

장막 침윤이 있는 위암환자에서 수술 후 조기 복강 내 화학요법의 예후인자로서의 가치

경북대학교병원 외과

김 태 봉 · 유 완 식

Prognostic Value of Early Postoperative Intra-peritoneal Chemotherapy for Gastric Cancer with Serosal Invasion

Taebong Kim, M.D. and Wansik Yu, M.D.

Department of Surgery, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

Purpose: There is no established treatment-related prognostic factor for gastric cancer except a curative tumor resection. This study was done to clarify the prognostic value of early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) in patients with serosa-positive gastric cancer.

Materials and Methods: We analyzed retrospectively the postoperative survival data of 209 patients with serosa-positive gastric cancer treated by surgery and chemotherapy. The survival period for patients was calculated from the date of resection until cancer-related death or the last date of follow-up; Kaplan-Meier survival curves were plotted and compared by using the log-rank test. A multivariate analysis was done by using the Cox proportional hazards model.

Results: Statistically significant differences in survival rates were noted based on gender, depth of invasion, lymph node metastasis, distant metastasis, stage, location of tumor, macroscopic type, extent of gastric resection, curability of surgery, and adjuvant chemotherapy. Five-year survival rates of patients who received EPIC and systemic chemotherapy were 49 per cent and 25 per cent, respectively ($P=0.009$). A multivariate analysis revealed that invasion of an adjacent organ, lymph node metastasis, total gastrectomy, and palliative surgery were poor independent prognostic factors. Also, EPIC had a marginal prognostic value ($P=0.056$).

Conclusion: Perioperative intraperitoneal chemotherapy can possibly be one of the independent prognostic indicators in case of serosa-positive gastric cancer. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2004;4:89-94)

Key Words: Gastric cancer, Serosal invasion, Prognostic factor, Early postoperative intraperitoneal chemotherapy

중심 단어: 위암, 장막침윤, 예후인자, 수술 후 조기 복강 내 화학요법

서 론

암 환자에 있어서 예후인자는 주로 환자 개개인의 치료 결과를 예측하는 데 이용된다. 위암에서도 여러 가지 새로운 유전학적인 인자들이 밝혀지면서 이들의 예후인자로서의 가치가 연구되고 있지만, (1) 아직까지는 환자 관련 인자, 종양 관련 인자 및 치료 관련 인자 등 기존의 전통적인 예후인자가 널리 이용되고 있다. (2) 아직까지 위암에서 독립적인 예후인자로 확립된 환자 관련 인자는 없으며, 종양 관련 인자 중에서는 종양의 해부학적 인자인 종양의 침윤 깊이, 영역림프절전이 정도 및 원격전이 유무는 독립적인 예후인자로 확립되어 있다. (3)

치료 관련 인자 중에서는 근치적 절제술이 완치를 기대할 수 있는 강력한 예후인자로 알려져 있는데, 일본의 연구에서 체계적인 림프절 광청술을 포함한 광범위 절제술을 시행하여 생존율의 향상이 있었다고 한다. 그러나 이러한 성과는 광범위 절제술이 영역 재발을 줄여 준 결과이며, 간전이와 복막재발의 방지에는 거의 효과가 없었다고 한다. (4)

따라서 근치적 절제술 후에 남아있는 미세전이 및 혈액 중의 유리 암세포 제거를 위한 보조요법의 시행이 연구되었는데, 서양에서 시행된 대규모의 무작위 연구를 재분석한 결과 수술을 시행하고 4~6주 후에 시작한 전신 화학요법으로는 생존율을 증가시키지 못하였다고 하였다. (5) 그

책임저자 : 김태봉, 대구시 중구 삼덕동 50
경북대학교병원 외과, 700-721
Tel: 053-420-5620, Fax: 053-421-0510
E-mail: tkimchr@wmail.knu.ac.kr
접수일 : 2004년 2월 16일, 게재승인일 : 2004년 4월 19일

서 수술 전, 수술 중 또는 수술 후 조기 투여 등 최적의 항암제 투여시기에 대한 관심이 증가하게 되었으며,(6) 또한 임상 및 부검을 통한 연구에서 근치적 절제술 후 첫 2~3년 사이의 조기 재발은 2/3가 복강 내 재발인 반면 복강 외로의 전이는 병의 진행과정에서 후기에 나타난다는 것이 밝혀졌다.(6) 진행위암의 경우 수술 전에 장막을 침범한 암세포가 복강 내로 탈락되어 파종되거나 절제수술 도중에 수술조작에 의해 암세포가 파종되는 것은 불가피한 것이므로, 이러한 기전에 의한 복막재발에 대한 합리적인 예방 대책으로 수술기(peroperative) 복강 내 화학요법이 수술의 보조요법으로 사용되고 있으며 복막재발을 줄여서 생존율을 향상시킬 것으로 기대된다.

