 (13.9%)	11 (22.5%)	8 (16.0%)	
TNM stage				0.867
IB	17 (47.2%)	23 (46.9%)	26 (52.0%)	
II	15 (41.7%)	18 (36.8%)	18 (36.0%)	
IIIA	4 (11.1%)	8 (16.3%)	6 (12.0%)	
Histology				0.818
Well differentiated	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (8.0%)	
Moderate differentiated	11 (30.6%)	20 (40.8%)	15 (30.0%)	
Poorly differentiated	19 (52.7%)	21 (42.9%)	26 (52.2%)	
Signet ring cell type	4 (11.1%)	6 (12.2%)	4 (8.0%)	
Mucinous type			1 (2.0%)	

보고되어 있지 않다. 진행성 위암에 대한 복합 화학 요법으로 FAMTX (5-FU, Adriamycin, Methotrexate), EAP (Etoposide, Adriamycin, Cisplatin), ELF (Etoposide, Leucovorin, 5-FU), FP (5-FU, Cisplatin) 등 다제 복합 화학 요법으로 30~40% 정도의 반응률을 보고하고 있다. 그러나 이들 약제들은 탈모, 오심, 구토, 식욕 감퇴 등의 부작용 때문에 환자 및 가족들로부터 저항감을 받고 있다. 또한, 이들 화학요법 대부분이 정맥 주사제이어서 외래 치료가 불편하고 백혈구 감소증 등 혈액학적 독성에 대한 주기적인 검사가 필요하다.

5-FU는 진행성 위장관 악성 종양의 치료에 좋은 효과를 나타내지만, 근치적 절제술을 시행한 환자들에서 단독으로 사용시에는 생존율의 향상을 나타내지 못한다. 그래서

위암에 효과가 있는 Cisplatin과의 병합 요법인 FP 복합 화학 요법이 널리 사용되어 50~60% 정도의 반응률을 보인다고 보고된다. 이 등(1)은 FP 복합 화학 요법이 3, 4 병기의 고위험도 위암 환자에서 생존율의 향상에 효과가 있다고 보고하고 있으며, 김 등(2)은 FP 복합 화학 요법이 절제가 불가능한 위암 환자에서 사용시 다른 정맥 항암제와 비슷한 부작용을 나타낸다고 보고하고 있다. 그러나 FP 복합 화학 요법의 부작용으로 입원 치료를 해야 되는 경우도 있다고 보고된다.(3) 중등도 진행성 위암에 있어서 생존율 향상을 위해 Mitomycin C 제제가 연구가 많이 되고 있다. Mitomycin C 제제는 두 가지 방법으로 사용되어 지는 데; 한 방법은 Mitomycin C 0.08 mg/kg의 용량으로 5 주동안 일주일에 2회 정주하는 장기간 사용하는 것이고,

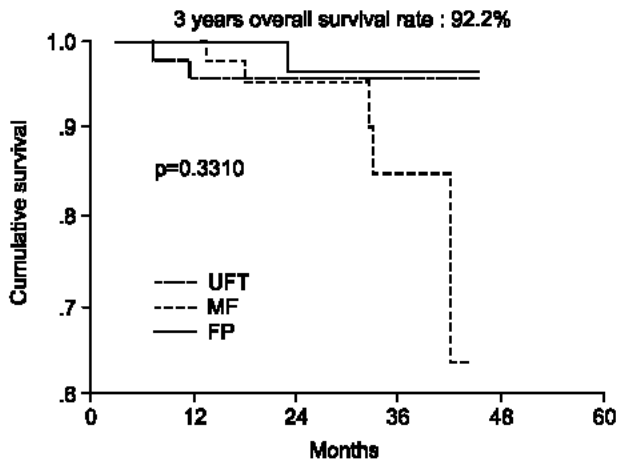


Fig. 1. Overall survival curve according to the adjuvant chemotherapy ($P > 0.05$).

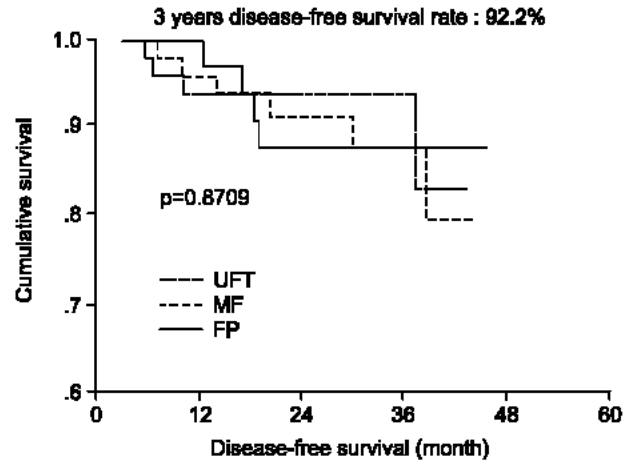


Fig. 2. Disease-free survival curve according to the adjuvant chemotherapy ($P > 0.05$).

