

## 위암의 화학요법

경희대학교 의과대학 내과학교실

김 시 영

## Chemotherapy of Gastric Cancer

Si-Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University

전이성위암은 비교적 항암화학요법에 민감하며 반응율은 25-40%이고 생존율은 6-8개월 정도이어서<sup>1)</sup> 항암화학요법을 시행하는 쪽이 완화요법(palliative care)만 하는 것보다 생존율이 높다.<sup>2)</sup> 국소성위암은 병기 IA에서 IIIB까지를 포함하는데 IA의 경우는 외과적 절제술만으로도 충분하지만 IB의 일부환자와 II-III환자는 외과적 절제술만으로는 충분하지 못하여 항암화학요법 같은 전신적요법이 필요하다.

## 전이성위암

전이성위암에서 항암화학요법은 완전관해율이 낮으며 생존기간의 연장도 길지 않지만 제3상 임상연구(Table 1)에 의하면 항암화학요법 없이 최고의 지지요법(best supportive care)만 하는 환자보다 생존율이 연장될 수 있다. 단일화학요법으로는 반응율이 5-30%정도

이고 가장 많이 사용되는 약제로는 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C, doxorubicin, cisplatin등이 있다.(Table 2)<sup>6)</sup> 복합화학요법은 반응율이 30-50%이고 (Table 3)<sup>6)</sup>, 제3상 임상연구에서는 반응율이 좀 떨어진다. 흔히 사용하는 복합화학요법으로는 FAM(5-FU, adriamycin, mitomycin), FAP(5-FU, adriamycin, cisplatin), FP(5-FU, cisplatin), FAMe(5-FU, adriamycin, methyl-CCNU), EAP(etoposide, adriamycin, cisplatin), FAMTX(5-FU, adriamycin, methotrexate), ELF(epirubicin, leukovorin, 5-FU) 및 PELF(cisplatin, epirubicin, leukovorin, 5-FU)등을 들 수 있다. FAM 복합화학요법은 가장 널리 사용되는 요법으로 최초의 임상연구결과 반응율은 42%이었으나<sup>7)</sup> 최근까지의 임상연구들을 종합해보면 반응율이 30%이고 완전반응은 2%에 불과하며<sup>8)</sup>, 중앙생존기간은 5-10개월이다. Cisplatin과 5-FU의 복

Table 1. Randomized trials of chemotherapy vs best supportive care in advanced gastric cancer

study	regimen	patients, n	median survival, mo	p value	improvement in QOL
Pyrhonen et al. <sup>3)</sup>	FEMTX	17	12	p<0.001	NA
	BSC	19	3		
Murad et al. <sup>4)</sup>	FAMTX	30	10	p<0.001	NA
	BSC	10	3		
Scheithauer et al. <sup>5)</sup>	ELF	18	7.5+	p=0.05	Yes
	BSC	19	4		
Glimelius et al. <sup>6)</sup>	(E)LF	31	8	p=0.12(in multivariate analysis R<0.003)	Yes
	BSC	30	5		
Overall	CTX	96	10		
	BSC	78	3-4		

BSC=best supportive care; CTX=chemotherapy; ELF=epirubicin;leucovorin;5-fluorouracil; FAMTX=5-fluorouracil, doxorubicin, methotrexate; FEMTX=5-fluorouracil, epirubicin, methotrexate; NA=not available; QOL=quality of life

**Table 2. Single agent chemotherapy for gastric cancer**

Drug	Evaluable patients	Response rate (%)	95% Confidence limits (%)
<b>ANTIMETABOLITE</b>			
5-fluorouracil	416	21	17-25
carmofur(oral)	31	19	5-33
ftorafur(oral)	19	27	7-46
methotrexate	28	11	0-22
<b>ANTIBIOTICS</b>			
mitomycin C	211	30	24-36
doxorubicin	141	17	11-23
epirubicin	80	19	10-27
<b>HEAVY METALS</b>			
cisplatin	139	19	12-25
carboplatin	41	5	0-12
<b>ALKYLATING AGENTS</b>			
BCNU	33	18	5-31
methyl-CCNU	37	8	0-17
chlorambucil	18	17	0-34