이에 저자들은 장막 침윤이 있는 위암환자의 수술 후 생존 자료를 후향적으로 분석하여 수술 후 조기 복강 내 화학요법이 장막 침윤이 있는 위암환자에서 예후인자로 사용될 수 있는지를 밝혀려고 하였다.

방 법

1990년부터 1995년까지 위암 때문에 위 절제수술을 받은 환자 중에서 장막 침윤으로 수술 후 항암화학요법을 시행한 209명의 예후를 여러 가지 임상 및 병리학적인 인자에 따라서 비교하였다. 대상 환자 중 남자는 148명이었고 여자는 61명이었으며 평균 연령은 53세이었다.

비교항목으로 환자관련 인자는 성별 1개이며, 종양관련 인자는 종양의 침윤 깊이, 림프절전이 정도, 원격전이의 유무, 병기, 종양의 크기, 종양의 위치, 종양의 육안적 형태 및 조직학적 분화 정도로 8개였다. 치료관련 인자는 4개이며 위절제 범위, 림프절 광청 범위, 수술의 근치성 유무 및 보조화학요법으로 하였다. 병리학적인 TNM 분류 및 병기의 판정은 1997년 UICC의 TNM 기준(3)을 따랐고, 수술의 근치성 유무는 대한위암학회의 기준(7)에 따라서 구분하였다. 보조화학요법은 mitomycin C와 5-fluorouracil을 사용한 수술 후 조기 복강 내 화학요법 (early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)과 doxorubicin과 5-fluorouracil을 사용한 전신 화학요법으로 구분하였다.

수술 후 조기 복강 내 화학요법의 시행 방법을 간략하게 설명하면 수술 시 폐복 직전에 Tenckhoff 도관 1개와 폐쇄식 흡인배출관 2개를 복강 내에 설치하고, 수술 당일 Tenckhoff 도관을 통한 배출액이 깨끗해 질 때까지 1.5% 포도당 투석 용액으로 복강을 세척하였다. 수술 후 제1일에 Tenckhoff 도관을 통해 mitomycin C 10 mg/m²를 혼합한 1.5% 포도당 투석 용액 1 리터를 최대한 빠르게 복강 내로 투입한 후 도관과 배출관을 23시간 동안 닫아두었고, 제2일에 1시간 동안 복강액을 배출시킨 후 5-fluorouracil 700 mg/m²와 나트륨 중탄산염 50 mEq를 혼합한 1.5% 포도당 투석 용액 1리터를 투입하였다. 그 후 제5일까지 매일 1회씩

Table 1. Characteristics of the patients

	EPIC (%)	Systemic chemotherapy (%)	P
No. of patients	88	121	
Mean age	54	53	0.605
Gender			0.052
Male	56 (64)	92 (76)	
Female	32 (36)	29 (24)	
Depth of invasion			0.251
T3	79 (90)	102 (84)	
T4	9 (10)	19 (16)	
Lymph node metastasis			0.074
N0	19 (22)	11 (9)	
N1	32 (36)	52 (43)	
N2	23 (26)	32 (26)	
N3	14 (16)	26 (25)	
Distant metastasis			0.089
M0	59 (67)	67 (55)	
M1	29 (33)	54 (45)	
Stage			0.089
II	15 (17)	8 (7)	
IIIA	24 (27)	30 (25)	
IIIB	9 (10)	16 (13)	
IV	40 (46)	67 (55)	
Size			0.078
<5 cm	18 (21)	38 (31)	
>5 cm	70 (80)	83 (69)	
Location			0.212
Lower 1/3	39 (44)	58 (48)	
Middle 1/3	32 (36)	31 (26)	
Upper 1/3	12 (14)	17 (14)	
Whole stomach	5 (6)	15 (12)	
Borrmann type			0.493
I	3 (3)	10 (8)	
II	52 (59)	72 (60)	
III	27 (31)	31 (26)	
IV	6 (9)	8 (7)	
Differentiation			0.831
Differentiated	34 (39)	45 (37)	
Undifferentiated	54 (61)	76 (63)	
Gastric resection			0.527
Subtotal	59 (67)	76 (63)	
Total	29 (33)	45 (37)	
Lymph node dissection			0.333
D2	24 (27)	26 (21)	
D3	64 (73)	95 (79)	
Surgery			0.140
Curative	52 (59)	59 (49)	
Palliative	36 (41)	62 (51)	

EPIC = early postoperative intraperitoneal chemotherapy.

