

기획 논문



한국 위암 치료 가이드라인 2018: 근거 중심 다학제 접근법

OPEN ACCESS

Received: Dec 17, 2018

Revised: Feb 12, 2019

Accepted: Feb 14, 2019

연락처

서울 종로구 새문안로 92 광화문 오피시아 빌딩
1616호 우편번호 03186
E-mail: kgca@kgca-i.or.kr

Copyright © 2019. Korean Gastric Cancer Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

자금지원

이 지침서는 대한위암학회(KGCA)의 지원 하에 완성되었다. KGCA는 지침서의 내용에 영향을 주지 않았다.

이해 상충

본 연구와 관련된 이해 상충 가능성은 보고된 바가 없다.

대한위암학회(KGCA) 가이드라인위원회, 개발 실무 그룹 & 검토 패널

서론

배경

위암은 우리나라에서 가장 흔한 암이며 암 사망 원인 중 네 번째로 흔하다[1]. 매년 새로 진단 받고 치료받는 국내 위암 환자들은 매우 많지만, 국내 의료상황에 적합한 진료 가이드라인은 없는 실정이다. 그 동안 국내 위암 가이드라인은 2004년과 2014년 다학제 논의를 통해 발표되었으나[2,3] 널리 사용되지 않았다. 이에, 국내 의료 현실을 반영한 위암 치료의 표준을 제시하고자 본 임상 진료 가이드라인을 제정하였다.

범위

본 임상 진료 가이드라인은 임상 의들이 위암 환자를 치료하는데 도움을 주는 것을 일차적 목적으로 하며, 위암의 치료와 병리학적 평가에 대한 구체적이고 포괄적인 내용을 다루고 있다. 그러나 예방, 검진, 진단 및 수술 후 추적관찰과 관련된 내용은 제외하였다. 본 가이드라인은 소화기내과전문의, 외과전문의, 종양내과전문의, 방사선종양학과전문의, 병리과전문의 등에게 진료 지침을 제시하고자 하며, 2차 및 3차 의료기관에서 수련의의 교육에도 일조를 하고자 제작되었다. 또한, 국내 환자에게 적절한 의료 정보를 제공하여 최적의 치료를 받을 수 있도록 고안되었다. 최종적으로 본 가이드라인을 통하여 위암 치료의 표준이 널리 채택되어 환자 삶의 질 향상 및 국민의 건강 관리 개선에 도움이 되었으면 한다.

경과

본 지침은 위암 치료 가이드라인 필요성에 대한 국내 여러 학회의 공감대를 바탕으로 대한 위암학회(Korean Gastric Cancer Association, KGCA)의 발의로 시작되었다. 본 지침은 KGCA, 대한종양내과학회(Korean Society of Medical Oncology, KSMO), 대한소화기학회(Korean Society of Gastroenterology, KSG), 대한방사선종양학회(Korean Society for Radiation Oncology, KOSRO) 및 대한병리학회(Korean Society of Pathologist, KSP)의 다학제간 접근과 가이드라인 개발 방법론 전문가(한국보건 의료연구원, NECA)의 참여로 종합적이고 포괄적인 방법으로 제정되었다. 본 가이드라인을 위하여 KGCA의 진료지침 위원회에서 개발 실무그룹과 리뷰 패널을 설립하였고, 위원들은 각 학회 및 참가 단체에서 추천하였다. 본 가이드라인은 위암 환자들의 치료 결과에 영향을 줄 수 있는 새로운 의학적 근거가 있는 경우 3~5년마다 개정 될 것이다.

방법

근거 문헌 검색을 위하여 MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library를 포함한 데이터베이스를 이용하여 2018년 1월까지 출판된 문헌을 체계적으로 검색하였다. 결과를 보완하기 위해 수동 검색도 실시하였고, 관련 연구의 선정은 2명의 임상 전문가로 구성된 패널이 시행하였다. 선정 및 제외 기준은 사전에 규정하였으며 핵심 질문에 맞게 조정하였다. 논문은 제목과 초록으로 선별하고 이후 선정을 위해 본문을 검색하였다. 각 단계는 2명의 전문가가 독립적으로 수행하였고 최종 논문은 합의를 통해 선정하였다.

선정된 연구의 질은 편향 위험 도구(risk-of-bias tool)를 사용하여 평가하였다. 무작위배정 연구(randomized controlled trial, RCT)의 경우 Cochrane Risk of Bias(ROB)를 사용했으며, 비무작위배정 연구는 비무작위배정 연구용 ROB, 진단 연구의 경우 Diagnostic Accuracy Studies-2, 그리고 체계적 검토/메타 분석의 경우 Measurement Tool to Assess Systematic Reviews를 사용하였다[4-7]. 질 평가 과정 또한 2명의 전문가가 독립적으로 시행하였고, 이견이 있다면 토론과 제3자 위원의 의견을 통해 해결하였다. 또한 사전에 규정된 형식을 이용하여 데이터를 추출하고 종합하였으며, 핵심 질문 각각의 근거 표를 작성하였다.

근거 수준과 권고안의 등급 평가는 스코틀랜드 임상진료지침 개발기구(Scottish Intercollegiate Guideline Network) 및 GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 방법에 대한 검토를 토대로 수정하였다[8,9].

근거는 4가지 수준으로 분류하였다. 주요 인자는 연구 설계와 질이었고(표 1), 결과의 일관성도 고려하였다. 권고안은 수정된 GRADE 방법론에 따라 강한 권고(strong for), 약한 권고(weak for), 약한 금기(weak against), 강한 금기(strong against), 권고 없음(inconclusive)의 5단계로 등급화하였다(표 2).

권고 인자로 근거 수준, 임상적 적용 가능성, 이득, 위험성이 고려되었다. 개발 실무그룹은 초안을 모두 한 자리에 모여 검토하였고, 최종 근거 수준과 권고 등급 도출을 위한 토론 과정을 거쳤다.

표 1. 근거 수준

분류	설명
높음	연구의 질에 관한 우려가 없는 1건 이상의 RCT 또는 SR/메타분석
중등도	연구의 질에 관한 사소한 우려가 있는 1건 이상의 RCT 또는 SR/메타분석. 연구의 질에 관한 우려가 없는 1건 이상의 코호트/환자 대조군/진단 검사 설계 연구
낮음	연구의 질에 관한 사소한 우려가 있는 1건 이상의 코호트/환자 대조군/진단 검사 연구. 연구의 질에 관한 우려가 없는 1건 이상의 단일군 전후 연구, 교차 단면 연구
매우 낮음	연구의 질에 관한 중대한 우려가 있는 1건 이상의 코호트/환자 대조군/진단 검사 설계 연구. 사소한/심각한 우려가 있는 1건 이상의 단일군 전후 연구, 교차 단면 연구

표 2. 권고 등급

등급 분류	설명
강한 권고(Strong for)	유익성이 위해성보다 큼. 높은 또는 중등도 근거 수준. 대부분의 임상 진료에서 해당 중재를 강하게 권고할 수 있음.
약한 권고(Weak for)	중재의 유익성 및 위해성이 임상 상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 다양할 수 있음. 해당 중재는 임상 상황에 따라 조건부로 권고됨.
약한 금기(Weak against)	중재의 유익성 및 위해성이 임상 상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 다양할 수 있음. 임상 진료 시 해당 중재가 권고되지 않을 수 있음.
강한 금기(Strong against)	중재의 위해성이 유익보다 큼. 높은 또는 중등도 근거 수준. 임상 진료 시 해당 중재를 권고하지 않아야 함.
권고 없음(Inconclusive)	근거 부족 또는 결과의 불일치로 인해 권고 방향을 결정할 수 없음. 따라서 추가 근거가 필요함.

검토 및 승인 과정

검토 패널은 초안의 최종 버전을 검토하였고, 검토 패널의 의견을 반영하여 개정이 이루어졌다. 이어 2018년 11월 30일 열린 한국 위암 가이드라인 발표 심포지엄에서 KSMO, KSP, KSG, KOSRO, KGCA의 승인을 받았다.

전반적 치료 알고리즘

본 가이드라인의 모든 권고안은 표 3에 요약되어 있다. 종양에 대한 기술은 위선암에 국한되었으며, 종양 병기(TNM 및 단계)는 AJCC (American Joint Committee on Cancer)와 UICC (Union for International Cancer Control) 8판에 기반한다[10].

위선암은 원격 전이 상태에 따라 국소(비전이성[M0]) 및 전이성 (M1) 위암으로 분류된다 (그림 1).

표 3. 권고안 요약

번호	권고	근거 수준	권고 등급
권고안 1	내시경 절제술은 다음의 내시경적 소견을 충족하는 고분화 또는 중분화 관모양 또는 유두모양 조기 위암에서 권고된다: 내시경 소견에서 종양 크기 ≤ 2 cm, 점막암 및 궤양 없음	중등도	강한 권고
권고안 2	내시경 절제술은 다음의 내시경적 소견을 충족하는 고분화 또는 중분화 관모양 조기 위암 또는 유두모양 조기 위암에 대해 수행될 수 있다: 내시경 소견에서 종양 크기 > 2 cm, 점막암 및 궤양 없음, 또는 내시경 소견에서 종양 크기 ≤ 3 cm, 점막암 및 궤양 있음	중등도	약한 권고
권고안 3	저분화 관모양 또는 저등급(반지세포 포함) 조기 위암이 다음의 내시경적 소견을 충족한다면 내시경 절제를 고려할 수 있다: 내시경 소견에서 종양 크기 ≤ 2 cm, 점막암 및 궤양 없음	낮음	약한 권고
권고안 4	내시경 절제 후, 병리학적 결과가 근치적 내시경 절제술의 기준을 벗어나거나 림프혈관 또는 수직 절제면 침범이 있는 경우 근치적 수술을 권고한다.	중등도	강한 권고
권고안 5	위전절제술뿐 아니라 근위부 위절제술도 생존율, 영양, 삶의 질 측면에서 상부 조기 위암에 대해 시행될 수 있는 수술방법이다. 근위부 위절제술 후 식도위문합술은 협착증, 역류 등 문합 관련 합병증을 더 빈번히 유발할 수 있으므로, 재건 방법 선택 시 주의가 필요하다.	중등도	약한 권고
권고안 6	유문 보존 위절제술 및 원위부 위절제술은 수술 후 장기 생존율, 영양 및 삶의 질을 고려하여 위중부 조기 위암 환자에게 시행할 수 있다.	중등도	약한 권고
권고안 7	중하부의 위암에서 원위부 위절제술 후 위십이지장문합술 및 위공장문합술(Roux-en-Y 및 루프)이 권고된다. 여러 유형의 재건술간 장기 생존율, 기능 및 영양 측면에서 차이가 없다.	높음	강한 권고
권고안 8	D1+ 림프절 절제술은 장기 생존 측면에서 조기 위암(cT1N0) 수술에 권고된다.	낮음	강한 권고
권고안 9	비장문 림프절 절제를 위한 예방적 비장절제술은 위상부 진행 위암의 근치적 절제 시 권고되지 않는다.	높음	강한 금기
권고안 10	식도위접합부 선암에서 중등도 하부 림프절 절제는 수술 후 합병증을 증가시키지 않으면서 종양학적 결과를 개선하기 위해 수행할 수 있다.	낮음	약한 권고
권고안 11	조기 위암의 경우, 수술 후 회복, 합병증, 삶의 질 및 장기 생존 측면에서 복강경 수술이 권고된다.	높음	강한 권고
권고안 12	진행성 위암의 경우, 단기 수술 결과와 장기 예후 측면에서 복강경 위절제술을 시행할 수 있다.	중등도	약한 권고
권고안 13	D2 림프절 절제술을 포함한 근치적 수술 후 병리학적 II기 또는 III기 위암 환자에 대해 보조 항암화학요법(S-1 또는 capecitabine + oxaliplatin)이 권고된다.	높음	강한 권고
권고안 14	D2 림프절 절제술로 안전 절제를 한 위암 환자에서 재발을 줄이고 생존율을 향상시키기 위하여 수술 후 보조 항암화학요법사선요법을 추가할 수 있다.	높음	약한 권고
권고안 15	D2 림프절 절제가 고려되는 경우, 잠재적으로 절제 가능한 위암의 선행 항암화학요법에 대한 유효성의 근거는 결정적이지 않다.	높음	권고없음
권고안 16	D2 림프절 절제가 고려되는 경우, 국소 진행성 위암의 선행 항암화학요법사선요법에 대한 유효성의 근거는 결정적이지 않다.	높음	권고없음
권고안 17	전이성 위암에서 위 절제술은 출혈, 천공, 폐색등과 같은 긴급 증상 완화를 위한 목적으로만 시행되어야 한다.	높음	강한 금기
권고안 18-1	환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 1차 platinum + fluoropyrimidine 병용요법이 권고된다.	높음	강한 권고
권고안 18-2	인간 표피성장인자수용체 2(HER2) 면역조직화학염색(IHC) 3+ 또는 IHC 2+ 및 제자리부합염(ISH) 양성인 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암환자에게 완화적 1차 trastuzumab + capecitabine 또는 fluorouracil + cisplatin의 병용요법이 권고된다.	높음	강한 권고
권고안 19	환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 2차 전신항암요법이 권고된다. Ramucirumab + paclitaxel 이 우선적으로 권고되며 irinotecan, docetaxel, paclitaxel, 또는 ramucirumab의 단독요법 역시 고려할 수 있다.	높음	강한 권고
권고안 20	환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 3차 전신항암요법이 권고된다.	높음	강한 권고
권고안 21	재발 또는 전이성 위암에서 증상 완화 또는 생존율 개선을 위해 완화적 방사선요법을 시행할 수 있다.	중등도	약한 권고
권고안 22	병기 결정을 위해 복막세척액 세포검사가 권고된다. 진행성 위암 환자의 복막세척액 세포검사서 암세포 양성 결과는 재발 위험 증가 및 불량한 예후와 관련이 있다.	중등도	강한 권고

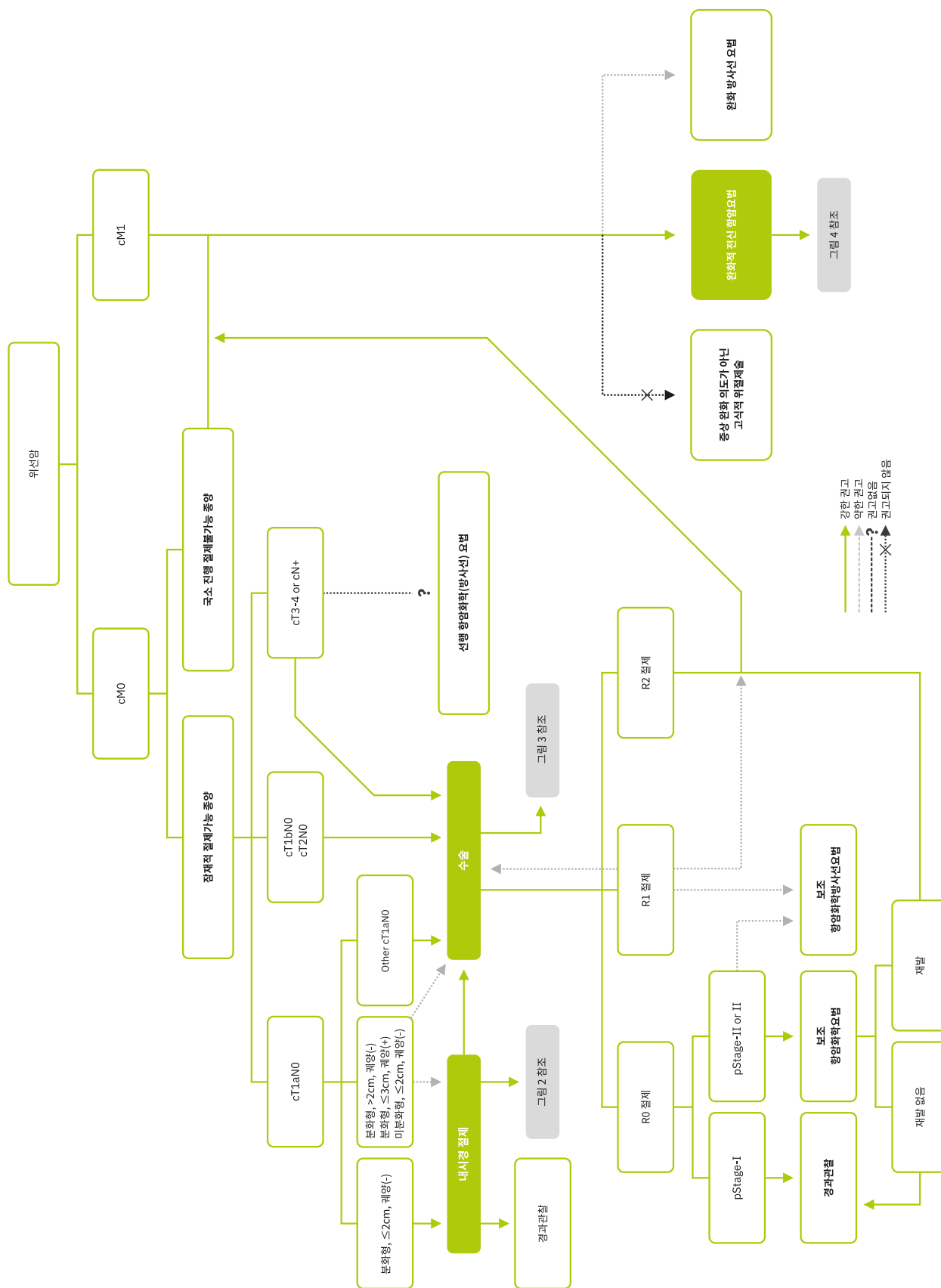


그림 1. 전체 치료 알고리즘.

M0 위암의 경우, 임상(c) T 및 N 병기는 수술 전 식도위십이지장내시경검사 또는 내시경 초음파 검사 결과와 전산화단층촬영에 기초하여 결정할 수 있다. 내시경 절제술은 림프절(lymph node) 전이 위험이 최소인 cT1aN0 위암에 대해 선별적으로 적용할 수 있다 (권고안 1-3). 내시경 절제술 후 추가적인 위절제술 여부는 내시경 절제된 검체의 병리학적 소견에 따라 결정된다 (권고안 4).

위암의 임상병기가 cT1a 및 \geq cT1b 또는 cN+이어서 내시경 절제술의 적응증을 벗어나면 외과적 절제술이 권고된다. 수술 술기를 결정하기 위해서는 위절제술(권고안 5와 6) 및 림프절 절제술(권고안 8-10)의 범위, 문합 방법(권고안 7) 및 복강 접근 방법(권고안 11 및 12)을 고려해야 한다.

보조 항암화학요법은 D2 림프절 절제를 포함한 근치적 R0 절제를 시행받은 병리학적 II기 또는 III기 위암 환자에게 권고된다(권고안 13). R1 절제 또는 불충분한 림프절 절제를 시행한 불완전 절제 환자, 그리고 D2 림프절 절제를 포함한 근치적 절제를 받은 환자 중 특히 림프절 전이가 있는 환자의 경우, 보조 항암화학방사선요법을 고려할 수 있다(권고안 14). 1차 위절제술의 결과가 R1 절제인 경우, 현미경검사상 잔여 종양의 위치에 따라 재절제, 보조 항암화학방사선요법 또는 완화요법을 임상 상황에 따라 고려할 수 있다.

선행 항암화학(방사선)요법의 근거 수준이 높기는 하지만, 선행 요법에 대한 거의 모든 임상 시험의 배경이 현재 아시아의 위암 치료현실과 일치하지 않으므로, 이를 국내 환자에게 권고할지 여부에 대한 결론은 내리지 못했다(권고안 15 및 16).