**Table 3. Combination chemotherapy for gastric cancer**

Drug	Evaluable patients	Response rate (%)	95% confidence limit (%)	Median survival (mo)
FU-doxo-mito (FAM)	656	30	27-33	6-9+
FAM (variant)	310	28	23-33	
FU-doxo-methyl-CCNU (FAMe)	141	25	18-32	5.5-8.5
FU-doxo-BCNU (FAB)	194	41	34-48	6-8
FU-doxo-CDDP (FAP)	234	34	28-40	6-13
FU-epi-mito (FEM)	123	32	23-40	5-6
FU-epi-BCNU (FEB)	45	42	28-57	9
FU-epi-CDDP (FEP)	66	44	32-56	NS
FU-methyl-CCNU	224	19	14-24	3.5-5.5
FAM-BCNU	41	22	9-35	6
FU-mito-araC	356	36	31-41	16-20(mean)
Etop-CDDP	79	18	9-26	4.5
Etop-doxo-CDDP (EAP)	173	53	46-61	6-9
FU-etop-leucovorin (ELF)	51	53	39-67	11
FU-doxo-MTX (FAMTX)	364	41	36-46	3.5-10.5

FU, fluorouracil; epi, epirubicin; doxo, doxorubicin; araC, cytosine arabinoside; mito, mitomycin; etop, etoposide; CDDP, cisplatin; MTX, methotrexate.

합(FP)은 서로 상승효과가 있으며 5-FU가 혈장반감기가 짧기 때문에 지속정맥주입할 경우에는 효과의 증대뿐만 아니라 투여용량도 증가시킬 수가 있어서 항암효

과를 높힐 수 있는 이점이 있으며 반응율은 41%이다<sup>9)</sup>. EAP 복합요법은 2세대 요법이라 할 수 있으며 5-FU를 포함하지 않는다. 최초임상연구보고에 의하면 반응율은

**Table 4. Phase II studies with EAP in advanced gastric cancer**

Study	No. of patients	No. of responder (%)	No. of complete responders	Median survival (mo)	Toxic deaths
Wilke et al. <sup>11)</sup>	145	83 (57)	22	10	3
Katz et al. <sup>14)</sup>	25	18 (72)	3	6+	2
Taguchi T <sup>15)</sup>	29	13 (45)			2
Bajetta et al. <sup>16)</sup>	91	34 (37)	11	9	1
Flechtner et al. <sup>17)</sup>	45	8 (18)		9	
Lerner et al. <sup>12)</sup>	36	12 (33)	3	7.5	4
Clark et al. <sup>13)</sup>	31	7 (22.5)		8	
Overall	402	175 (44)	39 (10%)		12 (3%)

**Table 5. FAMTX in Gastric Cancer**

Author	Patients	Median response rate (%)	95% confidence interval (%)	median survival (mo)	Toxic death rate (%)
Klein	116	58	49-69	9	3
Weh	50	34	21-47	7	0
Herrman	20	0	0-17	3.5	10
Wils	67	33	22-44	6	6
wils	81	41	30-52	10.5	4
kelsen	30	33	14-46	7	0

64%, 중앙생존기간은 9개월 이었고<sup>10, 11)</sup>, 국소진행성 병변에서는 반응율 73%, 중앙생존기간은 17개월이었다. 그러나 Dana Farber Institute의 결과는 반응율 33%이었고<sup>12)</sup> Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)은 22.5%이었으며<sup>13)</sup> 부작용은 상당히 높은 편이었다(Table 4). FAMTX는 5-FU의 biochemical modulation을 이용한 복합요법으로 methotrexate로 종양세포내에 phosphoribosylpyrophosphate를 증가시킨후 5-FU의 ribonucleotide 대사산물을 증가시킴으로써 5-FU의 세포독성을 상승시킨다. 고용량 methotrexate를 정맥주사하고 1시간후에 5-FU를 투여하는데 반응율은 평균 41%이다(Table 5). PELF 복합요법은 cisplatin, epirubicin, 5-FU, leukovorin의 복합으로 반응율 43%, 중앙생존기간 10.2개월이며<sup>18)</sup> 용량을 강화할 경우에는 반응율 62%, 중앙생존기간은 11개월이다<sup>19)</sup>.

이상의 복합화학요법들의 제2상 임상시험의 결과들은 그반응율이 높은편이지만 완전반응율이 낮고 중앙생존기간이 길지 않다. 이들 복합화학요법들의 제3상 임상시험을 살펴보면 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gastrointestinal (GI) group의 FAMTX vs FAM 비교 임상시험에서는