5-fluorouracil 용액의 투입과 배출을 모두 네 차례 반복하였다.(8)

수술 후 5년간의 추적기간 동안 대상 환자 중에 3명이 추적관찰 되지 않아서 추적률은 99.0%이었고, 중간추적기간은 25.2개월이었으며, 최소추적기간과 최대추적기간은 각각 0.5개월과 133.2개월이었다. 각각의 비교인자에 따른 분포는 chi-square test로 비교하였다. 수술한 날로부터 위암관련 사망일이나 마지막 추적관찰일까지의 기간을 기준으로 환자의 생존기간을 구한 후 Kaplan-Meier 방법으로 생존율을 산출하여 log-rank 방법으로 비교하였으며, 다변량 분석은 Cox의 비례위험모형을 이용하였고, $P < 0.05$ 일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) 임상 및 병리학적 특성

보조화학요법에 따른 대상 환자들의 임상 및 병리학적 인자의 분포는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2) 보조화학요법에 따른 사망 원인과 재발 양상

추적기간 동안 154명이 사망하였는데 이 중에 23명은 다른 이유로 사망하였고, 131명이 위암 때문에 사망하였다. 위암 관련 사망 131예에서 EPIC 군과 전신화학요법군 사이의 사망 원인은 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.045$). 비근치적 절제술을 시행 받은 98명(병리학적으로 진단된 원격전이 83예, 술 중 육안적 소견을 포함하여 임상적으로 진단된 원격전이 13예 및 암의 인접장기침범 때문에 완전절제가 되지 않은 경우 2예) 중에 78명은 병의 진행에 의해 사망하였으며, 이 78예는 EPIC 군에서 위암 관련 사망 44예 가운데 24예(55%)와 전신화학요법군에서 위암 관련 사망 87예 가운데 54예(62%)였다. 또한 근치적 절제술 후의 재발에 의한 사망은 EPIC 군에서 20예였고, 전신화학요법군에서 33예였으며, 이 중에서 복막 재발은 EPIC 군에서 6예(30%)로 전신화학요법군에서의 20예(61%)와는 유의한 차이가 있었다(Table 2, $P=0.035$).

Table 2. Patterns of recurrence*

Site	EPIC (%)	Systemic chemotherapy (%)
Peritoneal metastasis	6 (30)	20 (61)
Hematogenous metastasis	3 (15)	7 (21)
Lymphatic metastasis	7 (35)	5 (15)
Unidentified	4 (20)	1 (3)

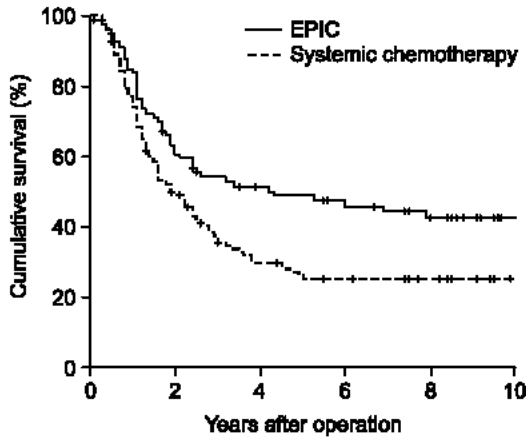
* $P = 0.035$ (χ^2 test). EPIC = early postoperative intraperitoneal chemotherapy.