Table 3. Grading of non-hematological and hematological toxicity due to chemotherapy

Group	1			2			3			Total
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	
Gastrointestinal										
Nausea/vomiting	4	3	3	2	1		4+1*	1*	1*	20
Diarrrhea		2	4	1						7
Hepatotoxicity								1*	1*	2
Hematologic										
Leukopenia	2			1	2		1*			6
Thrombocytopenia										0
Others										
Skin pigmentation			2						1*	3
Total	6	5	9	4	3		6	2	3	38 (28.1%)

A = FP chemotherapy-16 cases (44.4%); B = MF chemotherapy-10 cases (20.4%), C: oral UFT-12 cases (24.0%)

*Chemotherapy stop by the toxicity (7 cases).

Table 4. Type of recurrence according to the adjuvant chemotherapy

	FP	MF	UFT	Total
Distant	1	3	4	8 (5.9%)
Local	1	1		2 (1.5%)
Peritoneal	2	1		3 (2.2%)
Local+distant		1		1 (0.8%)
Total	4 (11.1%)	6 (12.2%)	4 (8.0%)	14 (10.4%)

다른 한 방법은 Mitomycin C를 10~20 mg/m² 용량으로 수술 후 즉시 2일간 정주하는 단기간 사용하는 것이다. 그래서 생존율의 향상의 효과가 보고되어지고 있다.(4-6) Arima 등(7)은 Mitomycin C와 5-FU의 전구 약물로 경구 제제인 UFT의 복합 화학 요법으로 근치적 위절제술을 시행한 저분화형 진행성 위암 환자에서 생존율의 향상을 보고하고 있다. Cirera 등(8)도 근치적 절제술을 시행받은 위암 환자에서 Mitomycin C와 경구용 제제인 Tegafur의 복합 화학 요법으로 생존율의 향상이 있었다고 보고하고 있다. Mae-hara 등(9)도 수술 후 Mitomycin C, Tegafur 및 PSK의 복합 화학 요법의 사용이 수술만 시행한 군에 비해 생존 기간이 증가되었다고 보고하고 있다. 일본에서 개발된 UFT는

Table 5. P value of the overall three year survival rate and disease-free survival rate according to the subdivision of the TNM system ($P > 0.05$)

Subdivision/p value	Overall 3 year survival rate	Disease-free survival rate
T1		
T2	0.2252	0.9028
N0		
N1	0.2809	0.6285
N2	0.1684	0.2279
Stage IB		
Stage II	0.8790	0.9953
Stage IIIA	0.2231	0.8038

5-FU의 전구 약물로서 경구 투여라는 장점과 적은 부작용으로 이하위 위암 및 대장암 환자의 수술 후 보조 요법으로 많이 사용되고 있다. UFT의 장점은 경구 투여로 뛰어난 생체 이용률을 보이고, 항암 효과가 크고 치료 지수가 높으며, 치료 기간 중독성으로 인한 입원율이 2~4%로 보고되는 데 비해 정주 항암 화학 요법시 20~30%로 보고되며, 경구 투여로 처음 독성이 나타났을 때 보다 용이하게 교정할 수 있는데 이는 정주 요법 시 독성이 보통 1주 경에 나타나는데 반해 경구 요법시 급성 독성 증상이 나타나면 1~2일 정도 투약 중단으로 독성이 소멸 후 투약을 재개할 수 있다는 것이다. UFT는 위장관 부작용이 흔한 데 식욕 부진, 오심 및 구토, 설사, 구내염, 복통이 주로 나타나고 간기능 이상과 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증의 골수 억제 현상은 드문 것으로 보고되어지고 있다.(10,11)

본 연구의 시작 시에 장막 침윤이 없는 경우를 포함한 대부분의 진행성 위암 환자들에서 수술 후 보조적 복합 화학 요법으로 FP 제제가 사용되어 이의 부작용으로 인해 많은 환자들이 고통을 받고 중도에 치료를 거부하는 경우가 많았다. 본 연구에서도 FP 복합 화학 요법이 부작용의 발생률이 44.4%로 다른 제제에 비해 의미 있게 높았으며, 이로 인해 7명의 환자가 치료를 중도에 중단하였다. 이에 비해 경구용 보조적 화학 요법은 비교적 적은 부작용(24.0%)을 나타냈다. Sugimachi 등(12)은 고용량의 UFT 요법이 재발률을 낮추며 무병 생존기간을 증가시킨다고 보고하고 있다. 그러나 Hermans 등(13)은 위암의 보조적 화학요법에 대한 여러 연구 결과들을 metaanalysis한 결과 현재로는 위암에서 근치적 위절제술 후 보조적 화학요법은 모든 환자에서 권할 수 있는 표준 요법으로 인정될 수는 없으며, 따라서 앞으로 수술 후 보조적 화학요법의 효과를 판정하기 위한 임상 연구에는 치료를 받지 않은 대조군의 설정을 권하고 있다. 보조적 화학요법은 위절제술