반응율이 각각 41%, 9%( $p<0.002$ )이고 생존율은 각각 44주, 29주( $p=0.002$ )로 FAMTX의 효과가 좋았다<sup>20)</sup>. Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC)의 PELF vs FAM 비교임상시험에서는 반응율이 각각 43%, 15%( $p=0.001$ )으로 차이가 있지만 생존기간은 각각 8.1개월, 5.6개월로 차이가 없었다<sup>18)</sup>. 국내에서 김등이 시행한 FP vs 5-FU vs FAM 비교임상시험에서는 그반응율이 각각 51%, 26%, 25%로 FP가 의미있게 높았으나 생존기간에는 차이가 없었다<sup>21)</sup>. 이상의 FAM 요법과 비교한 4개의 제3상 임상연구에서 반응율에서는 새로운 요법이 우수하였지만, 생존율의 연장에서는 한 개의 임상연구에서만 차이가 있었다. FAMTX 요법은 FAM 요법과의 비교임상연구뿐만 아니라 FAMTX vs EAP에서 반응율이 각각 33%, 20%로 우수하지만 Royal Marsden에서 시행한 ECF(protracted infusional 5-FU, epirubicin, cisplatin)와의 비교연구에서 반응율이 각각 45%, 21%로 낮았으며 생존율도 각각 9개월, 6개월이었다<sup>22)</sup>. 이연구결과로 protracted infusional 5-FU요법의 효과가 기대된다. 이상의 제3상 임상연구결과들로 보아 FAMTX, PELF, ECF 복합화학요법들은 반응율에서는 월등하게 좋았으나 생존율의 연장에서는 미흡하였다. 그래서 좀더

**Table 6. Intravenous Adjuvant Therapy for Gastric Cancer: Selected Phase III Trials**

Study	Regimen	Patients	Median survival	5-year survival rate(%)	p value
GITSG	MeCCNU-FU	71	56 mo	50	.06
	Control	71	33 mo	31	
ECOG	MeCCNU-FU	91	33 mo	57	.73
	Control	89	37 mo	57	
VASOG	MeCCNU-FU	66	2.1 y	39	.88
	Control	68	2.1 y	38	
Estage	Mitomycin C	33	Not reached	76	<.001
	Control	37	12 mo	30	
Carrato	Mitomycin C-UFT	69	2.3 y	NS	NS
	Control	75	2.6 y	NS	
Allum	Mitomycin C-FU	141	16 mo	28	.98
	Mitomycin C-FU CMFV	140	16 mo	10	
	Control	130	15 mo	18	
Nakajima	Mitomycin C-FU-AraC	81	>5 y	68	.09
	Mitomycin C-UFT-AraC	83	>5 y	63	
	Control	79	>5 y	51	
McDonald	FAM	83	32 mo	NS	.52
	Control	93	28 mo	NS	
Coombes	FAM	133	NS	46	.17
	Control	148	NS	35	
Allum	Mitomycin C-FU	141	16 mo	28	.79
	Mitomycin C-FU-CMFV	140	16 mo	10	
	Control	130	15 mo	18	
Krook	FA	61	36 mo	32	.88
	Control	64	34 mo	33	
Neri	ELF	48	20.4 mo		<.01
	Control	55	13.6 mo		

MeCCNU:methyl-CCNU; FAM:5-FU, adriamycin, mitomycin C; FA:5-FU, adriamycin; ELF:epirubicin, leukovorin, 5-FU

확실한 비교임상결과를 기다려야 하겠고, 새로운 항암화학요법에 대한 임상연구를 기대하여야 하겠다. 새로운 화학요법제로는 taxane, CPT-11, raltitrected, 5-FU prodrug, S-1(1:0.4:1 molar ratio combination, tegafur, dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitor gimestat, otaostat potassium) 등이 있다.

#### 국소진행성위암

위암은 외과적절제술을 하더라도 영역림프절에 전이가 가지 않은 경우에 재발율은 50%이고 영역림프절에

전이가 있는 경우에는 재발율이 더 높다. 이러한 고위험군에서는 재발방지를 위해서 항암화학요법이 필요하다고 할 수 있다. 보조화학요법은 될 수 있으면 초기에 시작하는 것이 암세포의 전이를 방지하고 치료효과를 높힐 수 있으며, 수술시 암세포의 확산을 조장할 수 있기 때문에 고위험군에서 수술전 화학요법(neoadjuvant)은 이론적으로 효과를 기대할 수 있겠다. 수술후 보조화학요법의 대상은 근치적 위절제술이 시행되고, 원격전이가 없으며 위절제 경계부위에 암세포가 음성일 경우에 해당된다. 화학요법의 시행시기에 대해서는 아직까지 명확

한 결론을 내리지 못하고 있으며, 원발암병소 절제술후 원격전이부위 암세포의 labeling index가 증가한다는 보고에<sup>23)</sup> 따르면 조기에 시작하는 것이 타당하다고 할 수 있다. 일본에서는 대개 수술직후에 시작하고 미국에서는 수술후 4-6주에 시작하는 경향이지만, 4주이후에 시작하는 것은 바람직하지 못하다.