Table 3. Summary of univariate analyses

	5-year survival rate (%)	P
Gender		0.014
Male (148)	29	
Female (61)	48	
Depth of invasion		<0.001
T3 (181)	38	
T4 (28)	10	
Lymph node metastasis		<0.001
N0 (30)	62	
N1 (84)	49	
N2 (55)	16	
N3 (40)	6	
Distant metastasis		<0.001
M0 (126)	48	
M1 (83)	12	
Stage		<0.001
II (23)	71	
IIIA (54)	67	
IIIB (25)	22	
IV (107)	12	
Size		0.222
< 5 cm (56)	40	
> 5 cm (153)	32	
Location		0.011
Lower 1/3 (97)	31	
Middle 1/3 (63)	44	
Upper 1/3 (29)	50	
Whole stomach (20)	0	
Borrmann type		0.003
I (13)	62	
II (124)	38	
III (58)	27	
IV (14)	10	
Differentiation		0.886
Differentiated (79)	33	
Undifferentiated (130)	36	
Gastric resection		0.006
Subtotal (135)	40	
Total (74)	26	
Lymph node dissection		0.899
D2 (50)	36	
D3 (159)	34	
Surgery		<0.001
Curative (111)	54	
Palliative (98)	10	
Chemotherapy		0.009
EPIC (88)	49	
Systemic (121)	25	

Values in parentheses are number of patients.

EPIC = early postoperative intraperitoneal chemotherapy.



No. at risk	0	2	4	6	8	10
EPIC	88	47	34	30	23	23
Systemic chemotherapy	121	58	32	26	26	26

Fig. 1. Survival following resection plus early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) and resection plus systemic chemotherapy in patients with serosa-positive gastric cancer. P=0.009 (log rank test).

3) 생존율

단변량 분석에서 임상 및 병리학적 인자에 따른 생존율은 성별, 종양의 침윤 깊이, 림프절전이 정도, 원격전이의 유무, 병기, 종양의 위치와 육안적 형태에 따라서 유의한 차이를 나타내었다. 또한 위절제 범위, 수술의 근치성 유무 및 보조화학요법의 종류에 따라서도 유의한 차이를 나타내었다(Table 3). 수술 후 전신 화학요법을 시행한 군의 5년 생존율은 25%, 수술 후 조기 복강 내 화학요법을 시행한 군의 5년 생존율은 49%로 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다(Fig. 1, P=0.009).

4) 다변량 분석

단변량 분석에서 생존율에 유의한 차이를 나타낸 9개의 인자들(성별, 종양의 침윤 깊이, 림프절전이 정도, 원격전이의 유무, 종양의 위치와 육안적 형태, 위절제 범위, 수술의 근치성 유무 및 보조화학요법)에 대한 다변량 분석에서 주위장기 침범(T4), 광범위 림프절 전이(n>1), 위 전절제술 및 고식적 수술이 독립적으로 예후에 나쁜 영향을 미치는 인자로 나타났다(Table 4). 수술 후 조기 복강 내 화학요법은 독립적인 예후인자로 나타나지 않았다(P=0.056).

고찰

장막 침윤과 림프절전이가 있는 위암은 근치적 수술 후에도 재발의 위험성이 매우 높다고 하며,(9) 특히 장막

Table 4. Summary of Cox proportional hazards model

Variable	Hazard ratio	P
Depth of invasion (T4)	2.503 (1.571~3.989)	< 0.001
Lymph node metastasis		0.004
N1	1.529 (0.760~3.076)	0.234
N2	2.391 (1.152~4.961)	0.019
N3	3.437 (1.591~7.428)	0.002
Total gastrectomy	2.618 (1.526~4.492)	< 0.001
Palliative resection	2.145 (1.416~3.249)	< 0.001
EPIC	0.696 (0.479~1.010)	0.056

Values in parentheses are 95 percent confidence intervals. EPIC = early postoperative intraperitoneal chemotherapy.

침윤은 위암의 근치적 절제술 후 복막 재발과 상당히 밀접한 상관관계가 있어서 근치적 절제술 후 위암 때문에 사망한 환자의 절반 정도에서 복막과종이 있었다고 한다.(10) 본 연구에서 복막 재발의 빈도는 수술 후 전신 화학요법군에 비해 수술 후 조기 복강 내 화학요법을 시행한 군에서 유의하게 낮았다.

위암환자의 수술 후 장기 생존율은 여자가 높다고도 하고,(11) 남자가 높다고도 하는데,(12) 본 연구에서는 단변량 분석에서 여자의 생존율이 유의하게 높았다.