완화적 전신요법은 국소적으로 진행된 절제 불가능한 환자 또는 비근치적절제술 이후 또는 전이성 질환(M1) 환자에서 고려해야 할 1차 치료이다(권고안 18-20). 완화적 방사선요법(radiotherapy, RT)은 종양 관련 증상의 완화 또는 생존율 향상을 위해 고려할 수 있다(권고안 21). 전이성 위암 환자의 경우, 종양 관련 증상 또는 합병증(즉, 폐색, 출혈, 천공 등) 완화의 목적이 아닌 전체 생존율(overall survival, OS) 개선 목적으로 비근치적 위절제술은 권고되지 않는다(권고안 17).

내시경 절제

권고안 1. 내시경 절제술은 다음의 내시경적 소견을 충족하는 고분화 또는 중분화 관모양 또는 유두모양 조기 위암에서 권고된다: 내시경 소견에서 종양 크기 ≤ 2 cm, 점막암 및 궤양 없음 (근거: 중등도, 권고: 강한 권고).

내시경점막하박리술(ESD, Endoscopic submucosal dissection)은 2000년대 초부터 한국에서 조기 위암의 최소 침습 치료 방법으로 사용되어 왔다[11,12]. 2014년에는 총 7,734명의 조기 위암 환자가 ESD를 받았으며, 매년 증가 추세에 있다[12]. 종양의 크기가 2 cm 이하이고, 궤양이 없고, 고분화도 또는 중등도 분화도 또는 유두모양의 선암종에서 침윤깊이가 점막층에 국한된 조기 위암은 림프절 전이 위험이 매우 낮고, ESD로 완치율이 높으며 수술보다 부작용이

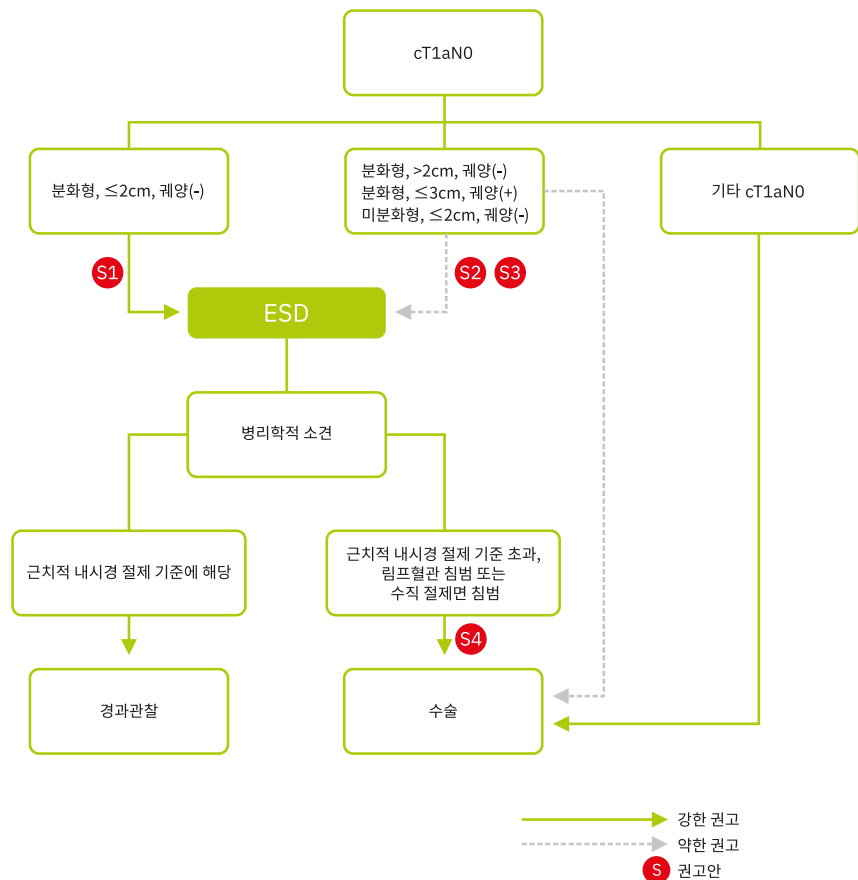


그림 2. 내시경 절제술 치료 알고리즘.
ESD = 내시경 점막하 절제술.

적기 때문에 1차 치료 방법으로 ESD를 우선 고려해야 한다[11,13-18]. 이 기준은 위암 치료에 있어서 ESD의 절대적응증으로 인정받고 있다 (그림 2).

우리나라의 대규모 후향적 코호트 연구 결과에 따르면, 위의 조건을 만족하는 위암 환자에서 내시경 절제술(93.6%~96.4%)과 수술(94.2%~97.2%) 후 5년 전체 생존율은 유의한 차이가 없었다[16-18]. 또한, 10년 전체 생존율도 내시경 절제술(81.9%)과 수술(84.9%) 간에 차이가 없었다($P=0.14$)[17]. 그러나, 5년 누적 이시성 재발율은 내시경 절제술(5.8%~10.9%)이 수술(0.9%~1.1%)보다 유의하게 높기 때문에[16-18], ESD 이후에 이시성 재발을 감시하는 정기적인 검사가 반드시 필요하다.

위를 보존하는 내시경 치료는, 이시성 암 재발의 우려를 불러일으킬 수 있음에도 불구하고, 수술에 비해 치료 관련 합병증 발생률이 낮고[17,18], 입원 기간이 짧으며, 비용도 저렴하여 [16] 환자에게 더 나은 삶의 질을 제공할 수 있는 장점이 있다[19,20],

권고안 2. 내시경 절제술은 다음의 내시경적 소견을 충족하는 고분화 또는 중분화 관모양 조기 위암 또는 유두모양 조기 위암에 대해 수행될 수 있다: 내시경 소견에서 종양 크기 >2 cm, 점막암 및 궤양 없음, 또는 내시경 소견에서 종양 크기 ≤3 cm, 점막암 및 궤양 있음 (근거: 중등도, 권고: 약한 권고).

조기 위암에 대한 내시경 절제는 시술 중 림프절 절제를 수행할 수 없다는 점에서 제한된다. 따라서 근치적 절제를 달성하고 내시경 절제로 수술과 유사한 생존율을 얻기 위해선, 림프절 전이가 매우 낮은 조기 위암을 신중하게 선택해야 한다. 임상적으로 허용되는 림프절 전이율은 근치적 위 절제술과 관련된 수술 전후 사망률의 맥락에서 결정될 수 있다[21-23]. 또한 시술 후 잔여 종양이나 국소 재발을 방지하기 위해 내시경 절제를 통한 일괄절제가 기술적으로 가능해야 한다. 아래의 기준 1 또는 2를 충족할 때, 내시경 절제술 후 위 외 재발(림프절 또는 원거리 전이) 비율은 0-0.21%로, 근치적 위절제술과 관련된 수술 전후 사망률과 유사하다[24-27].

수술 전 평가에서 종양의 점막하 침범(T1b)이 의심될 경우 림프절 절제를 동반한 표준 위절제술이 권장되지만, ESD의 병리학적 표본이 기준 3을 충족했을 때 대규모 후향적 코호트 연구에서 ESD 이후의 위 이외 재발률은 0.9%에서 1.5%까지 다양했다[24-26]. ESD 전 종양의 미세한 점막하 침범($\leq 500\mu\text{m}$ 이하)의 진단은 매우 어렵기 때문에 기준 3은 ESD 후 병리학적 검체에 적용된다.

기준 1, 2, 또는 3이 충족되었을 때, 전체 생존율은 내시경 절제술을 받은 환자와 근치적 수술로 치료받은 환자들 간에 유사했다[18,28-38].

기준 1, 2, 3: 고분화 또는 중분화 관모양 선암종 또는 유두모양 선암종, 일괄절제, 측부 절제 연 침윤 음성, 수직 절제연 음성, 림프혈관 침윤 없음(LVI), 및 1) 종양 크기 $> 2\text{ cm}$, 점막암, 종양 내 궤양 없음, 또는 2) 종양 크기 $\leq 3\text{ cm}$, 점막암, 종양 내 궤양, 또는 3) 종양 크기 $\leq 3\text{ cm}$, 근점막층으로부터 점막하 침윤 깊이 $\leq 500\mu\text{m}$.

이러한 기준의 많은 부분들(일괄절제, 절제면, 림프혈관 침범, 미세 점막하 침범)이 ESD 후에 확인될 수 있기 때문에, 조기 위암이 다음의 내시경적 소견을 충족한다면 ESD를 고려할 수 있다.

내시경 소견: 1) 검자 생검에서 고분화 또는 중분화된 관모양 선암 또는 유두모양 선암, 내시경 소견에서 종양 크기 $> 2\text{ cm}$, 점막암 및 궤양 없음, 또는 2) 검자 생검에서 고분화 또는 중분화된 관모양 선암 또는 유두모양 선암, 내시경 소견에서 종양 크기 $\leq 3\text{ cm}$, 점막암 및 궤양 있음 (그림 2).

지금까지 위 기준에 대한 표준 치료법은 위절제술 및 림프절 절제술이었다. 많은 후향적 코호트 연구가 이러한 기준을 뒷받침하지만, 이 기준에 기초한 내시경 절제술 및 표준 수술의 결과들을 비교한 전향적 연구는 없다. 또한 ESD 전 검사에서 위 기준을 만족했다 하더라도, 많은 수에서 ESD 후 절제조직 병리검사에 따르면 위 기준을 벗어난 것으로 확인되었다[39-43]. 따라서 이러한 기준을 충족하는 경우 표준 치료(위절제술 및 림프절 절제술)도 고려할 수 있다.

권고안 3. 저분화 관모양 또는 저등급(반지세포 포함) 조기 위암이 다음의 내시경적 소견을 충족한다면 내시경 절제를 고려할 수 있다: 내시경 소견에서 종양 크기 $\leq 2\text{ cm}$, 점막암 및 궤양 없음 (근거: 낮음, 권고: 약한 권고).

저분화 및 저응집(반지세포(signet-ring cell) 포함) 조기 위암은 고분화 및 중분화 관모양 조기위암보다 림프절 전이의 위험이 더 높다. 따라서 내시경 절제는 엄격한 기준 내에서 매우 신중하게 고려될 수 있다. 아래 기준이 충족되었을 때 몇몇 후향적 코호트 연구에서 내시경 절제술 후 위 외(extragastric) 재발이 보고되었지만[24,26,44-49], 내시경 절제술을 받고 있는 환자와 근치적 위절제술로 치료받은 환자 간에 유사한 전체 생존율이 보고되었다[18,29,35,36,49].

기준: 저분화 관모양 선암 또는 저응집암(반지세포 포함), 일괄(en bloc) 절제, 외측 절제면 음성, 수직 절제면 음성, 림프혈관침범 없음, 종양 크기 ≤ 2 cm, 점막암, 종양 내 궤양 없음.

하지만 이러한 기준의 많은 부분들(일괄절제, 절제면, 림프혈관침범)이 ESD후에 확인될 수 있기 때문에, 저분화 관모양 및 저응집(반지세포 포함) 조기 위암이 다음의 내시경적 소견을 충족한다면 ESD를 고려할 수 있다(그림 2).

내시경 소견: 검사 생검 표본 상 저분화 관모양 선암 또는 저응집암(반지세포 포함), 종양 크기 ≤ 2 cm, 점막암 및 궤양 없음.

지금까지 위 기준에 대한 표준 치료법은 위절제술 및 림프절 절제술이었다. 몇몇 후향적 코호트 연구 결과는 위 기준에서의 ESD 시행을 뒷받침하고 있으나, 전향적 연구의 결과가 부족하다(근거 수준은 낮으며, 권고 수준 역시 약함). 또한 ESD 전 검사에서 위 기준을 만족했다 하더라도, 많은 수에서 ESD 후 절제조직 병리검사에 따르면 위 기준을 벗어난 것으로 확인되었다[39-43]. 따라서 이러한 기준을 충족하는 경우 표준 치료(위절제술 및 림프절 절제술)를 고려할 수 있다.

권고안 4. 내시경 절제 후, 병리학적 결과가 근치적 내시경 절제술의 기준을 벗어나거나 림프혈관 또는 수직 절제면 침범이 있는 경우 근치적 수술을 권고한다 (근거: 중등도, 권고: 강한 권고).

내시경 절제를 받은 조기 위암 환자들은 병리학적 검체평가에 의해 내시경 절제의 기준을 벗어난 것으로 확인될 수 있다. 아래 기준을 벗어나는 절제된 종양의 특성을 가진 경우 비근치적 절제로 고려된다: 1) 궤양(활동성 또는 흉터)이 없으며 긴 지름이 >2 cm로 측정되는 분화형(고분화 또는 중분화 관모양 또는 유두모양) 점막내 암종, 2) 궤양(활동성 또는 흉터)이 있으면서 ≤ 3 cm로 측정되는 분화형 점막암, 3) 궤양(활동성 또는 흉터)이 없으며 ≤ 2 cm로 측정되는 미분화(저분화 관모양 또는 저응집력) 점막암, 4) 미세한 점막하 침범($\leq 500\mu\text{m}$)이 있으면서 ≤ 3 cm로 측정되는 분화 점막암.

내시경 절제 후 확인되는 림프혈관 침범 및 수직 절제면 양성은 추가 수술 권고의 중요한 원인이다(그림 2).

다수 연구를 통해 조기 위암에 대한 내시경 절제술의 치료 기준을 충족하지 못한 환자들을 대상으로 추가 수술 여부에 따른 장기적 결과를 조사했다[39-42,50-57]. 모든 연구는 후향적 코호트 설계였으며 관측 연구에서 잠재적 선택편향(selection bias)을 최소화하고 무작위화를 모방하는데 사용되는 성향점수(propensity score) 매칭 분석을 사용한 연구는 2개뿐이었

다[39,50]. 비록 몇몇 소규모 연구에서는 추가수술과 경과 관찰의 전체 생존율에서 아무런 차이를 보이지 않았지만[51-53], 성향 점수 매칭을 사용한 2개의 연구를 포함한 대부분의 연구는 경과관찰과 비교하여 추가 근치적 수술의 상당한 생존 이득(전체 생존율 또는 질병 특이적 생존율(disease specific survival))을 보여주었다[40,54,55,57].

성향 점수 매칭 분석을 사용한 일본 다기관 후향적 코호트 연구는 추가 근치적 수술 그룹에서 ESD 후 5년 질병 특이적 생존율 99.0%, 추가 근치적 수술을 하지 않은 그룹에서 96.8%($P=0.013$)를 보고했다. 5년 전체 생존(overall survival) 비율은 각각 91.0%와 75.5%($P<0.001$)이었다[50]. 성향 점수 매칭 분석을 이용한 국내 단일 센터 후향적 코호트 연구에서, 추가 근치적 수술을 하지 않은 그룹에서 5년 총 사망률(26.0%; 95% 신뢰 구간(confidence interval, CI), 13.5%~49.9%)은 매칭된 표준 수술 환자보다 높았다(14.5%; 95% CI, 6.3%~33.6%; $P=0.04$). 추가 수술을 받은 그룹과 표준 수술 그룹간에 총 사망률은 차이가 없었다.

따라서, 조기 위암에 대해 비근치적 내시경 절제술을 받고 있는 환자(내시경 절제 기준을 벗어나는)에서 추가 근치적 수술은 강력히 권고된다.

고령 환자(>75세)에 대한 추가 치료 수술의 생존 이익은 논란의 여지가 있다. 두 연구에서 의미있는 생존 이익이 나타난 바 있지만 또 다른 연구에서는 장기적인 결과에서 아무런 차이를 보이지 않았다[42,54,56]. 후향적 코호트 설계에서는 선택 편향이 불가피하다. 예를 들어, 성향 점수 매칭 후 두 그룹간의 연령 차이가 사라지기는 하였지만, 모든 연구에서 추가 근치적 수술 그룹이 경과관찰 그룹보다 연령이 젊은 것으로 나타났다. 또한 내시경 절제술의 치료 기준을 충족하지 못하였지만 추가적인 치료 수술을 받지 않은 환자들에게서 동반 질환 유병률이 더 높은 경향이 있었다[41,42]. 비록, 12개 연구 중 2개가 성향 점수 매칭 분석을 사용했지만, 선택과 측정 편향의 가능성이 여전히 남아있다. 일부 환자들은 고령, 잘 통제되지 않는 기저질환, 또는 열악한 건강 상태로 인해 추가 치료 수술이 가능하지 않을 수 있다. 이러한 환자들의 경우, 재발 위험에 대한 설명을 제공한 다음 가능성 있는 선택지로 경과 관찰을 고려할 수 있다.

외과적 치료

내시경 절제술의 적응증을 벗어난 cT1a와 \geq cT1b 또는 cN+ 및 M0 위암의 경우 표준 수술을 권고한다(그림 3A).

표준 수술은 D2 림프절 절제술 및 위전절제술 또는 위부분절제술로 정의된다. 위전절제술 군에 비해 위부분절제술 군에서 장기간 종양학적 결과가 비슷하고 이환율과 사망률이 낮다는 2개의 무작위배정연구 결과를 바탕으로 원위부 위암의 위부분절제술은 표준 수술로 인정되었다[58-60]. 림프절 절제의 표준범위는 동서양 국가들 사이에서 수십 년 동안 논의의 대상이었지만 국제적으로 D2 림프절 절제술을 표준 수술로 받아들이는 추세이며[2, 61-63], 이는 전향적 시험과 메타 분석의 결과에 의해 뒷받침된다[64-66]. 각 위절제술에서 림프절 절제의 범위는 일본 가이드라인에 따라 정의되었다[63].

완화 전신 요법은 국소적으로 진행된 절제 불가능 위암 또는 cM1 위암의 경우에 1차 치료법이 된다(그림 1). 그러나 완화 전신 요법 후 완전 절제가 가능하다면 전환 수술(conversion surgery)도 고려할 수 있으며 현재 이에 대한 연구가 진행 중이다. 또한 수술 전 평가에서는 발견되지 않았지만 수술 중 우연히 원격 전이가 확인된 경우와 국소 진행 절제 불가능한 위암의 경우, 완전 절제가 가능하다면 이를 고려할 수 있다. 하지만 이에 대한 근거는 향후 연구에 의해 뒷받침되어야 한다. 복강내 항암요법(가열 복강내 항암요법 또는 가압 복강내 에어로졸 항암요법)은 임상 시험 상황에서 복막 전이가 있는 환자에게 적용될 수 있으나 추가적인 근거가 필요하다.

위절제 및 재건

권고안 5. 위전절제술뿐 아니라 근위부 위절제술도 생존율, 영양, 삶의 질 측면에서 상부 조기 위암에 대해 시행될 수 있는 수술방법이다. 근위부 위절제술 후 식도위문합술은 협착증, 역류 등 문합 관련 합병증을 더 빈번히 유발할 수 있으므로, 재건 방법 선택 시 주의가 필요하다(근거: 중등도, 권고: 약한 권고).

조기위암에서 근위부 위절제술과 위전절제술을 충분한 대상수와 검정력을 가지고 생존율을 일차평가변수(endpoint)로 삼아 비교한 전향적 무작위배정연구는 수행된 바가 없다.

그러나 여러 후향적 연구에서 근위부 위 절제술 후 장기 생존율은 위전절제술에 비해 낮지 않다고 보고했다[67-74]. 대부분의 연구에서 근위부 위절제술 후 조기 수술 후 합병증의 발생률은 위전절제술 후 합병증의 발생률과 유사하였으나[68,70,71,73,75-77], 그 발생률이 더 높다는 연구[72]와 빈도가 더 낮다는[69] 보고도 있었다.