후 일반적으로 일본의 경우는 수술 직후에 시작함을 선호하고 서구의 경우에는 수술 후 4주에서 6주 사이에 치료를 시작하고 있다. 본 연구에서 FP 화학 요법은 수술 3주 후에 시작하였으며 MF 화학 요법은 수술 직후부터 시작하였고 UFT 경구 투여요법은 환자의 식사가 가능하면 시작하였다. Nakajima 등(14)은 위암 환자에서 근치적 절제술 후 보조적 화학 요법이 어느 정도 생존율의 향상에 효과가 있으며 향후 새로운 약제의 개발 및 새로운 방향의 치료 방법이 개발되어야 하겠다고 보고하였다. 그러나 육안적으로 장막 침윤이 없는 위암 환자에서 근치적 위절제술을 시행한 경우 보조적 화학 요법이 수술만 시행한 군에 비해 의미있는 생존율의 증가가 없다고 보고하고 있다.(15) 본 연구에서도 수술만 시행한 군은 없으나 각각의 수술 후 보조적 화학 요법에 따른 생존율이나 무병 생존율에는 통계학적인 차이는 없었다.

본 연구의 첫째, 대상 선택에 있어 무작위 추출 방법이 수술실에서 이루어져 병리 조직학적 검사가 나온 후 많은 수의 환자가 제외되어 대상 수가 적어졌고, 둘째, 수술만 시행한 군이 없는 제한점을 가지고 있다.

결 론

본 연구의 중간 결과를 살펴보면 장막 침윤이 없는 위암 환자에서 근치적 위절제술 후 보조적 화학 요법으로 FP 복합화학 요법은 다른 군에 비해 부작용의 발생률이 의미있게 높았으나 생존율 및 무병 생존율에는 의미있는 차이가 없었다. 이에 저자들은 장막 침윤이 없는 위암 환자에서 수술 후 보조적 화학 요법은 가능한 부작용이 적은 약제를 사용하는 것이 좋을 듯 하다고 보고하는 바이다. 그러나 향후 더 긴 추적 기간동안의 관찰을 필요로 하겠다.

REFERENCES

1. Lee KH, Ko BS, Shin HS, Park SM, Youn SJ, Kim ST. Post-operative FP (5-Fluorouracil, Cisplatin) chemotherapy for patients with high-risk gastric cancer. J Korean Cancer Assoc 1998;30:482-487.
2. Kim KJ, Kim JH, Kim SY, Yoon HJ, Cho KS. 5-Fluorouracil and Cisplatin (FP) combination chemotherapy in advanced gastric cancer. J Korean Cancer Assoc 1995;27:383-388.
3. Kim NK, Park YS, Heo SD, Suh CL, Kim SY, Park KC. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. Cancer 1993;71:3813-3818.
4. Imanaga H, Nakazato H. Results of the surgery for gastric cancer and effect of adjuvant mitomycin C on cancer recurrence. World J Surg 1997;1:213-218.

5. Nakagima T, Fukami A, Ohashi I, Kajitani T. Long-term follow-up study of gastric cancer patients with surgery and adjuvant chemotherapy with mitomycin C. *Int J Clin Pharmacol* 1978;16:209-215.
6. Hattori T, Mori A, Hirata K, Ito I. Five year survival rate of gastric cancer patients treated by gastrectomy, large dose mitomycin C, and/or allogenic bone marrow transplantation. *Gann* 1972;63:517-523.
7. Arima S, Ohsato K, Hisatsugu T, Shimura H. Multicentre randomized study of adjuvant chemotherapy with mitomycin C and tegafur-uracil in gastric cancer. *Eur J Surg* 1994;160:227-233.
8. Cirera L, Balil A, Eduard BA, Tusquets I, Cardona T, Arcusa A, Jolis L, Saigi E, Guasch I, Badia A, Boleda M. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3810-3815.
9. Maehara Y, Moriguchi S, Sakaguchi Y, Emi Y, Kohnoe S, Tsujitani S, Sugimachi K. Adjuvant chemotherapy enhances long-term survival of patients with advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 1990;160:169-175.
10. Taguchi T. Clinical application of biochemical modulation in cancer chemotherapy: biochemical modulation for 5-FU. *Oncology* 1997;54:12-18.
11. Kim JC, Kim CM, Kim HC, Yu CS, Kim BS, Lee JH, Kim WG. Toxicity evaluation of oral adjuvant chemotherapeutic drug UFT in the colorectal cancer. *J Korean Colo Assoc* 1998;14:173-177.
12. Sugimachi K, Maehara Y, Ogawa M, Kakegawa T, Tomita M. Dose intensity of uracil and tegafur in postoperative chemotherapy for patients with poorly differentiated gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40:233-238.
13. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AMG, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJH. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-1447.
14. Nagagima T. Review of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *World J Surg* 1995;19:570-574.
15. Nakagima T, Nashimoto A, Kitamura M, Kito T, Iwanaga T, Ojabayashi K, Goto M, the Gastric Cancer Surgical Study Group. Adjuvant mitomycin and fluorouracil follow by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:273-277.