종양 관련 인자 중에서 독립적인 예후인자로 확립되어 있는 종양의 해부학적 인자(종양의 침윤 깊이, 영역 림프절전이 정도 및 원격전이 유무)는 장막 침윤이 있는 위암 환자의 경우에도 단변량 분석에서 유의한 예후인자로 나타났으며, 이 가운데 종양의 침윤 깊이, 영역 림프절전이 정도는 다변량 분석에서도 독립적인 예후인자로 나타났다. 종양의 크기가 독립적인 예후인자라는 보고도 있지만,(13) 본 연구에서는 원격전이 유무를 비롯하여 종양의 위치와 육안형 등은 단변량 분석에서는 유의한 예후인자로 나타났으나 다변량 분석에서는 독립적인 예후인자로 나타나지 않았다.

비근치적 절제술 후에는 예후가 매우 불량한 반면에 근치적 절제술 후에는 예후가 비교적 양호하여 근치적 절제술은 완치를 기대할 수 있는 독립적인 예후인자이다. 본 연구에서 장막 침윤이 있는 위암에서도 근치적 수술이 독립적 예후인자로 밝혀졌다. 위절제술과 함께 시행되는 림프절 광청술의 범위에 대해서는 논란이 많은데, D2 림프절 광청술이 가장 적절하다는 견해도 있으나,(14) 병기가 제2기 이거나 제3기인 경우 특히 T2 또는 T3이고, N1 또는 N2인 경우에는 림프절 광청범위를 D2보다 확대하였을 때 예후가 개선되었다고도 하며,(15) 후향적 연구에서(16) 병기가 제3기 또는 제4기인 경우에 D3 림프절 광청술을 시행하여 생존율 향상이 있었다고도 한다. 본 연구에서는 대상 환자의 대부분이 제3기 또는 제4기에 속해 있었지만 D2 림프절 광청술을 한 경우와 D3 림프절 광청술을 한 경우에 5년 생

존율의 유의한 차이가 없었다. 림프절 광청술 범위의 치료 인자로서의 가치는 향후 연구가 더 필요하겠다.

위암의 치료에 있어서 근간은 절제수술이며 수술의 근치도를 높이고 보다 정확한 병기 결정을 위하여 적절한 범위의 림프절 광청술을 해야 한다. 근치적 절제술 후 원격전이의 양상은 종양의 조직형에 따라 다른데, 주로 복막파종을 일으키는 조직형과 혈행성 전이를 주로 일으키는 조직형이 있다.(10) 이러한 조직형에 따라서 가장 가능성 있는 암의 전이 양상에 따라 보조요법을 선택하는 치료방침이 필요하며, 복막파종의 위험인자가 있으면 수술기에(periooperative) 복강 내 화학요법을 시행할 것을 권하고 있다.(6)

위암의 절제수술 후 복강 내 유리 암세포는 복막 재발에 기여하는데, 이런 암세포는 수술 전에 장막을 침범한 암세포가 복강 내로 탈락된 것이거나 수술 도중에 수술 조작에 의해 복강 내로 쏟아져 나온 것이다.(17) 위암의 절제수술 도중에 육안적으로 장막 침윤이 있으면 44%에서 복강 내 유리 암세포가 발견되었고, 장막 침윤 면적이 20 cm²이 넘으면 72%에서 유리 암세포가 발견되었다는 보고도 있고,(18) 광범위한 수술과 복강 내 화학요법으로 장막 침윤이 광범위하게 있는 위암환자의 생존율을 증가시켰다는 보고도 있으며,(19) 전향적 무작위 연구에서 EPIC를 시행하여 진행 위암에 대해 좋은 치료결과를 얻었다는 보고도 있다.(8) 또한 전향적 무작위 연구를 통해 mitomycin C를 흡착한 활성탄을 복강 내 투여하여 장막 침윤이 있는 위암환자의 예후를 개선시켰다는 보고도 있다.(20) 그러나 Austrian Working Group for Stomach Cancer에서는 597일의 짧은 중간 추적기간 후에 장점이 없다는 이유로 복강 내 화학요법에 대한 제3상 임상 연구를 중단하기도 하였다.(21)