단기 또는 장기간의 합병증을 줄이기 위해 근위부 위 절제술 후 다양한 재건이 시도되었지만, 여전히 최선의 재건법이 무엇인지는 논쟁이 있다. 근위부 위절제술 후의 식도위문합술은 가장 간단한 시술이지만, 역류성 식도염(16.2%~42.0% vs 0.5%~3.7%), 역류 증상[67,69,72,74,76,77] 및 문합 부위에서의 협착증(3.1%~38.2% vs 0%~8.1%)[67,69,71,72,74,76,77]이 더 빈번하게 나타났다. An 등[69]과 Ahn 등 [70]은 근위부 위 절제술과 식도위문합술은 문합 관련 합병증이나 수술 후 합병증 발생률이 의미있게 높고 영양상의 이득이 없기 때문에 위전절제술보다 열등한 수술 방법이라고 보고하였다. 그러나 다른 연구들은 근위부 위절제술 및 식도위문합술이 혈청 알부민 레벨[71,72,77], 체중 유지[74,76-78], 빈혈 예방[72,74,77], 혈청 비타민 B12 레벨[72]의 관점에서 위전절제술에 비해 여전히 유익할 수 있다고 보고했다.

근위부 위절제술 후 공장 삽입술(jejunal interposition)은 영양학적인 지표들과 빈혈에 있어 위전절제술에 비해 유리하다는 결과들이 보고되었다[71,74-76]. 덤핑 증후군을 포함한 위절제 후 증후군은 위전절제술을 받은 환자에 비해 근위부 위절제술 및 공장삽입술을 받은 환자들에게서 더 적게 나타났다[75,76]. 식도위문합술을 받은 115건과 공장 삽입술을 받은 78건을 포함한 연구에서도, 근위부 위절제술에서 위전절제술에 비해 설사와 덤핑 증후군의 빈도가 낮은 것으로 나타났다(7점 척도 기준 2.0점 vs 2.3점) [78].

최근에는 근위부 위절제술 후 이중 통로 문합(double-tract reconstruction)이 합병증이나 역류 발생률을 높이지 않고 체중, 빈혈, 혈청 비타민 B12 수치 등의 측면에서 위전절제술보다 우월

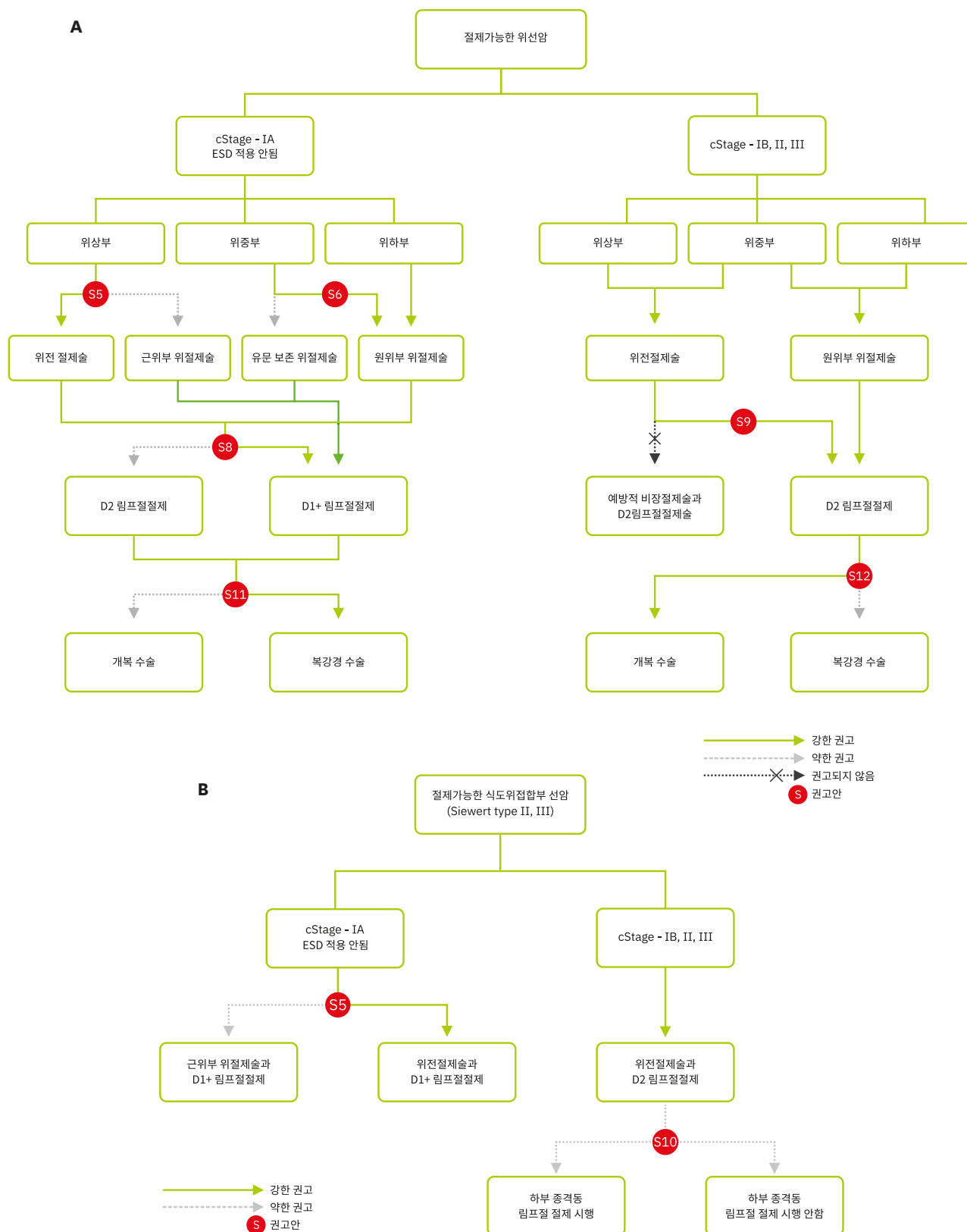


그림 3. (A) 절제 가능한 위선암종에 대한 치료 알고리즘. (B) 절제 가능한 식도위접합부 선종에 대한 치료 알고리즘. ESD = 내시경 점막하 절제술 LND = 림프절절제.

성을 보인 수술법으로 제안되고 있다[73]. 이 결과를 바탕으로 2016년 한국에서 다기관 전향적 무작위배정 임상연구가 개시되었다(NCT02892643).

근위부 위절제술 후 잔위에서 이시성 암 발생률은 Huh 등[72]와 Ohashi 등[76]의 연구에서 각각 3.1%(6/192), 6.2%(4/65)로 나타났다.

요약하자면, 근위부 위절제술은 수술 시간 단축, 혈액 손실 감소, 수술 후 영양의 유지 개선, 빈혈 발생률 감소, 비타민 B12 수치 유지 개선, 위절제 후 증후군 발생률 감소 등의 측면에서 이점을 제공할 가능성이 있는 수술 방법이다(그림 3A). 그러나 근위부 위절제술 후 식도위문 합술은 식도 역류 발생률을 현저히 증가시키기 때문에 재건술을 선택할 때 주의가 필요하다.

권고안 6. 유문 보존 위절제술 및 원위부 위절제술은 수술 후 장기 생존율, 영양 및 삶의 질을 고려하여 위중부 조기 위암 환자에게 시행할 수 있다(근거: 중등도, 권고: 약한 권고).

기존의 원위부 위절제술(distal gastrectomy, DG) 및 유문 보존 위절제술(pylorus preserving gastrectomy, PPG)은 위중부 조기 위암에서 시행될 수 있다.

유문 보존 위절제술은 음식물이 십이지장으로 빠르게 이동하는 것을 막고, 십이지장 내용물의 역류를 막기 위해 유문 앞 전정부와 유문을 보존한다. 결과적으로 수술 후 덤핑증후군과 역류성 위염 발생률이 감소하고 영양학적 이득을 기대할 수 있다.

유문 보존 위절제술에 관한 문헌은 대부분 후향적 연구이다. 장기 생존율을 평가한 모든 연구에서 기존 원위부 위절제술과 유문 보존 위절제술 사이의 장기 생존율은 차이가 없었다(5년 생존율: PPG의 경우 95% vs DG의 경우 87%, $P=0.087$ [79]; 3년 생존율: PPG의 경우 98.2% 대 DG의 경우 98.8%, $P=0.702$ [80]; PPG의 오즈비(odds ratio, OR), 0.83, 95% CI, 0.10–6.66, $P=0.86$ [81]; PPG에서 재발에 대한 누적 위험 함수비율(hazard ratio, HR), 0.393, 95% CI, 0.116–1.331, $P=0.12$ [82]). 또한, 한 건의 문헌을 제외하고[79] 대부분의 연구에서는 수술 후 합병증 발생률에 차이가 없다고 보고하였다[80,81]. 예상대로 유문 보존 위절제술 이후 환자는 수술 후 덤핑 증후군과 역류의 발생률이 상당히 낮았다(역류: PPG의 경우 4% vs DG의 경우 40%), 역류성 위염: PPG의 경우 8% 대 vs DG의 경우 68%[83]; 덤핑 증후군: OR, 0.02, 95% CI, 0.10–0.41, $P<0.001$; 담즙 역류: OR, 0.16, 95% CI, 0.06–0.45, $P<0.01$; 잔류 위염: OR, 0.2, 95% CI, 0.08–0.50, $P<0.001$; 역류성 식도염: OR, 0.78, 95% CI, 0.43–1.40, $P=0.41$ [81]). 몇몇 연구는 유문 보존 위절제술 이후 담석 발생이 현저하게 감소한다고 보고하였다[80,81]. 그러나 유문 보존 위절제술(PPG) 후 위 배출이 지연된 환자는 유의하게 더 많았다(수술 후 1년에 나타난 위 배출 지연 증상: PPG의 경우 15.8% vs. DG의 경우 0%; PPG의 경우 7.8% vs. DG의 경우 1.7%[80]; 위 배출 지연에 대한 OR, 2.12, 95% CI, 1.43–3.15, $P<0.001$ [81]).

요약하자면, 위의 중간 부위에 위치한 조기 위암에서 유문 보존 위절제술을 시행하였을 때 수술 합병증과 장기 생존율은 원위부 위절제술과 비교적 유사하다(그림 3A). 후향적 연구 결과에 의하면, 유문 보존 위절제술이 덤핑 증후군, 역류, 담석 형성과 같은 위절제 후 증후군의 발생률을 감소시킨다고 보고되고 있으며, 수술 후 위 배출 지연은 드물지 않다. 현재 국내에서 시행한 대규모의 전향적 무작위배정 임상연구의 결과를 기다리고 있는 중이다. 따라서 유

문 보존 위절제술은 위중부 조기위암 환자에서 의사의 재량에 따라 수행될 수 있다.

권고안 7. 중하부의 위암에서 원위부 위절제술 후 위십이지장문합술 및 위공장문합술(Roux-en-Y 및 루프)가 권고된다. 여러 유형의 재건술간 장기 생존율, 기능 및 영양 측면에서 차이가 없다 (근거: 높음, 권고: 강한 권고).

중하부 위암에서 원위부 위절제술 후 Billroth I 위십이지장문합술, Billroth II 위공장문합술 및 Roux-en-Y 위공장문합술 등 다양한 재건술이 시행되고 있지만, 표준 재건술에 대해서는 여전히 합의가 이루어지지 않고 있다. 역류성 위염과 식도염, 덤핑 증후군, 위 배출 지연 등 위 부분절제술 후의 합병증은 재건 방법에 따라 달라질 수 있다[84]. 최근에 발표된 메타분석 결과에 따르면 위의 세가지 재건 방법에 따른 기능적 측면에서 덤핑 증후군의 발생률은 차이가 없었으나 내시경 소견에서는 일부 차이를 보였다. Roux-en-Y 재건술은 담즙 역류 방지(OR, 0.095; 95% CI, 0.010–0.63 및 OR, 0.064; 95% CI, 0.0037–0.84, 각각) 및 잔여 위염(OR, 0.33; 95% CI, 0.16–0.58 및 OR, 0.40; 95% CI, 0.17–0.92, 각각) 측면에서 Billroth I 및 Billroth II 재건술보다 우수하였으나 Roux-en-Y 문합술은 Billroth I 문합술에 비해서 배출 지연 빈도가 더 높았다(OR, 3.4; 95% CI, 1.1–13)[85]. 그러나 삶의 질이나 영양학적 측면에서 각 재건술간 차이는 없었다. 즉, 내시경과 위 배출 검사등과 같은 검사 결과에서는 차이가 있으나 실제 환자가 경험하는 증상에는 큰 차이가 없는 것으로 보인다[86,87]. 비록 전향적 연구를 통해 재건술에 따른 잔위암 발생률을 평가한 연구는 없지만 일본의 전국 조사에서 결과에 따르면 각 문합법간의 잔위암 발생에는 차이가 없는 것으로 보인다[88].

결론적으로, 각 재건 방법의 기능적, 영양적, 장기 예후에는 유의한 차이가 없다.

림프절 절제술

권고안 8. D1+ 림프절 절제술은 장기 생존 측면에서 조기 위암(cT1N0) 수술에 권고된다(근거: 낮음, 권고: 강한 권고).

원발병소의 절제와 함께 적절한 범위의 림프절 절제는 근치적 위암의 수술에 있어서 필수적이다. 일본위암학회 위암 치료 지침에 따르면 조기 위암 환자에서 임상적으로 림프절 전이가 의심되지 않는 경우에는 변형 D2 림프절 절제술인 D1 혹은 D1+ 림프절 절제술을 시행하는 것을 권장하고 있다. 림프절 전이가 의심되는 조기 위암의 경우에는 표준 D2 림프절 절제술을 시행하도록 권장되고 있다. 그러나 실제 변형 D2와 표준 D2 림프절 절제술을 시행받은 환자를 대상으로 한 전향적 임상연구 결과는 없는 실정이다.

이탈리아에서 발표된 후향적 연구 결과는 림프절 전이가 조기 위암 환자에서 불량한 예후 인자임을 보여주었고, 이를 바탕으로 조기 위암에도 표준 D2 림프절 절제술을 수행해야 한다고 주장하였다[89]. 그러나 다른 이탈리아 연구자들은 조기 위암 환자에서 표준 D2와 D1 림프절 절제술 이후 각각 10년 생존율을 95%와 87.5%로 보고했고, 그룹 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.80$) [90]. 일본의 보고에 따르면 5년, 10년 생존율은 표준 D2 림프절 절제술 후 각각 97%, 91%, 그리고 변형 D2(D1+) 림프절 절제술 후 각각 98%, 91%로 나타났다. 또한 cT1N0 또는 cT1N1 질환 환자에서 2단계(second-tier) 림프절 전이 사례는 없었다[91].

이상의 결과를 종합하여, T1N0 위암 환자의 치료에는 D1+ 림프절 절제술을 권고하며, 종양학적 안전성은 D2 림프절 절제술과 비교하여 비슷하다고 할 수 있다(그림 3A).

권고안 9. 비장문 림프절 절제를 위한 예방적 비장절제술은 위상부 진행 위암의 근치적 절제 시 권고되지 않는다 (근거: 높음, 권고: 강한 금기).

위상부 위암에 대한 표준 수술은 적절한 위절제 및 림프절 절제술이다. 이 때 종양이 비장을 직접 침범하거나 비장 주변의 림프절 전이가 의심되면 근치적 비장절제술이 필요하다. 그러나 위상부 위암에서 비장절제술의 절대적인 적응증에 해당하지 않는 경우 위전절제술시 비장을 보존해야 하는지 절제해야 하는지에 대한 논란이 있다.

이를 확인하기 위한 3개의 전향적 무작위 3상 임상시험이 시행되었으나[92-94], 어떤 연구에서도 위상부 위암에서 비장문 주위의 육안상 음성인 림프절을 절제하기 위한 예방적 비장절제술이 환자들의 생존율을 향상시키지 않았다. 한국 환자들에 대한 연구만이 비장절제술 그룹에서 5년 전체 생존율이 조금 더 나은 것을 보여주었지만, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.50$) [93]. 최근의 대규모 연구는 수술 후 합병증이 비장 보존보다 비장절제술에서 더 흔하지만, (16.7%와 30.3%와 $P<0.010$), 비장절제술을 받은 환자들의 생존율의 향상은 없었다.[94]. 그러나 종양이 Borrmann type IV 또는 대만곡에 위치한 환자에 대한 예방적 비장절제술은 가장 대규모의 무작위 제어 임상 실험의 등록 기준에 포함되지 않은 관계로 결론이 나지 않은 상태이다[94].

위상부 위암에 대한 비장절제술의 체계적 문헌 고찰에서 비장을 보존하는 위전절제술은 전체 생존율에 부정적인 영향을 미치지 않고 수술 후 합병증을 감소시킨다는 결론을 내렸다[95]. 또한 메타 분석 결과 비장절제술은 비장 보존과 비교하여 생존율을 향상시키지 못했다[96].

따라서 비장 주변의 육안적 림프절 전이가 없거나 비장 또는 췌장 원위부에 대한 직접 침범이 없는 위상부 위암의 근치적 절제에서는 림프절 절제에 대한 예방적 비장절제술이 권고되지 않는다(그림 3A). 이 조항은 예방적 비장절제술에 대한 내용이지, 비장문 주변의 #10 림프절에 대한 예방적 절제술에 대한 내용은 추후 연구를 통해 다뤄져야 한다.

권고안 10. 식도위접합부 선암에서 종격동 하부 림프절 절제는 수술 후 합병증을 증가시키지 않으면서 종양학적 결과를 개선하기 위해 수행할 수 있다 (근거: 낮음, 권고: 약한 권고).

Siewert 분류 중 type II 또는 III 식도위접합부 선암의 수술 시, 하부 종격동 림프절 절제가 반드시 필요한지는 논란의 여지가 있다. 하부 종격동 림프절 절제에 대한 양질의 의학적 근거가 부족하기 때문이다. 하부 종격동 림프절의 림프절 전이는 Siewert type II 또는 III 식도위접합부 암에서 자주 발견되지만, 대개 불량한 예후의 지표이다. 한국에서 실시한 후향적 분석에서 Siewert type II와 III 암의 5년 무병 생존율(disease free survival)은 각각 62.6%, 82.5%로 나타났다[97]. 이 연구에서 종양이 조기 위암이었을 때 두 군에서의 생존율은 양호했고 서로 유사했다(Siewert type II, III, 및 위상부(upper-third) 위암에서 각각 93.2% vs. 96.7% vs. 98.7%, $P=0.158$). 그러나 진행성 암의 경우 Siewert type III 암의 경우보다 Siewert type II 암의 생존율이 더 낮았다(Siewert type II, III, 및 위상부(upper-third) 위암에서 47.9% vs 75.4% vs. 71.8%, $P<0.001$).

이 문제에 대한 대부분의 무작위배정 임상연구에서는 복벽경유 접근법과 흉강경유 접근법의 수술 결과를 주로 비교하였다[98-101]. 그러나 Siewert type II 및 III 식도위접합부 암에서, 하부 종격동 림프절의 완전 절제 및 절제연 음성을 추구한 흉강경유 접근법이 복벽 경유 접근방식보다 생존율을 향상시킨다는 것을 입증한 연구는 없다. 식도위접합부 암에 대한 좌측 흉복부 접근법과 열공경유(transhiatal) 접근법의 결과를 비교한 일본의 무작위배정 임상연구에서 5년 전체 생존율은 각각 37.9%, 52.3%이었다. 좌측 흉복부 접근법의 사망에 대한 HR은 열공경유 접근법과 비교하여 1.36(95% CI 0.89-2.08, P=0.92)이었다.

영국에서도 2개 기관의 데이터를 사용하여 Siewert type I 및 II 식도위접합부 암에 대한 코호트 연구가 수행되었다[102]. 이 연구에서 병원 내 사망률은 각각 1.1%와 3.2%(P=0.110)였으며, 열공경유 접근법 및 흉강경유 접근법 사이에 전체 생존율 (HR 1.07, 95% CI 0.84-1.36) 또는 종양 재발까지의 시간 (HR 0.99, 95% CI 0.76-1.29)에는 차이가 없었다. 메타 분석에서는 복벽경유 접근법과 비교하여 흉강경유 접근법은 호흡기 및 심혈관 질환 등의 전신 합병증, 장기간의 입원 기간, 조기 수술 후 사망률의 발생률이 높은 것으로 보고되었으며[103], 생존율은 두 접근법간 차이가 없었다.