화학요법의 효과는 약제의 농도와 암세포와 약제의 접촉시간, 농도곡선하면적(area under the curve, AUC)에 결정되는데, 이러한 세포독성 약제를 복강 내로 투여하는 근본적인 목적은 종양으로 전달되는 약제의 농도와 총량을 증가시키는 반면, 혈장에 도달하는 약제의 양을 감소시키는 데 있다.(22) 또한 복강 내 투약은 항상 복강 내 AUC를 신체 다른 부위의 AUC보다 높게 해주기 때문에 복강 내 악성 종양 부위가 항암제에 노출되는 기회를 매우 증가시켜준다. 약동학적 연구에서 5-FU의 복강/혈장의 AUC의 비율은 약 100 : 1이고 mitomycin C는 70 : 1로 나타났다.(23)

한편, Sautner 등은 제3기와 제4기의 위암 수술 후 cisplatin을 이용한 후기 복강 내 화학요법을 시행하였지만 생존율의 향상이 없었다고 하였는데,(24) 이 보고는 항암제의 투여 경로(복강 내 투여)도 중요하지만 투여 시기(수술 중 또는 수술 후 조기) 또한 중요하다는 것을 반증하는 연구결과로 평가된다.

수술 후 조기 복강 내 화학요법은 약제전달장치를 수술 중에 설치할 뿐만 아니라 수술 후 조기에 수술한 부위로

약제를 투여하므로 수술 본위의 항암화학요법이다. 단변량 분석에서 유의한 예후인자로 나타난(P=0.009) 수술 후 조기 복강 내 화학요법은 다변량 분석에서 독립적인 예후인자로 밝혀지지는 않았지만(P=0.056), 보다 효과적인 약제의 개발을 통해서 치료효과를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

장막 침윤이 있는 위암 환자에서 절제수술 후 조기 복강 내 화학요법은 보다 효과적인 약제의 개발을 통해서 생존율을 더 높이고 위암의 확립된 예후인자인 침윤깊이, 림프절전이, 근치적 절제술 등과 함께 치료관련 예후인자로 이용이 가능할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 2000;9:5-11.
2. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-1664.
3. Sobin LH, Wittekind Ch. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997.
4. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987;11:418-425.
5. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-1447.
6. Averbach AM, Jacquet P. Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:726-733.
7. Korean Gastric Cancer Association. Korean classification of gastric cancer. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2002;2:33-42.
8. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998;228:347-354.
9. Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, Paraschou P, Batsis C, Kappas AM. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients: a prospective with quality control 10-year follow-up study. *Br J Cancer* 2001;84:1602-1609.
10. Chung HY, Yu W. The pattern of recurrence after curative resection in gastric cancer. *J Korean Surgical Society* 2000;59:765-770.
11. Barchielli A, Amorosi A, Balzi D, Crocetti E, Nesi G. Long-term prognosis of gastric cancer in a European country:

- a population-based study in Florence (Italy). 10-year survival of cases diagnosed in 1985-1987. *Eur J Cancer* 2001;37:1674-1680.
12. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *Br J Cancer* 1992;65:417-420.
 13. Moriguchi S, Hayashi Y, Nose Y, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K. A comparison of the logistic regression and the Cox proportional hazard models in retrospective studies on the prognosis of patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 1993;52:9-13.
 14. Roukos DH. Extended lymphadenectomy in gastric cancer: when, for whom and why. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80:16-24.
 15. Ramacciato G, Aurello P, D'Angelo F, Cicchini C, Sternberg CN. Does extended lymphadenectomy influence prognosis of gastric carcinoma after curative resection? *Hepatogastroenterology* 2000;47:1470-1474.
 16. Ikeguchi M, Oka S, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Prognostic benefit of extended radical lymphadenectomy for patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2000;20:1285-1289.
 17. Hansen E, Wolff N, Knuechel R, Ruschoff J, Hofstaedter F, Taeger K. Tumor cells in blood shed from surgical field. *Arch Surg* 1995;130:387-393.
 18. Kaibara N, Iitsuka Y, Kimura A, et al. Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1987;60:136-139.
 19. Isozaki H, Tanaka N, Fujii K, Tanigawa N, Okajima K. Improvement of the prognosis of gastric cancer with extensive serosal invasion using left upper abdominal evisceration. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1179-1182.
 20. Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsuna M, Sawai K, Yamaguchi T. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *World J Surg* 1995;19:565-569.
 21. Rosen HR, Jatzko G, Repse S, et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol* 1998;16:2733-2738.
 22. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy for malignant diseases of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:89-93.
 23. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol* 1989 (Suppl 6);16:S83-S97.
 24. Sautner T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:970-974.
-