이러한 연구의 결과에 따라, 더 많은 림프절을 획득하고 수술 절제면 종양 음성을 달성하기 위해 흉강경유 접근법의 방식으로 식도위접합부 선암에 대한 하부 종격동 림프절 절제를 하는 것은 권고되지 않는다(그림 3B).

수술적 접근

권고안 11. 조기 위암의 경우, 수술 후 회복, 합병증, 삶의 질 및 장기 생존 측면에서 복강경 수술이 권고된다(근거: 높음, 권고: 강한 권고).

복강경 위 절제술은 현재 조기 위암 치료에 광범위하게 시행되고 있다. 2000년대 초 조기 위암의 복강경 수술과 개복수술을 비교한 첫 임상시험이 [104] 보고된 이후 여러 임상연구는 복강경 위 절제술의 종양학적 안전성과 우수성을 입증했다[23,105-111].

조기 위암에서 복강경 위 절제술과 개복 위 절제술의 5년 생존율을 비교한 무작위전향적 임상시험이 한국의 한 기관에서 시행되었는데 이 임상시험은 많은 연구 대상자를 확보하여 진행되었다. 연구 결과 복강경 위 절제술의 5년 생존률은 개복 위 절제술과 크게 다르지 않았다(무병생존률, 98.8% vs 97.6% ; P=0.514 및 전체 생존, 97.6% vs 96.3%; P=0.721)[107]. 또한 복강경 수술의 합병증 발생률은 개복 수술(23.2% vs 41.5% P=0.012)에 비해 낮은 결과를 보였다. 최근 한국에서 시행된 다기관 무작위전향적연구(KLASS-01)는 복강경 위 절제술의 단기 결과가 개복 위 절제술보다 더 우수하다는 것을 보여주었다. 본 연구에서 복강경 위 절제술의 전체 합병증 비율은 개복 위 절제술(13.0% vs 19.9% P=0.001)보다 매우 낮았으며, 사망률은 양 그룹(0.6% vs 0.3% P=0.687)[23]에서 차이가 없었다.

종합하건데, 조기 위암환자에서 적절한 림프절 절제를 동반한 복강경 위 절제술은 개복 수술에 비해 대부분의 종양학적 측면에서 더 유익한 효과를 보여주었다. 조기 위암의 수술적 치료에서는 복강경적 접근법이 기준이 되어야 한다(그림 3A).

권고안 12. 진행성 위암의 경우, 단기 수술 결과와 장기 예후 측면에서 복강경 위절제술을 시행할 수 있다(근거: 중등도, 권고: 약한 권고).

국소 진행성 위암에서 복강경 위절제술의 수술 성적을 분석한 대부분의 연구들은 소규모의 후향적 연구들이다. 여러 후향적 연구들에서 복강경 위절제술은 개복 수술에 비하여 수술 시간은 더 길지만, 수술 중 출혈이 적고, 수술 후 장 회복 속도와 퇴원이 빠른 장점을 보여주었다 [112-118]. 수술 후 합병증 및 사망률에 있어서도 복강경 위절제술은 개복 수술에 비해 조금 낮거나 비슷한 결과를 보여주었다. 복강경 수술을 통한 D2 림프절 절제술의 적절성 면에서도 여러 연구에서 복강경 수술이 개복 수술에 비하여 수술 후 림프절 획득 개수가 크게 다르지 않음이 보고되었다. 일부 연구들에서 진행성 위암의 복강경 위절제술 후 장기 생존을 분석하였고 이러한 연구들은 대부분 복강경 수술과 개복 수술간의 전체 생존율과 무병 생존율의 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 그러나 이러한 결과들은 대부분 후향적 분석에 의한 선택 비틀림의 영향을 배제할 수 없고 따라서 진행성 위암에 대한 복강경 위절제술의 장기 수술 성적은 대규모 전향적 연구에서 더욱 밝혀질 필요가 있다.

현재까지 진행성 위암에서 복강경 위절제술과 개복 수술 간의 생존율을 포함한 장기 수술 성적을 비교한 전향적 연구는 매우 드물다. Park 등은 [119]은 진행성 위암(cT2-4/cN0-2)에서 복강경 위 원위부 절제술과 개복 위 원위부 절제술 간의 D2 림프절 절제술의 적절성, 단기 수술 성적, 3년 무병 생존율을 비교하는 무작위배정 2상 연구를 시행하였다. 그들의 연구에서 복강경 위 원위부 절제술과 개복 위 원위부 절제술 간에 수술 후 합병증(복강경 수술 17% vs 개복 수술 18.8%, $P=0.749$)과 입원 기간(복강경 수술 9.8일 vs 개복 수술 9.1일, $P=0.495$)에 유의한 차이가 없었다. 림프절 절제술의 기술적 적절성에 있어서도 수술 후 1개 이상의 림프절 구역에서 림프절이 획득되지 않은 환자의 비율(비순응도)이 복강경 수술이 47.0%, 개복 수술이 43.2% ($p=0.648$)로 두 수술군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 장기 생존 분석에서 3년 무병 생존율이 복강경 수술 80.1%, 개복 수술 81.9%로 이 역시 두 수술군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P=0.648$). 이 외에도 서구에서 시행된 소규모의 무작위 비교 연구들에서 진행성 위암에서 복강경 위 절제술과 개복 수술이 재발과 전체 생존율에서 유의한 차이가 없음이 보고되었다 [120,121]. 그러나 현재까지의 연구들이 작은 표본 크기와 다소 부적절한 연구 설계로 진행성 위암에서 복강경 위절제술의 장기 생존결과에 대해 명확한 결론을 내기에는 제한이 있다. 따라서 진행성 위암에 대한 복강경 위 절제술의 장기 생존 효과에 대해서는 현재 진행 중인 한국 (KLASS-02)과 중국 (CLASS-01)의 대규모 다기관 무작위배정 임상연구의 최종 결과를 기다려야 한다 [122,123].

국소 진행성 위암에 대해 복강경 위 절제술의 단기 수술 성적은 대규모 임상시험에서 비교적 잘 입증되었다. 진행성 위암을 대상으로한 중국의 대규모 다기관 3상 비교 연구(CLASS-01)의 중간 보고에 따르면 복강경 위절제술과 개복위절제술 간에 수술 후 합병증(복강경 15.2% vs 개복 12.9%, $P=0.285$)에 유의한 차이가 없었다 [123]. 또한 복강경 위절제술을 시행 받은 환자들은 개복 수술에 비하여 수술 후 재원일수가 유의하게 감소하였다 (복강경 10.8일 vs 개복 11.3일, $P<0.001$). 또 다른 소규모 3상 비교연구에서도 개복 수술과 복강경 수술 간에 림프절 획득 개수와 수술 후 합병증의 유의한 차이를 보이지 않았다 [124]. 최근 발표된 일본의 다기관 연구(JLSSG 0901)에서 D2 림프절제술이 시행된 복강경 위절제술의 수술 후 문합부 누출 또는 췌장루 발생률이 4.7%로 기존의 개복 수술과 비교하여 높지 않음을 확인하였고 이

를 바탕으로 진행성 위암에서 복강경 수술과 개복 수술의 장기 생존효과를 비교하는 연구가 진행 중이다[125].

결론적으로, 진행성 위암에 대한 복강경 위절제술의 수술 후 합병증 및 재원기간 등과 같은 단기 수술 성과와 D2 림프절 절제술의 기술적 적절성에 대해서는 여러 후향적 연구와 전향적 비교 연구들에서 잘 입증되었다. 그러나 진행성 위암에 대한 복강경 위 절제술의 장기 생존 결과는 아직 후향적 연구들의 결과가 대부분이며 따라서 현재 진행중인 대규모 무작위배정 임상연구들의 결과를 기다려야 한다 (그림 3A).

로봇 위 절제술

현재의 로봇 수술 시스템은 외과의사들이 기존의 복강경 수술에 비해 더 정확하고 철저한 수술을 할 수 있도록 3차원적 시야, 손목의 자유로운 움직임을 지니는 기구, 떨림 보정과 같은 장점을 제공한다[126-129]. 로봇 위 절제술의 장점이 비용보다 더 중요한지는 불분명하지만 위암 치료를 위한 로봇 수술의 첫 임상적 적용 이후 로봇 위 절제술의 사용이 점차 확대되었다 [126,129]. 로봇 위절제술은 기존의 복강경 위절제술보다 출혈 감소 및 더 많은 획득 림프절수를 포함한 여러 가지 임상적 이점을 보여주었다 [126,130-132]. 그러나 이러한 이점들이 환자의 단기 결과를 크게 개선하지는 않는 것으로 보였다[126,129,130]. 이러한 결과는 로봇 위 절제술의 비교적 초기 경험 결과와 이미 잘 확립된 복강경 수술 결과를 비교하는 비무작위 임상시험인 한국의 전향적 다기관 연구에서도 재확인되었다[129]. 몇 가지 후향적 분석에 의해 보고된 로봇 위 절제술의 장기 종양학적 결과는 복강경 수술의 결과와 유사하지만, 근거는 여전히 부족하다[126,131,132]. 전반적으로 로봇 위절제술은 기술적으로 가능하고 안전하며 초보자가 배우기 쉬운 장점이 있으나, 복강경 위절제술을 뛰어넘는 장점은 뚜렷하지 않다.

보조 요법

권고안 13. D2 림프절 절제술을 포함한 근치적 수술 후 병리학적 II기 또는 III기 위암 환자에 대해 보조 항암화학요법(S-1 또는 capecitabine + oxaliplatin)이 권고된다(근거: 높음, 권고: 강한 권고).

D2 림프절 절제를 포함한 수술적 절제는 위암의 표준치료이다. 그러나 진행성 위암의 경우 근치적 절제 후에도 국소 및 원위 재발의 빈도가 높으며, 그 예후도 대체로 매우 저조하다[133].

유럽의 제3상 연구에서 보조 항암화학요법을 포함한 수술 전후 항암화학요법은 절제가능한 위 식도암 환자에 대해 수술만 단독으로 시행하는 것보다 생존율에 있어서 우월한 것으로 입증되었다 [134,135]. 이러한 유럽의 연구들에서는 D2 림프절 절제가 포함되는 경우가 30% ~ 50%에 불과하기 때문에, D2 림프절 절제가 표준적으로 이루어지는 동아시아에서 수술 전후 항암화학요법은 표준적인 치료로 받아들여지지 않았다. 최근 아시아 환자들을 대상으로 수행된 2개의 대규모 무작위배정 3상 임상연구에서 절제가능한 위암 환자에서 D2 림프절 절제를 포함한 근치적 수술 후 관찰 대비 보조 항암화학요법의 유의한 생존율의 개선이 확인되었다 [136,137]. 일본의 TS-1 보조 항암화학요법 임상연구(ACTS-GC)에서, 2기(T1 제외) 또는 3기 위암(by Japanese classification, 2nd English edition [138]) 환자 1,059명에게 D2 위절제술 후 경

과관찰만을 실시하거나 수술 후 1년 동안 S-1을 투여하였다[136]. 3년 시점의 무재발 생존율은 S-1군에서 72.2%, 수술 단독군에서 59.6%였으며(HR, 0.62; 95% CI, 0.50–0.77; $P<0.001$), 3년 전체 생존율은 각각 80.1%와 70.1%였다(HR, 0.68; 95% CI, 0.52–0.87; $P=0.003$). 아시아 환자들을 대상으로 한 보조 항암화학요법에 대한 또 다른 3상 임상연구는 한국, 중국 및 대만에서 수행된 capecitabine과 oxaliplatin 보조 항암화학요법 연구(CLASSIC)로서, 수술후 II-IIIb기 위암(AJCC 6판[139] 기준) 환자 1,035명이 D2 위절제술 후 6개월 동안 경과관찰만을 시행받거나 capecitabine과 oxaliplatin을 투여받았다[137]. 3년 무병생존율은 보조 항암화학요법군에서 74%였으며 수술 단독군에서는 59%였다(HR, 0.56; 95% CI, 0.44–0.72; $P<0.001$). 이들 두 연구의 5년 추적관찰 데이터로 보조 항암화학요법의 생존율 개선에 대한 결과가 다시 한번 확인되었다[140,141].

이 연구들의 결과에 기초하여, 두 항암화학요법 모두(S-1 또는 capecitabine + oxaliplatin) 현재 동아시아에서 D2 위절제술 이후 병리학적 II 또는 III기 위암의 표준 치료로 받아들여지고 있다(그림 1).

권고안 14. D2 림프절 절제술로 완전 절제를 한 위암 환자에서 재발을 줄이고 생존율을 향상시키기 위하여 수술 후 보조 항암화학방사선요법을 추가할 수 있다(근거: 높음, 권고: 약한 권고).

국소 진행된 위암은 전 절제 후에도 높은 국소 및 지역 재발률이 보고된다[142]. 보조적 방사선요법을 화학요법과 병행하여 재발을 최소화하고 치료 결과를 개선하려는 시도가 있었으며, 몇몇 전향적 또는 후향적 연구는 국소 지역 재발률을 줄여 생존율 향상이라는 유망한 결과를 보여주었다[143–145]. 이러한 맥락에서, 병리학적 IB기에서 IV(M0)기까지의 위암(AJCC 6판[139]에 의한)에서 수술 후 보조 항암화학방사선요법 대 단독 수술을 비교하는 무작위배정 3상 임상시험이 수행되었다(South Western Oncology Group-Directed Intergroup Study) [INT-0116]) [146,147]. 보조 항암화학방사선요법을 추가할 때, 생존의 상당한 연장과 재발의 감소 같은 분명한 이점이 있었다. 그러나 INT-0116 연구의 긍정적인 결과에도 불구하고 몇 가지 제한점이 있었다. 첫째, 이 연구에서 국소 진행 위암에서 표준 수술 절차로 권장되는 D2 림프절절제술은 등록된 환자의 10%에서만 시행되었다[65]. 둘째, 이 연구는 주로 서양의 위암 환자들을 대상으로 실시되었으며, 한국인을 포함한 동양인의 위암 특성은 다르다는 점이다[148]. 이러한 한계 때문에 완전히 절제된 위암에서 보조 방사선요법의 필요성은 여전히 논란이 되고 있다.

한편, Dutch Gastric Cancer Group에서 실시한 후향적 통합 분석 결과 보조 항암화학방사선요법은 D1 림프절 절제술 후 국소 재발을 억제할 뿐만 아니라 생존율을 향상시켰지만 D2 림프절 절제술을 시행한 군에서는 그렇지 않았다고 보고하였다.[149].

이후, 보조 항암화학요법 단독의 무작위배정 3상 임상시험에서 수술에 비해 생존율 향상을 보여주면서 표준 치료로 자리잡았다[136,137,140,141]. 따라서, 항암화학요법에 추가되는 방사선요법 자체의 역할에 대한 의문은 더욱 커졌다. 몇몇 무작위배정 임상연구는 D2 림프절 절제술로 완전한 절제된 위암에서 보조 항암화학방사선요법과 항암화학요법을 비교했다[150–154]. 이 중 국내 단일 기관(Lee 등, [153] Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer [ARTIST] trial)에서 진행한 한 임상시험은 사전 계획된 환자 모집을 완료하였지만, 이를 제외한 3개의 임상시험(한국 2건 및 그리스 1건)은 계획된 등록을 완료하지 못하고 조기

종료되었다[150-152]. 나머지 1건의 중국 다기관 임상시험에서는 계획된 환자 수나 등록 완료에 대한 언급이 없었다[154].

전술한 임상시험들에 대한 메타분석에서는 방사선요법을 병행한 경우가 항암화학요법에 비해 국소무병 생존율 뿐만 아니라 무병 생존율도 개선할 수 있는 것으로 나타났다[155-160]. 그러나, 보조 항암화학방사선요법을 통한 전체 생존율 개선은 입증되지 않았다. 또한, ART-IST 시험은 국소무병 생존율 측면에서 상당한 이점을 나타냈지만, 모든 환자에 대한 장기 경과관찰 후에도 전체 생존율뿐만 아니라 무병 생존율 측면에서 단일 항암화학요법에 대비 보조 항암화학방사선요법의 우월성을 확인하는 데 실패했다[153,161,162]. 보조 항암화학방사선요법의 무병 생존율 측면의 개선 효과는 림프절 전이가 동반된 환자로 국한되었다. 상기 연구는 국내에서 실시·완료된 잘 설계된 전향적 연구로 한국 환자에 대한 위암 보조 방사선요법의 가장 신뢰할 수 있는 연구로 평가된다.

이러한 연구 결과에 기초하여, 보조 항암화학방사선요법은 불완전 절제 또는 D2 림프절 절제술 이하의 위암 환자에서 고려될 수 있다(그림 1). 또한 D2 림프절 절제술로 완전한 절제를 한 후 위암 환자, 특히 림프절 전이가 있는 환자에 대해서는 보조 항암화학방사선요법을 고려할 수 있다.

선행 요법

권고안 15. D2 림프절 절제가 고려되는 경우, 잠재적으로 절제 가능한 위암의 선행 항암화학요법에 대한 유효성의 근거는 결정적이지 않다(근거: 높음, 권고: 권고없음).

유럽의 제3상 연구에서 선행 항암화학요법을 포함한 수술 전후 항암화학요법은 잠재적으로 절제가 가능한 위암에서 수술 단독 대비 그 생존율이 우월한 것으로 입증되었다. MAGIC 임상연구에서 수술로만 치료받은 환자의 생존율을 수술 전후 epirubicin, cisplatin 및 주입용 5-fluorouracil (5-FU)이 투여된 환자와 비교하였으며, FNCLCC/FFCD 임상연구에서는 수술 전후 cisplatin 및 주입용 5-FU이 투여된 환자의 생존율을 비교하였다[135,163]. 이들 연구에서, 수술 전후 항암화학요법은 전체생존율과 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS) 또는 무병생존율을 유의하게 연장시켰다. FLOT-4 연구에서는 5-FU, leucovorin, oxaliplatin 및 docetaxel로 이루어진 수술 전후 항암화학요법이 수술 전후 epirubicin, cisplatin 및 5-FU 또는 capecitabine 보다 우월한 생존율을 보였다[134]. 그러나 이들 유럽 연구들에서는 환자의 30%~50%에서만 D2 림프절 절제가 실시되었으므로, D2 림프절 절제가 표준 치료인 우리나라의 환자에게는 이러한 수술 전후 항암화학요법이 적용되지 못할 수 있다. 최근, 일본의 3상 JCOG 0501 연구에서 진행된 국소 진행성 위암 환자를 대상으로 수술전 S1과 cisplatin병용요법을 2주기 투여 후 D2 수술과 수술후 S1을 투여한 수술 전후 항암화학요법을 D2 수술 후 보조 S1 요법과 비교하였다. 이 임상연구의 두 군간 전체생존율과 무진행생존기간에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다 [164].

따라서 잠재적으로 절제가능한 위암에서 선행 항암화학요법은 현재 우리나라에서는 그 유효성에 대한 근거가 결정적이지 않다(그림 1).

권고안 16. D2 림프절 절제가 고려되는 경우, 국소 진행성 위암의 선행 항암화학방사선요법에 대한 유효성의 근거는 결정적이지 않다. (근거: 높음, 권고: 권고 없음).

선행 항암화학방사선요법은 주로 식도, 식도위 경계 및 위 분문의 암에 대해 연구되었는데, 이 위치들은 완전한 R0 절제를 하기가 어려우며 따라서 국소 지역 재발의 확률이 더 높다. 식도위 경계 부위 또는 위의 절제 가능한 암에 대해서 선행 항암화학방사선요법 대 선행 항암화학요법의 효과를 비교하기 위한 두 개의 무작위배정 임상연구가 수행되었고 한 개의 시험이 진행 중이다[165-168].

POET(Preoperative Therapy in Esophagogastric Adenocarcinoma Trial) 연구에서는 수술 전 요법으로 선행 항암화학방사선요법 이후 병리학적 완전 관해(15.6% 대 2.0%)와 병리학적 NO(64.4% 대 37.7%)가 선행 항암화학요법만 사용한 것에 비해 높은 비율로 나타났다[168]. 또한, 통계적 유의성($P=0.07$)에 도달하지 못했지만, 선행 항암화학방사선요법(3년차, 47.4% 대 27.7%) 이후 개선된 전체 생존율도 눈에 띄었다. 개선된 전체 생존율은 국소 무병 생존율($P=0.01$; HR, 0.37)의 유의미한 개선과 함께 장기 분석(5년차, 39.5% 대 24.4%, $P=0.06$)에서도 유지되었다[167]. 또한 스웨덴과 노르웨이에서 진행된 다른 무작위배정 임상연구에서도 선행 항암화학방사선요법의 유사한 개선 효과가 보고되었다[165]. 이 연구에서 선행 항암화학방사선요법은 병리학적 완전 관해(28% 대 9%, $P=0.002$), 병리학적 NO(62% 대 35%, $P=0.001$), R0 절제율(87% 대 74%, $P=0.04$)의 확률이 더 높았다. 최종 결과가 발표되지 않은 TOPGEAR(Trial of Preoperative Therapy for Gastric and Esophagogastric Junction Adenocarcinoma) 연구에서도 치료 관련 독성이나 외과적 병적 상태의 유의미한 증가 없이 환자의 대다수(85%)에게 선행 항암화학방사선요법이 안전하게 전달될 수 있음을 입증했다[166]. 이러한 결과는 무작위 시험에 대한 여러 메타 분석에서 확인되었다[159,169-171].

이 연구들은 그 결과가 유의미하지만, 주로 병변이 식도 또는 식도위접합부에 위치한 환자들을 대상으로 수행되었다. 식도위접합부 암은 서구 국가에서 흔히 볼 수 있으며[148] 위암 중 주로 식도위접합부 암에 대한 선행 항암화학방사선요법의 효능을 평가하는 대부분의 연구도 서양인 환자를 대상으로 수행되었다. 따라서 위암이 주로 전정부와 체부에서 발생하는 한국인을 포함한 동양인 환자에서 이러한 결과를 단순히 적용하는 것은 부적절할 수 있다[148](그림 1). 위암에 대한 선행 항암화학방사선요법의 영향을 평가하기 위해서는, 식도위접합부 이외의 위치에 위암이 있는 동양인 환자를 대상으로 한 추가적인 전향적 연구가 필수적이다[148].

완화 요법

국소적으로 진행된 절제불가능 또는 전이성 위암의 예후는 매우 불량하다. 이러한 환자들의 중앙생존기간은 6~13개월로, 이들의 치료 목표는 질병과 관련한 증상을 완화하고 생존 기간을 연장하는 것이다. 완화적 전신항암요법은 또한 최선의 지지치료보다 더 우수한 삶의 질을 제공한다. 따라서 전신항암요법은 국소적으로 진행된 절제불가능(절제불가능한 T4b 또는 광범위한 국소림프절 전이) 또는 전이성 질환 또는 비근거적 절제 후의 환자에 대해 고려

해야 할 일차 치료이다. 이러한 완화적 전신항암요법은 환자의 전신수행 상태, 의학적 동반 질환 및 장기 기능 등을 고려하여 결정해야 한다. 또한 전신항암요법은 다양한 환자 또는 위암 관련 상태를 고려하여 임상이가 각 환자에 대해 개별화 할 수 있으며, 임상연구의 참여 또한 적극적으로 고려해야 한다. 최근 독일에서 수행된 연구에서 환자의 선호도가 항암화학요법에 대한 낮은 독성, 자가관리 능력 및 추가적인 생존 이득을 포함한 특정 반응에 영향을 준 것으로 보고되었다[172]. 따라서 완화요법에 관한 의사결정을 할 때에는 환자의 선호도 역시 고려해야 한다.

수술

권고안 17. 전이성 위암에서 위 절제술은 출혈, 천공, 폐색등과 같은 긴급 증상 완화를 위한 목적으로만 시행되어야 한다. (근거: 높음, 권고: 강한 금기).

전이성 위암에서 위절제술은 일반적으로 출혈, 천공, 폐색과 같은 환자의 긴급한 증상을 해결하기 위해 시행되었다. 그러나 전이성 위암에서 위절제술의 장기 생존 효과에 대해서는 오랫동안 논란이 되어 왔다. 일부 연구들은 전이가 있더라도 위절제술이 시행된 경우 항암화학요법 단독에 비하여 생존율이 현저하게 개선된다고 보고하였다[173-179]. 특히 다른 전이가 없고 간 전이만 존재하는 경우 위절제술과 간절제술을 함께 시행함으로써 환자의 생존율을 증가시킬 수 있다고 보고하였다[180-183]. 반대로 다른 연구들에서는 전이성 위암에서 위절제술은 환자의 생존율을 증가시키지 않을 뿐 아니라 삶의 질 향상 효과 역시 없다고 보고하고 있다[184-191]. 한편, 전이성 위암에서 위절제술의 생존효과를 분석한 14개 후향적 연구의 메타분석에 따르면 위절제술은 항암화학요법 단독에 비하여 환자의 생존율을 향상시킬 수 있는 것으로 나타났다[192]. 다른 메타분석에서도 위 절제술은 전이성 위암에서 환자의 생존율을 (OR, 2.6; 95% CI, 1.7-4.3; $P < 0.001$)을 향상시킬 수 있다고 보고하였다[193]. 그러나 이러한 연구들 대부분은 후향적 분석에 따른 선택 비틀림의 영향이 있기 때문에 전이성 위암에 대한 위절제술의 생존효과에 대한 결과를 그대로 받아들이기에는 제한이 있다.

현재까지 전이성 위암에 대한 위절제술의 생존효과를 분석한 대규모 무작위배정 3상 임상연구는 한국, 일본, 싱가포르에서 시행된 다국적 연구(REGATTA trial)가 유일하다[194]. 이 연구에서 간, 복막, 원격 림프절 등에 단독 전이를 가진 전이성 위암 환자 175명에 대하여 위절제술과 항암화학요법 단독으로 무작위 배정하였다. 이 연구의 중간 분석 결과, 위절제술은 항암화학요법 단독에 비하여 전체 생존율(HR, 1.08; 95% CI, 0.74-1.58; $P = 0.66$)과 무진행 생존율(HR, 1.01; 95% CI, 0.74-1.37; $P = 0.96$)에 유의한 차이가 없었다. 이 결과를 바탕으로 2013년 이 시험은 조기 중단이 결정되었으며, 전이성 위암환자에서 위절제술은 항암화학요법 단독에 비하여 생존율 향상을 보여주지 못했다는 결론을 내렸다.

결론적으로, 비록 몇몇 후향적 연구들이 전이성 위암에 대한 위절제술의 잠재적인 생존율 향상을 보고했지만, 대규모 다기관 무작위배정 임상연구에서 위 절제술은 전이성 위암에서 환자의 생존을 향상시키지 못한다는 것이 증명되었다. 따라서 전이성 위암에서 위절제술은 출혈, 천공, 폐색과 같은 환자의 긴급 증상을 완화시키기 위한 목적으로만 시행되어야 한다(그림 1).

일차 전신항암요법

권고안 18-1. 환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 1차 platinum+fluoropyrimidine 병용요법이 권고된다 (근거: 높음, 권고: 강한 권고).

진행성 위암에 효과적인 세포독성 항암제에는 주입용 5-FU, 경구용 fluoropyrimidine, platinum 제제, taxane계, irinotecan 및 anthracycline계 약제들이 포함된다. 무작위 배정 연구들에서 국소적으로 진행된 절제불가능 또는 전이성 위암의 치료를 위한 다양한 5-FU 기반의 요법들이 평가되었다[195-197]. 이러한 연구들을 종합한 메타분석에서, 최선의 지지치료 대비 항암화학요법으로 유의한 생존기간의 증가를 보였으며, 그 기간은 약 6개월 증가한 것으로 나타났다. 또한, 병용요법은 단일 약제 대비 통계적으로 유의한 생존기간의 증가를 보였다[198](그림 4).

주입용 5-FU가 진행성 위암에 가장 일반적으로 사용되는 세포독성 항암제 중 하나이지만, 연속 정맥 내 주입 투여는 입원 기간을 연장하고 혈전증 및 감염을 유발할 수 있다. 무작위 배정 3상 연구들에서 경구용 fluoropyrimidine 약제인 capecitabine [199-201]과 S-1[202, 203]이 주입용 5-FU에 비해 열등하지 않음이 입증되었다. 따라서 경구용 fluoropyrimidine (capecitabine 또는 S-1)은 진행성 위암 환자에서 platinum화학물과의 병용요법으로 5-FU를 편리하게 대체할 수 있는 약제이다. 여러 해 동안, cisplatin은 진행성 위암 환자들의 치료에 가장 많이 사용되는 세포독성 항암제였다. 그러나 cisplatin의 구역, 구토, 신독성 및 이독성과 같은 관련 일부 부작용을 피하기 위해, 다른 platinum 제제들이 연구되었다. REAL-2 연구 결과, oxaliplatin 기반 병용요법은 전체생존율 측면에서 cisplatin 기반 병용요법 대비 열등하지 않은 것으로 보고되었다[199]. 독일에서 수행된 무작위 배정 임상연구에서 나이가 많은 환자에서 oxaliplatin은 cisplatin보다 우수한 유효성을 보였으며, 전체적인 독성의 발생빈도는 더 낮은 것으로 나타났다[204]. 일본에서의 G-SOX 연구와 한국에서의 SOPP 연구에서는 S-1과 oxaliplatin 이 진행성 위암 치료에 대해 S-1과 cisplatin만큼 효과적이며, 안전성면에서는 보다 우수한 것으로 보고되었다[205,206]. 따라서 oxaliplatin은 생존 기간 연장에 있어서 적어도 cisplatin 만큼 효과적이며 대체로 내약성은 더 우수하다고 하겠다.

세포독성 항암제의 병용요법과 관련하여, 2제보다 3제 병용요법이 더 이점이 있는지 여부는 여전히 확실하지 않다. 3상 V325 연구에서 docetaxel, cisplatin, 5-FU (DCF)의 병용요법이 cisplatin+5FU의 경우보다 전체 반응률, 무진행 생존기간 및 전체 생존율을 증가시키는 것으로 나타났다[207]. 그러나 V325 연구는 비교적 젊은 환자군을 대상으로 하였고(연령 중앙값 55세), 그 생존의 득이 크지않았던 반면(9.2 [DCF] vs. 8.6개월[CF]), 혈액 및 위장관 독성을 현저하게 증가시키기 때문에 실제 진료현장에서 DCF 3제 병용요법을 치료하는 데는 어려움이 있다. 다양한 임상연구들에서, 용량이나 일정을 조정한 수정된 DCF 요법으로 진행성 위암 환자의 안전성 프로파일 향상과 함께 유효성이 입증되었다. 따라서, 일부 위암 환자들은 docetaxel을 포함한 3제 병용요법이 이로울 수 있지만, 이에 따른 부작용 증가를 반드시 고려해야 한다(높음, 약하게 권고됨).

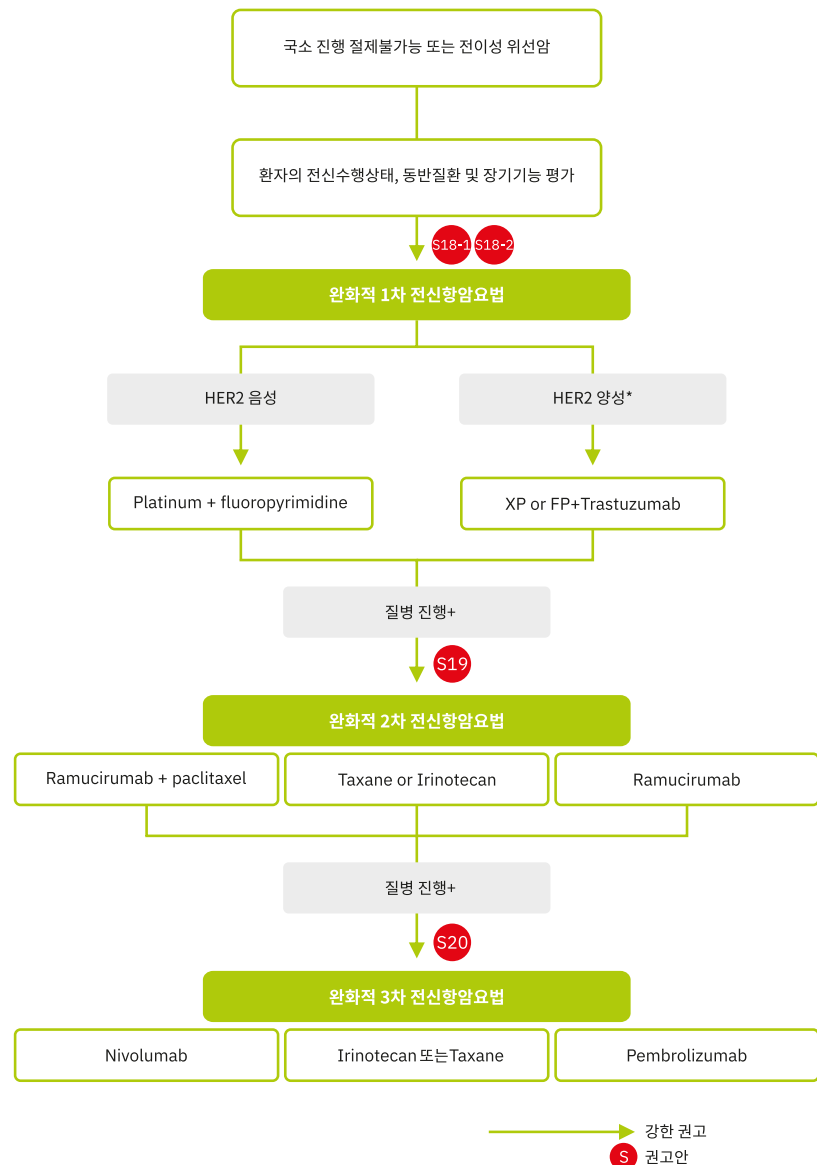


그림 4. 완화적 전신항암요법을 위한 치료 알고리즘.

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2(인간표피성장인자수용체 2); XP = capecitabine and cisplatin(카페시타빈과 시스플라틴); FP = fluorouracil and cisplatin(플루오로우라실과 시스플라틴); IHC = immunohistochemistry(면역조직화학염색).

*HER2 IHC 3+ 또는 IHC 2+ 및 제자리 부합법 양성; †환자의 전신 수행상태, 동반질환 및 장기 기능 평가.

권고안 18-2. 인간 표피성장인자수용체 2(HER2) 면역조직화학염색(IHC) 3+ 또는 IHC 2+ 및 제자리 부합법(ISH) 양성인 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암환자에게 완화적 1차 trastuzumab + capecitabine 또는 fluorouracil + cisplatin의 병용요법이 권고된다 (근거: 높음, 권고: 강한 권고).

Trastuzumab은 인간화 항HER2 면역글로불린 G1 (IgG1) 단클론 항체로 진행성 위암의 1차 완화적 전신항암요법으로 효능이 입증된 최초의 생물학적 제제이다(그림 4). ToGA (Trastuzumab-

ab for Gastric Cancer) 임상연구에서 cisplatin+fluoropyrimidine 2제 병용요법에 trastuzumab을 추가하였을 때, 전체 생존기간이 통계적으로 유의하게 증가됨이 입증되었다(13.8 vs. 11.1개월; HR, 0.74; 95% CI, 0.60–0.91; $P<0.01$) [208]. 사후 하위군 분석에서 trastuzumab 병용요법의 효과는 IHC 3+ 또는 ICH 2+ 및 ISH-양성 위암 환자에서 전체 생존기간이 더욱더 유의하게 증가함이 밝혀졌다(16.0 vs. 11.8개월; HR, 0.65; 95% CI, 0.51–0.83). 따라서 HER2 양성 위암 환자에게 trastuzumab 포함한 전신항암요법이 권고되며, ToGA 연구에 근거하여 trastuzumab, cisplatin 및 capecitabine 또는 주입용 5-FU의 병용요법이 권고된다.

표피성장인자 수용체(EGFR), 간세포 성장인자 수용체(HGFR) 및 혈관 내피 성장인자 수용체(VEGFR)를 표적으로 하는 다양한 약제들이 진행성 위암을 위한 완화적 1차 전신항암요법으로 시도되어 왔으나, trastuzumab을 제외하고는 이들 약제 중 3상 임상연구에서 유의한 생존율의 증가를 입증한 약제는 없었다.

이차 전신항암요법

권고안 19. 환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 2차 전신항암요법이 권고된다. Ramucirumab + paclitaxel 이 우선적으로 권고되며 irinotecan, docetaxel, paclitaxel, 또는 ramucirumab의 단독요법 역시 고려할 수 있다 (근거: 높음, 권고: 강한 권고).

무작위배정 임상연구 및 메타분석에서 완화적 2차 항암화학요법(irinotecan 또는 taxane 병합)은 최선의 지지치료 단독과 비교하여 국소적으로 진행된 절제불가능 또는 전이성 위암 환자에서 유의한 생존율의 증가를 입증하였다(HR, 0.64; 95% CI, 0.52–0.79; $P<0.001$) [209–212](그림 4). 약제별로 보면 3상 임상연구들에서 주 1회 paclitaxel 투여와 irinotecan 투여는 유사한 전체 생존기간을 보였다[213,214]. 또한 VEGFR-2를 표적으로 하는 단클론 항체인 ramucirumab 역시 2개의 3상 이중 눈가림 위약 대조 임상연구들에서 유의한 생존율의 향상을 보였다. REGARD 연구에서 ramucirumab을 투여받은 환자는 위약을 투여받은 환자군과 비교하여 전체생존율과 무진행생존율 모두의 개선을 보였다[215]. 이와 유사하게, RAINBOW 연구에서 주1회 paclitaxel요법에 비하여 ramucirumab+paclitaxel 병용요법은 전체 생존기간을 유의하게 연장시켰다(9.6 vs. 7.4개월; HR, 0.807; 95% CI, 0.678–0.962; $P=0.017$) [216].

완화적 2차 전신항암요법에 관련된 임상연구들의 결과에 근거하여, paclitaxel+ ramucirumab 병용요법은 가장 선호되는 2차 전신항암요법으로 권고된다. Irinotecan, docetaxel, paclitaxel, ramucirumab 또한 환자가 완화적 1차 전신항암요법으로 이 약제들을 투여받지 않았었다면, 단일 약제로 고려될 수 있다.

최근 anti-programmed cell death (PD-1) 항체인 pembrolizumab이 초기 완화적 전신항암요법 후 질병이 진행된 현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(deficient mismatch repair, MMR) 고형암의 치료에 대해 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받았다. 따라서, pembrolizumab은 MSI-H 혹은 dMMR 위암 환자에게 완화적 2차 또는 그 이후의 전신항암요법으로 고려해볼 수 있다[217].

삼차 전신항암요법

권고안 20. 환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 3차 전신항암요법이 권고된다(근거수준: 높음, 권고: 강한 권고).

위암에서 완화적 3차 항암화학요법에 대한 명확한 근거가 부족함에도 불구하고, 몇몇 2상 및 후향적 연구 결과에서 완화적 3차 taxane- 또는 irinotecan 기반 항암화학요법으로 15%~20%의 반응률이 보고되고 있다[218-220](그림 4). 우리나라에서 수행된 무작위배정 3상 임상연구에서, 2차 또는 3차 완화적 항암화학요법은 최선의 지지 치료 대비 생존기간을 유의하게 연장시켰다[210]. 따라서 완화적 2차 항암화학요법으로 사용되지 않았던 세포독성 약제(예: irinotecan, paclitaxel, or docetaxel)를 이용한 완화적 3차 항암화학요법이 권고될 수 있다(근거: 중등도, 권고: 강력히 권고됨). 최근 표준요법에 불응성인 전이성 위암 환자에 대한 3상 연구에서 TAS-102 (trifluridine/tipiracil)가 최선의 지지치료에 비해 생존기간이 유의하게 증가됨이 확인되었다[221]. TAS-102가 위암에서의 사용이 승인된다면, 완화적 3차 항암화학요법으로 TAS-102를 고려할 수 있겠다(근거: 높음, 권고: 약하게 권고됨).

VEGFR-2의 tyrosine kinase 억제제인 apatinib mesylate는 2차 이상의 완화적 전신항암요법 후 질병이 진행된 환자의 생존기간을 유의하게 연장시켰다 [222]. 그러나 완화적 2차 전신항암요법으로 ramucirumab을 포함한 요법이 2차 전신항암요법의 표준치료가 되면서, apatinib mesylate의 ramucirumab에 대한 내성 극복 면에서의 효과는 분명하지 않다. 또한 apatinib mesylate에 대한 3상 연구 결과는 중국 환자들에서 보고된 결과가 유일하므로, 이러한 결과를 확고히 하기 위한 추가 연구들이 필요하다(근거: 높음, 권고: 약하게 권고됨).

최근 면역관문 억제제들이 PD-1 수용체의 억제를 통해 항종양 T-세포 활성을 증가시키는 것으로 나타난 바 있다. Nivolumab은 인간화 IgG4 항 PD-1 단클론 항체이다. 완화적 3차 또는 그 이후 전신항암요법으로 nivolumab을 위약과 비교한 3상 임상연구에서 유효성 및 안전성을 입증하였다(중앙생존기간, 5.26 vs. 4.14개월; HR, 0.63; 95% CI, 0.51-0.78; $P<0.001$) [223]. 또 다른 항 PD-1 항체인 pembrolizumab 역시 1b상 임상연구(KEYNOTE-012) 및 2상 임상연구(KEYNOTE-059; 코호트 1)에서 완화적 2차 이상의 전신항암요법을 받았던 진행성 위암 환자들에 대해 그 효과 및 안전성을 입증하였다. 그리고 pembrolizumab에 대한 반응률은 PD-L1 양성 종양에서 PD-L1 음성 종양 대비 더 높은 경향을 보였다 [224,225]. 이에, nivolumab은 아시아 위암 환자에서 PD-L1 상태와 상관없이 완화적 3차 전신항암요법으로 한국, 일본 및 대만에서 허가를 받았다(근거: 높음, 권고: 강력히 권고됨). Pembrolizumab은 PD-L1 양성 환자에 대해 완화적 3차 전신항암요법으로 미국 FDA의 승인을 받았다(근거: 중등도, 권고: 약하게 권고됨).

방사선 요법(RT)

권고안 21. 재발 또는 전이성 위암에서 증상 완화 또는 생존율 개선을 위해 완화적 방사선요법을 시행할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고: 약한 권고).

전신 항암화학요법은 재발성 위암이나 전이성 위암의 관리를 위한 주된 치료법이다[50].

단, 방사선요법을 포함한 국소 치료의 추가는 특정 상황에서 항암화학요법만 시행하는 것보다 환자에게 도움을 줄 수 있다[226-231].

하지만 아쉽게도 재발성 위암이나 전이성 위암에서 방사선치료를 추가하는 데 따른 효능을 평가한 전향적 무작위배정 3상 연구는 없다. 그러나, 여러 가지 전향적 및 후향적 분석에서 증상이 있는 진행성 위암에 방사선치료를 추가하여 성공적인 증상 완화[228-230] 및 생존 연장이 보고되었다[226-228,231]. Tey 등 [230]의 연구에서는 방사선치료 이후 종양 출혈(83/103, 80.6%), 폐색(9/17, 52.9%), 통증(5/11, 45.5%) 등의 증상 개선을 보고하였으며, 치료로 인한 3급 위장 독성도 드물었다(2.6%)[230]. Sun 등[228]은 복부 림프절 전이가 있는 21명의 재발성 위암 환자 중 19명(90.5%)에서 방사선치료로 임상 증상이 완화되었다고 보고하였다. Hingorani 등[227]은 3개월의 항암화학요법으로 반응이 있거나, 질병이 안정적인 전이성 식도위접합부 암 환자들에서 화학요법과 화학요법 후 일차 종양에 대한 방사선 치료 추가의 효과를 후향적 분석하였다. 방사선 치료가 추가된 환자에서 전체 생존 기간과 국소 진행까지의 기간이 각각 23.3개월 대 14.0개월($P<0.001$), 17.3개월 대 8.3개월($P=0.006$)로 크게 개선되었다.

재발성 위암이나 전이성 위암에서 방사선 치료의 효능에 대한 무작위배정 3상 임상연구의 근거는 부족하지만, 국소화된 원발 및 전이 병변으로 인한 증상의 완화에 방사선치료가 효과적이며, 항암화학요법에 반응하거나 진행하지 않는 환자에서 국소 제어를 극대화하여 생존을 향상시킬 수 있다(그림 1). 재발성 위암이나 전이성 위암에서 방사선치료의 효능과 필요성은 보다 대규모 연구를 통해 평가되어야겠다.

병리학

본 가이드라인에서는 위암 치료에 있어서 중요한 몇 가지 병리학 주제만 세부적으로 기술한다. 여기 기재되지 않은 주제에 대해서는 기존 가이드라인을 참조하기 바란다[2,232].

조직학적 분류

위선암에 대한 병리학적 분류는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 분류를 사용한다 [233]. ESD 검체를 비롯하여 절제 검체의 경우에는 Lauren 분류를 추가한다 [234].

WHO 분류

1) 유두모양선암(papillary adenocarcinoma)

2010년 WHO Blue Book에서는 유두모양선암의 진단 기준이 명확히 규정되어 있지 않지만, 많은 논문에서는 유두모양선암을 종양의 50% 이상이 유두모양으로 존재하는 암으로 정의하고 있다[235]. 유두모양선암은 고분화, 중분화, 저분화로 등급을 분류한다[233]. 대부분의 유두모양 선암들은 고분화이다. 그러나 핵의 비정형성이 심하면 예후가 좋지 않으므로[236] 이런 경우는 저분화로 분류해야 한다.

2) 관모양선암(tubular adenocarcinoma)

가장 흔한 조직학적 형태인 관모양선암은 고분화, 중분화, 저분화로 등급을 분류한다. 고분

화 관모양선암은 잘 형성된 관 구조로 이루어져 있다. 저분화 관모양선암은 내강이 뚜렷하지 않고 불규칙한 형태를 보인다. 중분화 관모양선암은 고분화와 저분화 사이의 중간 소견을 보인다[233].

3) 점액선암(mucinous adenocarcinoma)

이 종양은 종양 세포 유형, 반지세포 여부와 관계없이 종양 병변의 50% 이상이 세포밖 점액 질로 구성되어 있는 것으로 정의된다[233].

4) 저응집암(poorly cohesive carcinoma)

이 종양은 고립되거나 작은 세포군을 형성하는 응집력이 떨어지는 종양 세포로 구성되어 있다[233]. 이 유형에는 반지세포 및 저응집성을 나타내는 기타 세포 아형이 포함된다[233]. 그러나 보통 반지세포 성분이 50%를 초과하는 경우에는 저응집암으로 진단하는 대신 반지세포암으로 별도로 진단한다.

5) 혼합암(mixed carcinoma)

이 유형은 선모양(관모양 또는 유두모양)과 반지세포/저응집성 성분이 혼합되어 있다[233]. 후자의 성분은 나쁜 예후와 관련이 있다[233].

추가 사항: 일본에서 위암은 특히 내시경 절제술의 적응증과 관련하여 분화형 및 미분화형 2가지 주요 범주로 구분된다[237,238]. WHO 분류가 이 분류와 완전히 일치하지는 않지만, 분화형에는 보통 고분화 및 중분화 관모양선암과 유두모양선암이 포함되며, 미분화형에는 저분화 관모양선암과 저응집암이 포함된다. 점액선암은 종양세포의 종류에 따라 분화형(관모양) 또는 미분화형(반지세포)로 분류되며, 때로는 모두 미분화형으로도 분류되기도 한다.

Lauren 분류

Lauren 분류는 종양을 장형, 미만형 및 혼합형으로 나눈다[234]. 장형 위암은 분화도가 다양한 선 구조를 형성하며 장상피화생 및 다양한 정도의 위축성 위염과 연관되어 있다. 미만형 위암은 저응집성 세포로 이루어지며 선 구조를 거의 또는 전혀 형성하지 않는다. 장형 및 미만형 성분을 동등한 양으로 포함하는 종양을 “혼합형”이라고 한다.

혼합된 조직성분에 대한 병리학적 진단

조기 위암에서 조직학적 유형과 등급은 치료 방법을 결정하는 데 중요하다. 종양의 불균질성과 관찰자간 및 관찰자 내 불일치가 있으면 ESD 전후의 조직학적 유형 차이가 발생할 수 있다[239-241]. 종양의 불균질성이 있는 점막하암 및 점막내암은 불균질성이 없는 분화된 암에 비해 림프절 전이율이 높은 것으로 최근 보고되었다 [242,243]. 따라서 생검 및 ESD 검체의 경우 미분화 조직의 소량 성분도 보고해야 한다는 견해가 있다. 그러나 이는 임상 및 병리학 부서와의 더 많은 논의와 합의를 필요로 한다

생체표지자

HER2

HER2 평가를 위해서는 면역조직화학검사를 먼저 수행한다. 면역조직화학검사 결과는 0, 1+, 2+ 또는 3+로 점수를 매긴다(표 4). 면역조직화학검사 3+는 HER2 과발현 양성으로 간주되며,

표 4. HER2 면역조직화학염색 결과의 해석 [244,245]

HER2 값	양성도	면역조직화학염색 소견
음성	0	종양세포의 10% 미만에서 반응성
음성	1+	종양세포의 10% 이상에서 희미한 세포막 [†] 반응성; 해당 세포막의 일부분에서만 반응성
모호	2+	종양세포의 10% 이상에서 세포막 전체 또는 기저외측부위에 약한~중등도의 반응성
양성	3+	종양세포의 10% 이상에서 세포막 전체 또는 기저외측부위에 강한 반응성

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2(인간 표피성장인자 수용체 2).

*생검 검체의 경우, 종양 세포의 비율과 상관없이 염색된 종양세포 군집(≥5개 세포)이 존재할 때 점수를 측정한다; [†]세포막 염색만 실제 반응성으로 간주해야 한다.

면역조직화학검사 0-1+는 음성으로 간주된다. 면역조직화학검사 2+는 모호한 결과로 간주되며 제자리부합검사를 추가로 실시해야 한다. 가장 강한 면역조직화학검사 강도를 갖는 부위를 선택하여 HER2 및 chromosome enumeration probe(CEP) 17에 대해 염색한다. HER2 증폭 기준은 HER2:CEP17 비≥2이다. CEP17 다염색체성이 존재하고 HER2:CEP17 비가 <2인 경우에는 HER2 신호평균값이 6보다 클 때를 양성 결과로 해석한다. 면역조직화학검사 3+ 또는 면역조직화학검사 2+이면서 제자리부합검사 양성을 HER2 양성으로 간주한다[244,245]. HER 양성은 완화요법상황에서 항HER2 표적요법에 대한 적응증이다 [208].

현미부수체 불안정성(Microsatellite instability, MSI)

MSI는 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 기반 검사로 평가하며 4개의 불일치복구(mismatch repair, MMR) 단백질에 대한 면역조직화학검사로 대체할 수 있다(MMR 결핍[dMMR]) [246,247]. 불안정성은 현미부수체의 대표적인 패널에 대한 PCR로 검사한다. 불안정성의 등급은 불안정한 현미부수체의 수를 기준으로 다음과 같이 나눈다: MSI-high(MSI-H), MSI-low (MSI-L), 또는 microsatellite stable(MSS, 현미부수체안정) [248,249]. MSI-H를 MSI 양성으로 간주한다. 면역조직화학검사에서 MLH1, MSH2, PMS2, MSH6의 4가지 MMR 단백질에 대해 검사를 시행한다. MMR 단백질 중 어느 하나라도 발현이 소실되는 경우, 해당 경우를 dMMR 로 간주한다. MSI 양성은 MSI유형 위암에 대한 진단기준이다. MSI 양성 위암은 위암의 분자학적 분류에서 별도의 유형으로 분류되며, 높은 돌연변이율과 고유한 양상의 과메틸화를 보인다[250,251]. 이 유형은 원위부 위치, 장형 조직유형의 높은 빈도, 낮은 병기 및 우수한 예후 등의 고유한 임상적 특성을 갖는다[252]. 완화요법상황에서, MSI 양성은 면역관문 억제제 요법(pembrolizumab)에 대한 적응증이다 [253].

엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)

EBV 유전체의 존재는 여러 가지 방법으로 검사할 수 있다. 조직 절편에서 가장 널리 사용되는 방법은 EBV-encoded RNA (EBER)에 대한 제자리부합검사이다 [254]. 종양세포의 핵에서 신호가 관찰되면, 해당 증례를 EBV 양성으로 간주하며 이것은 EBV 양성 위암에 대한 기준이다. EBV 양성 위암은 위암의 분자학적 분류에서 별도의 유형으로 분류되며, MSI 유형과는 또 다른 양상의 과메틸화를 보인다[250]. 이 유형은 근위부에 위치하며, 저분화 조직유형과 관련이 있고, 병기가 낮으며 예후가 우수하다 [255,256].

PD-L1

PD-L1의 면역조직화학검사 해석에 여러 시스템을 사용할 수 있다. Combined positive score(CPS) [224]는 PD-L1이 염색된 살아있는 종양 세포, 림프구 및 대식세포의 수를 살아있는 종양 세포의 수로 나누고 100을 곱한 것이다. 림프구 또는 대식세포는 인접해 있을 때, 즉 종양세포 영역내 또는 종양세포영역에 가까이 있을 때(20x 시야 이내) 점수 계산에 포함된다 [257]. Tumor propor-

tion score (TPS)는 어떤 염색강도이든 상관없이 부분 또는 완전한 세포막 염색을 보이는 살아있는 종양 세포의 백분율이다[258]. PD-L1 양성 기준은 치료제에 따라 다르다. 펌브롤리주맵(Pembrolizumab)의 경우 PD-L1 양성은 CPS ≥ 1 로 정의된다. 259명의 환자가 등록된 임상 시험에서 CPS ≥ 1 환자군과 CPS < 1 환자군의 반응률은 각각 15.5%, 6.4%이었다[225]. 니볼루맵(nivolumab)의 경우 PD-L1 발현수준에 대한 절단값은 확립되지 않았다. 한 임상 시험에서 탐색적 하위군 분석을 TPS > 1% 과 $\leq 1\%$ 로 비교하여 실시했으나 생존 중앙값은 PD-L1 수준과 상관없이 증가했다[223].

복막세척액 세포검사

권고안 22. 병기 결정을 위해 복막세척액 세포검사가 권고된다. 진행성 위암 환자의 복막세척액 세포검사에서 암세포 양성 결과는 재발 위험 증가 및 불량한 예후와 관련이 있다(근거: 중등도, 권고: 강한 권고).

진행성 위암 환자의 복막세척액 세포검사 결과와 예후 간 연관성은 전향적 연구[259,260]와 후향적 연구[261-264]에서 보고된 바 있지만, 무작위 환자-대조군 연구 결과로는 보고된 것이 없다. 이들 연구에서 복막세척액 세포검사 양성인 진행성 위암 환자의 정확한 예후는 등록된 환자군, 복막 세척 방법 및 치료법 등의 다양성으로 인해 판단하기 어렵다. 최근 체계적 문헌 고찰과 메타 분석을 통해 복막세척액 세포검사가 진행성 위암 환자의 예후를 결정하는 데 유용한 것으로 밝혀졌다[265-268].

일부 연구에서는 복막세척액 세포검사 결과가 예후와 관련이 없다고 보고되었으나, 대부분의 연구와 메타 분석에서는 세척액 세포검사 양성인 진행성 위암 환자에게서 높은 재발률과 짧은 생존 시간이 관찰되었다. 2개의 메타 분석에서 세포검사 음성 환자에 비해 세포검사 양성 환자의 생존에 대한 위험도(hazard ratio)는 각각 3.27(95% CI, 2.82–3.78)[267]과 3.46(95% CI, 2.77–4.31)으로 유의하게 높았다. 암 재발에 대한 위험도도 역시 세포검사 양성 환자에서 더 높았다(hazard ratio 4.15; 95% CI, 3.10–5.57) [267].

복막세척액 세포검사의 양성 비율은 7%에서 58%까지 다양하다[259-261,263 265,267] 이는 조기 위암 환자가 포함되는 등 연구집단의 차이 때문일 수 있다. 양성 암세포의 다양한 병리학적 기준 또한 양성률의 넓은 범위를 초래했을 것이다. 대부분의 연구들이 복막세척액 세포검사에서의 ‘양성’ 암세포에 대한 병리학적 기준을 다루지는 않았지만, 향후 진행성 위암 환자들에게 복막세척액 세포검사를 임상적으로 적용하기 위해서는 이러한 병리학적 기준을 확립하기 위한 추가 연구가 필요하다.

결론적으로 여러 가지 논란의 여지는 남아있으나 진행성 위암의 정확한 병기결정 및 예후 평가를 위해 복막세척액 세포검사가 권장된다.

다학제 진료

암의 치료에서 다학제 진료의 효과는 강력한 근거가 없고, 상당한 시간과 자원을 필요로 하기 때문에 논란이 되어 왔다 [269,270]. 그러나 암의 치료는 치료 방법이 다양하고 복잡하며

전문화되어 있으므로 다학제 진료의 중요성을 갖게 된다. 다학제 진료의 이점은 정확한 진단, 더 우수한 치료계획으로의 변경, 그리고 생존 유익성을 포함한다. 이러한 이유로 몇몇 국가의 보건 서비스는 다학제 진료를 암 치료를 위한 우선적인 시스템으로 인용한 가이드라인을 제시해 왔다[271].

위장관 암에서는 여러 연구들이 다학제 진료의 이점을 제시한 바 있다. 다학제 회의 후, 평가된 환자의 18.4%~26.9%에서 진단이 변경되었으며 [272,273], 23.0~76.8%의 환자에서 치료 계획이 변경되었다 [273-275]. 또한 National Comprehensive Cancer Network 가이드라인에서는 다학제 진료에 대한 권고를 강조하며, European Society for Medical Oncology와 European Cancer Organization의 지침에서는 암 치료를 결정하기 전 다학제 진료가 필수임을 명시하고 있다 [61,62,276].

다학제 진료 유형에는 환자가 참석하지 않는 회의, 환자와 직접 대면하는 회의 및 원격의료도 포함된다. Kunkler 등[277]이 원격의료와 대면 의료 사이에 아무런 차이가 없다고 보고했지만, 어떤 유형이 더 우수한지에 대한 양질의 근거는 없다. 또한 Allum 등[61]은 다학제 진료는 치료 결정에 대해 환자와 논의해야 한다고 권고했다. 위암 치료를 위한 다학제 진료 구성원으로는 외과의, 소화기전문의, 종양내과 전문의 및 방사선종양 전문의, 영상의학 전문의 및 병리전문의와 영양서비스, 사회복지사, 간호사 및 완화치료 전문가 등이 포함되는 것이 바람직하다 [62,276,278,279].

결론적으로, 다학제 진료는 환자의 만족, 보다 정확한 진단, 보다 우수한 치료 계획으로의 변경과 관련하여 위암 환자의 진료 방법으로 권장된다.

감사의 글

지침 위원회 멤버

개발 작업 그룹

대한위암학회: 류근원(국립암센터), 박영석(분당서울대학교병원), 권오경(칠곡경북대학교병원), 정오(화순전남대학교병원), 이한홍(서울성모병원), 공성호(서울대학교병원), 손태일(세브란스 병원), 허훈(아주대학교병원), 지예섭(단국대학교병원), 윤홍만(국립암센터); **대한소화기학회:** 김찬규(국립암센터), 민병훈(삼성서울병원), 송호준(서울아산병원), 신운건(강동성심병원), 이상길(세브란스병원), 장재영(경희대학교병원), 정혜경(이화여자대학교 목동병원); **대한종양내과학회:** 류민희(서울아산병원), 심선진(길병원), 오상철(고려대학교 구로병원), 심병용(성빈센트 병원), 장대영(한림대학교 성심병원), 한혜숙(충북대학교병원), 구동회(강북삼성병원), 김형수(한림대학교 성심병원), 맹치훈(경희대학교병원), 황인규(중앙대학교병원); **대한방사선종양학회:** 유정일(삼성서울병원), 지의규(서울대학교병원); **대한병리학회:** 김준미(인하대학교병원), 김백희(고려대학교 구로병원), 국명철(국립암센터), 이혜승(분당서울대학교병원); **한국보건의료연구원:** 최미영

리뷰 패널

대한위암학회: 김찬영(전북대학교병원), 진성호(한국원자력병원); **대한소화기학회:** 박재명(서울성모병원), 신철민(분당서울대학교병원); **대한종양내과학회:** 오도연(서울대학교병원), 이근욱(분당서울대학교병원); **대한방사선종양학회:** 김태현(국립암센터); **대한병리학회:** 김경미(삼성서울병원).

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES; Community of Population-Based Regional Cancer Registries. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2015. *Cancer Res Treat* 2018;50:303-316.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Lee JH, Kim JG, Jung HK, Kim JH, Jeong WK, Jeon TJ, et al. Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: an evidence-based approach. *J Gastric Cancer* 2014;14:87-104.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. The Korean Gastric Cancer Association. Korean guideline for gastric cancer. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2004;4:286-293.
4. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol* 2013;66:408-414.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-1020.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2015 [cited 2018 Sep 23]. Available from: <http://www.sign.ac.uk>.
9. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, eds. GRADE Handbook: Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations Using the GRADE Approach. [place unknown]: The GRADE Working Group, 2013.
10. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York (NY): Springer International Publishing, 2017.
11. Chung IK, Lee JH, Lee SH, Kim SJ, Cho JY, Cho WY, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD study group multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1228-1235.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Kim SG, Lyu DH, Park CM, Lee NR, Kim J, Cha Y, et al. Current status of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Korea: role and benefits. *Korean J Intern Med* 2018. doi: 10.3904/kjim.2017.374 [In press].
[PUBMED](#)
13. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-225.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Nishizawa T, Yahagi N. Long-term outcomes of using endoscopic submucosal dissection to treat early gastric cancer. *Gut Liver* 2018;12:119-124.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Kim SG, Park CM, Lee NR, Kim J, Lyu DH, Park SH, et al. Long-term clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer: a prospective multicenter cohort study. *Gut Liver* 2018;12:402-410.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Choi IJ, Lee JH, Kim YI, Kim CG, Cho SJ, Lee JY, et al. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2015;81:333-341.e1.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

17. Choi KS, Jung HY, Choi KD, Lee GH, Song HJ, Kim DH, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2011;73:942-948.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Hahn KY, Park CH, Lee YK, Chung H, Park JC, Shin SK, et al. Comparative study between endoscopic submucosal dissection and surgery in patients with early gastric cancer. *Surg Endosc* 2018;32:73-86.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Song M, Choi JY, Yang JJ, Sung H, Lee Y, Lee HW, et al. Obesity at adolescence and gastric cancer risk. *Cancer Causes Control* 2015;26:247-256.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Kim YI, Kim YA, Kim CG, Ryu KW, Kim YW, Sim JA, et al. Serial intermediate-term quality of life comparison after endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer patients. *Surg Endosc* 2018;32:2114-2122.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Honda M, Hiki N, Kinoshita T, Yabusaki H, Abe T, Nunobe S, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for clinical stage I gastric cancer: the LOC-1 study. *Ann Surg* 2016;264:214-222.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Kim W, Lee HJ, et al. Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a large-scale case-control and case-matched Korean multicenter study. *J Clin Oncol* 2014;32:627-633.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg* 2016;263:28-35.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Lee S, Choi KD, Hong SM, Park SH, Gong EJ, Na HK, et al. Pattern of extragastric recurrence and the role of abdominal computed tomography in surveillance after endoscopic resection of early gastric cancer: Korean experiences. *Gastric Cancer* 2017;20:843-852.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Min BH, Kim ER, Kim KM, Park CK, Lee JH, Rhee PL, et al. Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Endoscopy* 2015;47:784-793.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Oda I, Oyama T, Abe S, Ohnita K, Kosaka T, Hirasawa K, et al. Preliminary results of multicenter questionnaire study on long-term outcomes of curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2014;26:214-219.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Kim TS, Min BH, Kim KM, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Endoscopic submucosal dissection for papillary adenocarcinoma of the stomach: low curative resection rate but favorable long-term outcomes after curative resection. *Gastric Cancer* 2019;22:363-368.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Chang JY, Shim KN, Tae CH, Lee KE, Lee J, Lee KH, et al. Comparison of clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection and surgery in the treatment of early gastric cancer: a single-institute study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7210.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Chiu PW, Teoh AY, To KF, Wong SK, Liu SY, Lam CC, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2012;26:3584-3591.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Cho JH, Cha SW, Kim HG, Lee TH, Cho JY, Ko WJ, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a comparison study to surgery using propensity score-matched analysis. *Surg Endosc* 2016;30:3762-3773.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Feng F, Sun L, Xu G, Cai L, Hong L, Yang J, et al. Is it reasonable to treat early gastric cancer with mucosal infiltration and well differentiation by endoscopic submucosal resection? *J Gastrointest Surg* 2015;19:2111-2119.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
32. Fukunaga S, Nagami Y, Shiba M, Ominami M, Tanigawa T, Yamagami H, et al. Long-term prognosis of expanded-indication differentiated-type early gastric cancer treated with endoscopic submucosal dissection or surgery using propensity score analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85:143-152.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

33. Gong EJ, Kim DH, Ahn JY, Jung KW, Lee JH, Choi KD, et al. Comparison of long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection and surgery for esophagogastric junction adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2017;20:84-91.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. Kim YI, Kim YW, Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers. *Endoscopy* 2015;47:293-301.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
35. Lee S, Choi KD, Han M, Na HK, Ahn JY, Jung KW, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer meeting expanded indication including undifferentiated-type tumors: a criteria-based analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:490-499.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. Park CH, Lee H, Kim DW, Chung H, Park JC, Shin SK, et al. Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;80:599-609.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. Pyo JH, Lee H, Min BH, Lee JH, Choi MG, Lee JH, et al. Long-term outcome of endoscopic resection vs. surgery for early gastric cancer: a non-inferiority-matched cohort study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:240-249.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
38. Shin DW, Hwang HY, Jeon SW. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for differentiated type early gastric cancer within the expanded criteria. *Clin Endosc* 2017;50:170-178.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
39. Eom BW, Kim YI, Kim KH, Yoon HM, Cho SJ, Lee JY, et al. Survival benefit of additional surgery after noncurative endoscopic resection in patients with early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;85:155-163.e3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, Yoshifuku Y, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2017;52:175-184.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
41. Kim ER, Lee H, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ, et al. Effect of rescue surgery after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Br J Surg* 2015;102:1394-1401.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
42. Kusano C, Iwasaki M, Kaltenbach T, Conlin A, Oda I, Gotoda T. Should elderly patients undergo additional surgery after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer? Long-term comparative outcomes. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1064-1069.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
43. Kim YI, Kim HS, Kook MC, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. Discrepancy between clinical and final pathological evaluation findings in early gastric cancer patients treated with endoscopic submucosal dissection. *J Gastric Cancer* 2016;16:34-42.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
44. Abe S, Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S, Odagaki T, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Endoscopy* 2013;45:703-707.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
45. Ahn JY, Park HJ, Park YS, Lee JH, Choi KS, Jeong KW, et al. Endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer: immediate endoscopic outcomes and long-term survivals. *Dig Dis Sci* 2016;61:1158-1164.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
46. Kim JH, Kim YH, Jung DH, Jeon HH, Lee YC, Lee H, et al. Follow-up outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer with undifferentiated histology. *Surg Endosc* 2014;28:2627-2633.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
47. Oka S, Tanaka S, Higashiyama M, Numata N, Sanomura Y, Yoshida S, et al. Clinical validity of the expanded criteria for endoscopic resection of undifferentiated-type early gastric cancer based on long-term outcomes. *Surg Endosc* 2014;28:639-647.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
48. Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, Ishikawa H, Suganuma T, Kasuga A, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endoscopy* 2012;44:122-127.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
49. Park JC, Lee YK, Kim SY, Roh Y, Hahn KY, Shin SK, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection in comparison to surgery in undifferentiated-type intramucosal gastric cancer using propensity score analysis. *Surg Endosc* 2018;32:2046-2057.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

50. Suzuki S, Gotoda T, Hatta W, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, et al. Survival benefit of additional surgery after non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a propensity score matching analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3353-3360.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
51. Noh GY, Ku HR, Kim YJ, Park SC, Kim J, Han CJ, et al. Clinical outcomes of early gastric cancer with lymphovascular invasion or positive vertical resection margin after endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2015;29:2583-2589.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
52. Choi JY, Jeon SW, Cho KB, Park KS, Kim ES, Park CK, et al. Non-curative endoscopic resection does not always lead to grave outcomes in submucosal invasive early gastric cancer. *Surg Endosc* 2015;29:1842-1849.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
53. Toya Y, Endo M, Nakamura S, Akasaka R, Kosaka T, Yanai S, et al. Clinical outcomes of non-curative endoscopic submucosal dissection with negative resected margins for gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1218-1224.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
54. Jung DH, Lee YC, Kim JH, Lee SK, Shin SK, Park JC, et al. Additive treatment improves survival in elderly patients after non-curative endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2017;31:1376-1382.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
55. Kawata N, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, Makuuchi R, Tokunaga M, et al. Risk factors for lymph node metastasis and long-term outcomes of patients with early gastric cancer after non-curative endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2017;31:1607-1616.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
56. Yano T, Ishido K, Tanabe S, Wada T, Azuma M, Kawanishi N, et al. Long-term outcomes of patients with early gastric cancer found to have lesions for which endoscopic treatment is not indicated on histopathological evaluation after endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2018;32:1314-1323.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
57. Suzuki H, Oda I, Abe S, Sekiguchi M, Nonaka S, Yoshinaga S, et al. Clinical outcomes of early gastric cancer patients after noncurative endoscopic submucosal dissection in a large consecutive patient series. *Gastric Cancer* 2017;20:679-689.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
58. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1997;226:613-620.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
59. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999;230:170-178.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
60. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989;209:162-166.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
61. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60:1449-1472.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
62. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi57-vi63.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
63. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017;20:1-19.
[PUBMED](#)
64. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S60-S69.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
65. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
66. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309-315.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

67. Kitamura K, Yamaguchi T, Nishida S, Yamamoto K, Ichikawa D, Okamoto K, et al. The operative indications for proximal gastrectomy in patients with gastric cancer in the upper third of the stomach. *Surg Today* 1997;27:993-998.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
68. Yoo CH, Sohn BH, Han WK, Pae WK. Long-term results of proximal and total gastrectomy for adenocarcinoma of the upper third of the stomach. *Cancer Res Treat* 2004;36:50-55.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
69. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
70. Ahn SH, Lee JH, Park DJ, Kim HH. Comparative study of clinical outcomes between laparoscopy-assisted proximal gastrectomy (LAPG) and laparoscopy-assisted total gastrectomy (LATG) for proximal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2013;16:282-289.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
71. Masuzawa T, Takiguchi S, Hirao M, Imamura H, Kimura Y, Fujita J, et al. Comparison of perioperative and long-term outcomes of total and proximal gastrectomy for early gastric cancer: a multi-institutional retrospective study. *World J Surg* 2014;38:1100-1106.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
72. Huh YJ, Lee HJ, Oh SY, Lee KG, Yang JY, Ahn HS, et al. Clinical outcome of modified laparoscopy-assisted proximal gastrectomy compared to conventional proximal gastrectomy or total gastrectomy for upper-third early gastric cancer with special references to postoperative reflux esophagitis. *J Gastric Cancer* 2015;15:191-200.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
73. Jung DH, Lee Y, Kim DW, Park YS, Ahn SH, Park DJ, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with double tract reconstruction is superior to laparoscopic total gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Surg Endosc* 2017;31:3961-3969.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
74. Toyomasu Y, Ogata K, Suzuki M, Yanoma T, Kimura A, Kogure N, et al. Restoration of gastrointestinal motility ameliorates nutritional deficiencies and body weight loss of patients who undergo laparoscopy-assisted proximal gastrectomy. *Surg Endosc* 2017;31:1393-1401.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
75. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
76. Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, Oda I, Kushima R, Katai H. Functional advantages of proximal gastrectomy with jejunal interposition over total gastrectomy with Roux-en-Y esophagojejunostomy for early gastric cancer. *World J Surg* 2015;39:2726-2733.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
77. Ushimaru Y, Fujiwara Y, Shishido Y, Yanagimoto Y, Moon JH, Sugimura K, et al. Clinical outcomes of gastric cancer patients who underwent proximal or total gastrectomy: a propensity score-matched analysis. *World J Surg* 2018;42:1477-1484.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
78. Takiguchi N, Takahashi M, Ikeda M, Inagawa S, Ueda S, Nobuoka T, et al. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study. *Gastric Cancer* 2015;18:407-416.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
79. Ikeguchi M, Hatada T, Yamamoto M, Miyake T, Matsunaga T, Fukuda K, et al. Evaluation of a pylorus-preserving gastrectomy for patients preoperatively diagnosed with early gastric cancer located in the middle third of the stomach. *Surg Today* 2010;40:228-233.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
80. Suh YS, Han DS, Kong SH, Kwon S, Shin CI, Kim WH, et al. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy is better than laparoscopy-assisted distal gastrectomy for middle-third early gastric cancer. *Ann Surg* 2014;259:485-493.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
81. Xiao XM, Gaol C, Yin W, Yu WH, Qi F, Liu T. Pylorus-preserving versus distal subtotal gastrectomy for surgical treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2014;61:870-879.
[PUBMED](#)
82. Aizawa M, Honda M, Hiki N, Kinoshita T, Yabusaki H, Nunobe S, et al. Oncological outcomes of function-preserving gastrectomy for early gastric cancer: a multicenter propensity score matched cohort analysis comparing pylorus-preserving gastrectomy versus conventional distal gastrectomy. *Gastric Cancer* 2017;20:709-717.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

83. Nakane Y, Akehira K, Inoue K, Iiyama H, Sato M, Masuya Y, et al. Postoperative evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47:590-595.
[PUBMED](#)
84. Smith JW, Brennan MF. Surgical treatment of gastric cancer. Proximal, mid, and distal stomach. *Surg Clin North Am* 1992;72:381-399.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
85. Cai Z, Zhou Y, Wang C, Yin Y, Yin Y, Shen C, et al. Optimal reconstruction methods after distal gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10823.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
86. Lee MS, Ahn SH, Lee JH, Park DJ, Lee HJ, Kim HH, et al. What is the best reconstruction method after distal gastrectomy for gastric cancer? *Surg Endosc* 2012;26:1539-1547.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
87. Inokuchi M, Kojima K, Yamada H, Kato K, Hayashi M, Motoyama K, et al. Long-term outcomes of Roux-en-Y and Billroth-I reconstruction after laparoscopic distal gastrectomy. *Gastric Cancer* 2013;16:67-73.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
88. Tanigawa N, Nomura E, Lee SW, Kaminishi M, Sugiyama M, Aikou T, et al. Current state of gastric stump carcinoma in Japan: based on the results of a nationwide survey. *World J Surg* 2010;34:1540-1547.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
89. Folli S, Morgagni P, Roviello F, De Manzoni G, Marrelli D, Saragoni L, et al. Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:495-499.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
90. Degiuli M, Calvo F. Survival of early gastric cancer in a specialized European center. Which lymphadenectomy is necessary? *World J Surg* 2006;30:2193-2203.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
91. Shimoyama S, Yasuda H, Mafune K, Kaminishi M. Indications of a minimized scope of lymphadenectomy for submucosal gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:625-631.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
92. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:401-407.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
93. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
94. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Ann Surg* 2017;265:277-283.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
95. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Law C, Helyer L, Coburn N. A systematic review of spleen and pancreas preservation in extended lymphadenectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S89-S99.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
96. Yang K, Chen XZ, Hu JK, Zhang B, Chen ZX, Chen JP. Effectiveness and safety of splenectomy for gastric carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009;15:5352-5359.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
97. Lee IS, Ahn JY, Yook JH, Kim BS. Mediastinal lymph node dissection and distal esophagectomy is not essential in early esophagogastric junction adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2017;15:28.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
98. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-1669.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
99. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:644-651.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
100. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246:992-1000.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

101. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Yoshikawa T, Iwasaki Y, Nashimoto A, et al. Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg* 2015;102:341-348.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
102. Davies AR, Sandhu H, Pillai A, Sinha P, Mattsson F, Forshaw MJ, et al. Surgical resection strategy and the influence of radicality on outcomes in oesophageal cancer. *Br J Surg* 2014;101:511-517.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
103. Zheng Z, Cai J, Yin J, Zhang J, Zhang ZT, Wang KL. Transthoracic versus abdominal-transhiatal resection for treating Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:17167-17182.
[PUBMED](#)
104. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery* 2002;131:S306-S311.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
105. Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2005;19:1172-1176.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
106. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi JJ, et al. Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2008;248:721-727.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
107. Kim YW, Yoon HM, Yun YH, Nam BH, Eom BW, Baik YH, et al. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: result of a randomized controlled trial (COACT 0301). *Surg Endosc* 2013;27:4267-4276.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
108. Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc* 2005;19:168-173.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
109. Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Watanabe M, et al. Laparoscopy versus open distal gastrectomy by expert surgeons for early gastric cancer in Japanese patients: short-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2013;27:1695-1705.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
110. Takiguchi S, Fujiwara Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Sekimoto M, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy. A prospective randomized single-blind study. *World J Surg* 2013;37:2379-2386.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
111. Yamashita K, Sakuramoto S, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Hosoda K, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for early gastric cancer in Japan: long-term clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Surg Today* 2016;46:741-749.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
112. Lu C, Zhou S, Peng Z, Chen L. Quality of D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer: is laparoscopic-assisted distal gastrectomy as effective as open distal gastrectomy? *Surg Endosc* 2015;29:1537-1544.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
113. Zou ZH, Zhao LY, Mou TY, Hu YF, Yu J, Liu H, et al. Laparoscopic vs open D2 gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:16750-16764.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
114. Choi YY, Bae JM, An JY, Hyung WJ, Noh SH. Laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer: are the long-term results comparable with conventional open gastrectomy? A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2013;108:550-556.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
115. Chen K, Xu XW, Mou YP, Pan Y, Zhou YC, Zhang RC, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic and open gastrectomy for advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2013;11:182.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
116. Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM, Cuesta MA, Escrig-Sos J, Van der Peet D, Hoashi JS, et al. Laparoscopy versus open surgery for advanced and resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:133-141.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

117. Wang W, Li Z, Tang J, Wang M, Wang B, Xu Z. Laparoscopic versus open total gastrectomy with D2 dissection for gastric cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1721-1734.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
118. Ding J, Liao GQ, Liu HL, Liu S, Tang J. Meta-analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012;105:297-303.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
119. Park YK, Yoon HM, Kim YW, Park JY, Ryu KW, Lee YJ, et al. Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT 1001). *Ann Surg* 2018;267:638-645.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
120. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005;241:232-237.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
121. Cai J, Wei D, Gao CF, Zhang CS, Zhang H, Zhao T. A prospective randomized study comparing open versus laparoscopy-assisted D2 radical gastrectomy in advanced gastric cancer. *Dig Surg* 2011;28:331-337.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
122. Hur H, Lee HY, Lee HJ, Kim MC, Hyung WJ, Park YK, et al. Efficacy of laparoscopic subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric cancer: the protocol of the KCLASS-02 multicenter randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer* 2015;15:355.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
123. Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016;34:1350-1357.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
124. Cui M, Li Z, Xing J, Yao Z, Liu M, Chen L, et al. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Med Oncol* 2015;32:241.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
125. Inaki N, Etoh T, Ohyama T, Uchiyama K, Katada N, Koeda K, et al. A multi-institutional, prospective, phase II feasibility study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901). *World J Surg* 2015;39:2734-2741.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
126. Suda K, Man-I M, Ishida Y, Kawamura Y, Satoh S, Uyama I. Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc* 2015;29:673-685.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
127. Yang SY, Roh KH, Kim YN, Cho M, Lim SH, Son T, et al. Surgical outcomes after open, laparoscopic, and robotic gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1770-1777.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
128. Song J, Oh SJ, Kang WH, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Robot-assisted gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer: lessons learned from an initial 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 2009;249:927-932.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
129. Kim HI, Han SU, Yang HK, Kim YW, Lee HJ, Ryu KW, et al. Multicenter prospective comparative study of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2016;263(1):103-109.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
130. Noshiro H, Ikeda O, Urata M. Robotically-enhanced surgical anatomy enables surgeons to perform distal gastrectomy for gastric cancer using electric cautery devices alone. *Surg Endosc* 2014;28:1180-1187.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
131. Son T, Lee JH, Kim YM, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Robotic spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer: comparison with conventional laparoscopic procedure. *Surg Endosc* 2014;28:2606-2615.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
132. Junfeng Z, Yan S, Bo T, Yingxue H, Dongzhu Z, Yongliang Z, et al. Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: comparison of surgical performance and short-term outcomes. *Surg Endosc* 2014;28:1779-1787.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
133. Lim DH, Kim DY, Kang MK, Kim YI, Kang WK, Park CK, et al. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *Br J Cancer* 2004;91:11-17.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

134. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017;35:15_suppl:4004.
[CROSSREF](#)
135. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
136. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
137. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
138. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma - 2nd English edition -. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
139. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Chicago (IL): Springer, 2002.
140. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
141. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
142. Chang JS, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, An JY, Lee YC, et al. Patterns of regional recurrence after curative D2 resection for stage III (N3) gastric cancer: implications for postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 2012;104:367-373.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
143. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1-11.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
144. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2:1249-1254.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
145. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1357-1362.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
146. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
147. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
148. Shim JH, Song KY, Jeon HM, Park CH, Jacks LM, Gonen M, et al. Is gastric cancer different in Korea and the United States? Impact of tumor location on prognosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2332-2339.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
149. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenburg EM, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430-2436.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

150. Bamias A, Karina M, Papakostas P, Kostopoulos I, Bobos M, Vourli G, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:1009-1021.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
151. Kim TH, Park SR, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Lee JH, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e585-e592.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
152. Kwon HC, Kim MC, Kim KH, Jang JS, Oh SY, Kim SH, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010;6:278-285.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
153. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-273.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
154. Zhu WG, Xua DF, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 2012;104:361-366.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
155. Dai Q, Jiang L, Lin RJ, Wei KK, Gan LL, Deng CH, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol* 2015;111:277-284.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
155. Huang YY, Yang Q, Zhou SW, Wei Y, Chen YX, Xie DR, et al. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 Lymphadenectomy: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e68939.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
157. Min C, Bangalore S, Jhawar S, Guo Y, Nicholson J, Formenti SC, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology* 2014;86:79-85.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
158. Soon YY, Leong CN, Tey JC, Tham IW, Lu JJ. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58:483-496.
[PUBMED](#)
159. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92:176-183.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
160. Zhou ML, Kang M, Li GC, Guo XM, Zhang Z. Postoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy for R0 resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: an up-to-date meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016;14:209.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
161. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2015;33:3130-3136.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
162. Yu JI, Lim DH, Ahn YC, Lee J, Kang WK, Park SH, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on completely resected gastric cancer: a radiation oncologist's view of the ARTIST randomized phase III trial. *Radiother Oncol* 2015;117:171-177.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
163. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
164. Iwasaki Y, Terashima M, Mizusawa J, Katayama H, Nakamura K, Katai H, et al. Randomized phase III trial of gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0501). *J Clin Oncol* 2018;36 15_suppl:4046.
[CROSSREF](#)

165. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016;27:660-667.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
166. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, GebSKI V, Miller D, et al. TOPGEAR: a randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2252-2258.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
167. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017;81:183-190.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
168. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-856.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
169. Fu T, Bu ZD, Li ZY, Zhang LH, Wu XJ, Wu AW, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy for resectable esophago-gastric adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cancer* 2015;15:322.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
170. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, et al. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:282-294.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
171. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013;49:3149-3158.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
172. Hofheinz R, Clouth J, Borchardt-Wagner J, Wagner U, Weidling E, Jen MH, et al. Patient preferences for palliative treatment of locally advanced or metastatic gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: a choice-based conjoint analysis study from Germany. *BMC Cancer* 2016;16:937.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
173. Hsu JT, Liao JA, Chuang HC, Chen TD, Chen TH, Kuo CJ, et al. Palliative gastrectomy is beneficial in selected cases of metastatic gastric cancer. *BMC Palliat Care* 2017;16:19.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
174. Dong Y, Ma S, Yang S, Luo F, Wang Z, Guo F. Non-curative surgery for patients with gastric cancer with local peritoneal metastasis: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5607.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
175. Yang K, Liu K, Zhang WH, Lu ZH, Chen XZ, Chen XL, et al. The value of palliative gastrectomy for gastric cancer patients with intraoperatively proven peritoneal seeding. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1051.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
176. Naka T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Iida T, et al. The evaluation of surgical treatment for gastric cancer patients with noncurative resection. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:959-966.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
177. Sougioultzis S, Syrios J, Xynos ID, Bovaretos N, Kosmas C, Sarantonis J, et al. Palliative gastrectomy and other factors affecting overall survival in stage IV gastric adenocarcinoma patients receiving chemotherapy: a retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:312-318.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
178. Zhu G, Zhang M, Zhang H, Gao H, Xue Y. Survival predictors of patients with gastric cancer with peritoneal metastasis. *Hepatogastroenterology* 2010;57:997-1000.
[PUBMED](#)
179. Kim KH, Lee KW, Baek SK, Chang HJ, Kim YJ, Park DJ, et al. Survival benefit of gastrectomy ± metastasectomy in patients with metastatic gastric cancer receiving chemotherapy. *Gastric Cancer* 2011;14:130-138.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
180. Li SC, Lee CH, Hung CL, Wu JC, Chen JH. Surgical resection of metachronous hepatic metastases from gastric cancer improves long-term survival: a population-based study. *PLoS One* 2017;12:e0182255.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

181. Markar SR, Mackenzie H, Mikhail S, Mughal M, Preston SR, Maynard ND, et al. Surgical resection of hepatic metastases from gastric cancer: outcomes from national series in England. *Gastric Cancer* 2017;20:379-386.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
182. Saito A, Korenaga D, Sakaguchi Y, Ohno S, Ichiyoshi Y, Sugimachi K. Surgical treatment for gastric carcinomas with concomitant hepatic metastasis. *Hepatogastroenterology* 1996;43:560-564.
[PUBMED](#)
183. Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
184. Okumura Y, Yamashita H, Aikou S, Yagi K, Yamagata Y, Nishida M, et al. Palliative distal gastrectomy offers no survival benefit over gastrojejunostomy for gastric cancer with outlet obstruction: retrospective analysis of an 11-year experience. *World J Surg Oncol* 2014;12:364.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
185. Tokunaga M, Terashima M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Yasui H, et al. Survival benefit of palliative gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *World J Surg* 2012;36:2637-2643.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
186. Park SH, Kim JH, Park JM, Park SS, Kim SJ, Kim CS, et al. Value of nonpalliative resection as a therapeutic and pre-emptive operation for metastatic gastric cancer. *World J Surg* 2009;33:303-311.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
187. Kokkola A, Louhimo J, Puolakkainen P. Does non-curative gastrectomy improve survival in patients with metastatic gastric cancer? *J Surg Oncol* 2012;106:193-196.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
188. Lupașcu C, Andronic D, Ursulescu C, Vasiliuță C, Raileanu G, Georgescu St, et al. Palliative gastrectomy in patients with stage IV gastric cancer--our recent experience. *Chirurgia (Bucur)* 2010;105:473-476.
[PUBMED](#)
189. Yoshikawa T, Kanari M, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, et al. Should gastric cancer with peritoneal metastasis be treated surgically? *Hepatogastroenterology* 2003;50:1712-1715.
[PUBMED](#)
190. Rafique M, Adachi W, Kajikawa S, Kobayashi M, Koike S, Kuroda T. Management of gastric cancer patients with synchronous hepatic metastasis: a retrospective study. *Hepatogastroenterology* 1995;42:666-671.
[PUBMED](#)
191. He MM, Zhang DS, Wang F, Wang ZQ, Luo HY, Jin Y, et al. The role of non-curative surgery in incurable, asymptomatic advanced gastric cancer. *PLoS One* 2013;8:e83921.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
192. Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2013;13:577.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
193. Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, Kaklamanos I, Zoras O. Gastrectomy for stage IV gastric cancer. a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2014;34:2079-2085.
[PUBMED](#)
194. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:309-318.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
195. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
196. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-591.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
197. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-168.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

198. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
199. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
200. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
201. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1529-1534.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
202. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009;10:1063-1069.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
203. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-1553.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
204. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
205. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015;26:141-148.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
206. Ryu MH, Park YI, Chung JJ, Lee KW, Oh HS, Lee KH, et al. Phase III trial of s-1 plus oxaliplatin (SOX) vs s-1 plus cisplatin (SP) combination chemotherapy for first-line treatment of advanced gastric cancer (AGC): SOPP study. *J Clin Oncol* 2016;34 15_suppl:4015.
[CROSSREF](#)
207. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
208. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
209. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
210. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30:1513-1518.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
211. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
212. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:2850-2854.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

213. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
214. Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A phase III study to compare the efficacy and safety of paclitaxel versus irinotecan in patients with metastatic or recurrent gastric cancer who failed in first-line therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist* 2019;24:18-e24.
[PUBMED](#)
215. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
216. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
217. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
218. Lee MJ, Hwang IG, Jang JS, Choi JH, Park BB, Chang MH, et al. Outcomes of third-line docetaxel-based chemotherapy in advanced gastric cancer who failed previous oxaliplatin-based and irinotecan-based chemotherapies. *Cancer Res Treat* 2012;44:235-241.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
219. Fanotto V, Uccello M, Pecora I, Rimassa L, Leone F, Rosati G, et al. Outcomes of advanced gastric cancer patients treated with at least three lines of systemic chemotherapy. *Oncologist* 2017;22:1463-1469.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
220. Choi IS, Choi M, Lee JH, Kim JH, Suh KJ, Lee JY, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with metastatic gastric cancer receiving third-line chemotherapy: a population-based outcomes study. *PLoS One* 2018;13:e0198544.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
221. Tabernero J, Shitara K, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. LBA-002 Overall survival results from a phase III trial of trifluridine/tipitacil vs. placebo in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard therapies (TAGS). *Ann Oncol* 2018;29:mdy208.001.
[CROSSREF](#)
222. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2016;34:1448-1454.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
223. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-2471.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
224. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:717-726.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
225. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
226. Depypere L, Lerut T, Moons J, Coosemans W, Decker G, Van Veer H, et al. Isolated local recurrence or solitary solid organ metastasis after esophagectomy for cancer is not the end of the road. *Dis Esophagus* 2017;30:1-8.
[PUBMED](#)
227. Hingorani M, Dixit S, Johnson M, Plested V, Alty K, Colley P, et al. Palliative radiotherapy in the presence of well-controlled metastatic disease after initial chemotherapy may prolong survival in patients with metastatic esophageal and gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2015;47:706-717.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

228. Sun J, Sun YH, Zeng ZC, Qin XY, Zeng MS, Chen B, et al. Consideration of the role of radiotherapy for abdominal lymph node metastases in patients with recurrent gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:384-391.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
229. Tey J, Back MF, Shakespeare TP, Mukherjee RK, Lu JJ, Lee KM, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:385-388.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
230. Tey J, Choo BA, Leong CN, Loy EY, Wong LC, Lim K, et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e118.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
231. Yoshikawa T, Tsuburaya A, Hirabayashi N, Yoshida K, Nagata N, Kodera Y, et al. A phase I study of palliative chemoradiation therapy with paclitaxel and cisplatin for local symptoms due to an unresectable primary advanced or locally recurrent gastric adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:1071-1077.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
232. Kim WH, Park CK, Kim YB, Kim YW, Kim HG, Bae HI, et al. A standardized pathology report for gastric cancer. *Korean J Pathol* 2005;39:106-113.
233. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010.
234. 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
235. Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA. *Gastrointestinal and Liver Pathology E-Book: a Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology: Elsevier Health Sciences*. 2nd ed. Philadelphia (PA): Elsevier, 2012.
236. Nakashima Y, Yao T, Hirahashi M, Aishima S, Kakeji Y, Maehara Y, et al. Nuclear atypia grading score is a useful prognostic factor in papillary gastric adenocarcinoma. *Histopathology* 2011;59:841-849.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
237. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gan* 1968;59:251-258.
[PUBMED](#)
238. Sugano H, Nakamura K, Kato Y. Pathological studies of human gastric cancer. *Acta Pathol Jpn* 1982;32 Suppl 2:329-347.
[PUBMED](#)
239. Kim JM, Sohn JH, Cho MY, Kim WH, Chang HK, Jung ES, et al. Pre- and post-ESD discrepancies in clinicopathologic criteria in early gastric cancer: the NECA-Korea ESD for early gastric cancer prospective study (N-Keep). *Gastric Cancer* 2016;19:1104-1113.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
240. Shibata A, Longacre TA, Puligandla B, Parsonnet J, Habel LA. Histological classification of gastric adenocarcinoma for epidemiological research: concordance between pathologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:75-78.
[PUBMED](#)
241. Flucke U, Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, et al. Differences between biopsy- or specimen-related Laurén and World Health Organization classification in gastric cancer. *World J Surg* 2002;26:137-140.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
242. Mita T, Shimoda T. Risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. *J Gastroenterol* 2001;36:661-668.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
243. Takizawa K, Ono H, Kakushima N, Tanaka M, Hasuike N, Matsubayashi H, et al. Risk of lymph node metastases from intramucosal gastric cancer in relation to histological types: how to manage the mixed histological type for endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer* 2013;16:531-536.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
244. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, Ismaila N, Colasacco C, Benson AB 3rd, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1345-1363.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

245. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
246. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Blanco AM, Bray TH. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal. Version 1. 2018 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2018 [cited 2018 Jul 14]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
247. Funkhouser WK Jr, Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauser BA, Evans JP, Ogino S, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2012;14:91-103.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
248. Serrano M, Lage P, Belga S, Filipe B, Francisco I, Rodrigues P, et al. Bethesda criteria for microsatellite instability testing: impact on the detection of new cases of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2012;11:571-578.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
249. Buhard O, Suraweera N, Lactard A, Duval A, Hamelin R. Quasimonomorphic mononucleotide repeats for high-level microsatellite instability analysis. *Dis Markers* 2004;20:251-257.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
250. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-209.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
251. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21:449-456.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
252. Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg* 2018;105:159-167.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
253. Ajani JA, D'Amico TA, Baggstrom M, Bentrem DJ, Chao J. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Gastric cancer, version 2. 2018 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2018 [cited 2018 Jul 13]. Available from: <https://www.nccn.org>.
254. Weiss LM, Chen YY. EBER in situ hybridization for Epstein-Barr virus. *Methods Mol Biol* 2013;999:223-230.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
255. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009;137:824-833.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
256. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 2014;63:236-243.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
257. Dako Agilent Pathology Solutions. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is FDA-Approved. Santa Clara (CA): Dako Agilent Pathology Solutions, 2018.
258. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
259. Kang KK, Hur H, Byun CS, Kim YB, Han SU, Cho YK. Conventional cytology is not beneficial for predicting peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer: results of a prospective clinical study. *J Gastric Cancer* 2014;14:23-31.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
260. Cotte E, Peyrat P, Piaton E, Chapuis F, Rivoire M, Glehen O, et al. Lack of prognostic significance of conventional peritoneal cytology in colorectal and gastric cancers: results of EVOCAPE 2 multicentre prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:707-714.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
261. Lee SD, Ryu KW, Eom BW, Lee JH, Kook MC, Kim YW. Prognostic significance of peritoneal washing cytology in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2012;99:397-403.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
262. Shimizu H, Imamura H, Ohta K, Miyazaki Y, Kishimoto T, Fukunaga M, et al. Usefulness of staging laparoscopy for advanced gastric cancer. *Surg Today* 2010;40:119-124.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

263. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3173-3180.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
264. La Torre M, Ferri M, Giovagnoli MR, Sforza N, Cosenza G, Giarnieri E, et al. Peritoneal wash cytology in gastric carcinoma. Prognostic significance and therapeutic consequences. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:982-986.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
265. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:10-18.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
266. Tustumi F, Bernardo WM, Dias AR, Ramos ME, Ceconello I, Zilberstein B, et al. Detection value of free cancer cells in peritoneal washing in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71:733-745.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
267. Pecqueux M, Fritzmann J, Adamu M, Thorlund K, Kahlert C, Reißfelder C, et al. Free intraperitoneal tumor cells and outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2015;6:35564-35578.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
268. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S27-S37.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
269. Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol* 2006;7:935-943.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
270. Taylor C, Munro AJ, Glynne-Jones R, Griffith C, Trevatt P, Richards M, et al. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? *BMJ* 2010;340:c951.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
271. Lamb B, Green JS, Vincent C, Sevdalis N. Decision making in surgical oncology. *Surg Oncol* 2011;20:163-168.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
272. Basta YL, Baur OL, van Dieren S, Klinkenbijn JH, Fockens P, Tytgat KM. Is there a benefit of multidisciplinary cancer team meetings for patients with gastrointestinal malignancies? *Ann Surg Oncol* 2016;23:2430-2437.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
273. Basta YL, Bolle S, Fockens P, Tytgat KM. The value of multidisciplinary team meetings for patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2669-2678.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
274. Du CZ, Li J, Cai Y, Sun YS, Xue WC, Gu J. Effect of multidisciplinary team treatment on outcomes of patients with gastrointestinal malignancy. *World J Gastroenterol* 2011;17:2013-2018.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
275. Oxenberg J, Papenfuss W, Esemuede I, Attwood K, Simunovic M, Kuvshinov B, et al. Multidisciplinary cancer conferences for gastrointestinal malignancies result in measurable treatment changes: a prospective study of 149 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1533-1539.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
276. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v38-v49.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
277. Kunkler IH, Prescott RJ, Lee RJ, Brebner JA, Cairns JA, Fielding RG, et al. TELEMAM: a cluster randomised trial to assess the use of telemedicine in multi-disciplinary breast cancer decision making. *Eur J Cancer* 2007;43:2506-2514.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
278. Brar SS, Mahar AL, Helyer LK, Swallow C, Law C, Paszat L, et al. Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: results of a RAND/UCLA expert panel. *JAMA Surg* 2014;149:18-25.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
279. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet* 2016;388:2654-2664.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)