위암에서 수술후 보조화학요법의 제3상 임상연구결과는 Table 6과 같다<sup>6)</sup>. 대부분의 임상연구에서 생존율의 차이가 없었으며 스페인과 이탈리아에서 발표된 임상연구에서 생존율의 차이가 있었으나 모두 환자수가 적어서 통계적으로 신뢰도가 떨어진다고 할 수 있다. 1993년 Hermans등은 meta-analysis에서 11개의 임상연구를 통합하여 2096명의 환자를 분석하였는데 수술후 보조화학요법으로 생존율의 연장효과는 얻을 수 없었다. 그러나 이분석에서 일본의 임상연구결과들이 포함되지 않았고, 대부분에서 수술방법이 정확하게 정의되지 않았으며, 사용한 복합요법제의 반응율이 높지 않기 때문에 수술후 보조화학요법의 효과에 대해서 결론을 내릴 수가 없다. 현재 EORTC에서는 FAMTX vs Control, International Collaborative Cancer Group(ICCIG)에서는 FEMTX (5-FU, epirubicin, methotrexate) vs Control 비교 임상연구가 진행되고 있으며, 프랑스, 이탈리아에서도 각각 FP(5-FU, Cisplatin), PELF(cisplatin, epirubicin, leukovorin, 5-FU) 제3상 연구가 진행되고 있는데, 사용되는 복합요법제가 모두 제2상 임상시험에서 비교적 반응율이 높고, 대상 환자수도 많기 때문에 그결과가 기대된다.

수술전 화학요법(neoadjuvant)은 미세전이병소(micro-metastasis)를 조기에 치료하고, 종양을 downstaging함으로써 외과적 절제율을 높힐 수 있는 장점이 있으며, 현재 수술후 보조화학요법의 효과가 확실하지 않기 때문에 관심도가 점점 높아지고 있다. 수술전 화학요법의 제3상 임상연구는 강 등에 의하면 국소진행성 위암환자에서 PEF(cisplatin, etoposide, continuous 5-FU infusion)를 수술전 시행한 군(47명)과 수술만 시행한 군(54명)을 비교하였다. 두군에서 근치적 절제술을 시행할 수 있었던 경우는 각각 37명(79%), 33명(61%)으로  $p=0.049$ 로 차이가 있었다<sup>24)</sup>. Yonemura등은 PMUE(cisplatin, mitomycin, UFT, etoposide)를 수술전 시행하여 비교하였는데 시험군 29명과 대조군 26명의 근치적절제율이 각각 38%, 15%이었고, 중앙생존율은 각각

17개월, 8개월이었다<sup>25)</sup>. 수술전 화학요법의 임상연구에서 선행되어야할 요건은 임상적병기결정을 좀더 정확하게 하기 위해서 endoscopic ultrasonography를 시행하고 laparoscopy로 peritoneal seeding을 확인하여야 한다. 정확한 결론을 얻기 위해서는 많은 환자를 대상으로한 다기관공동임상연구가 필요하며 현재 네델란드의 POCOM trial과 영국에서의 MAGIC trial이 진행되고 있다.

근치적 위절제술을 받은 환자의 많은 수에서 복강내에 재발하기 때문에 복강내화학요법 및 방사선요법은 상당히 근거가 있다고 할 수 있다. 일본에서 시행된 복강내 화학요법 임상시험은 복강내에 activated charcoal에 흡착된 mitomycin을 투여하여 대조군과 비교하였다<sup>26)</sup>. 3년 생존율이 시험군에서 의미있게( $p<0.005$ ) 연장되었으며 현재 오스트리아에서 확인 임상연구가 진행중에 있다. 미국의 임상연구에서도 수술후 5-FU, cisplatin을 투여하여 평균 생존율이 4년이상의 좋은 효과를 보이고 있어서<sup>27)</sup> 앞으로 제3상 임상연구를 통하여 복강내화학요법의 효과를 확인하여야 하며 좋은 결과가 기대된다.

## 요 약

전이성 위암에서의 화학요법은 증상완화효과 뿐만 아니라 일부에서 생존기간의 연장을 얻을 수가 있으며, 삶의 질을 높힐 수 있고 경제적인 면에서도 효과적이다. 좀더 반응율을 높힐 수 있는 항암제 개발이 필요하며, infusional 5-FU와 같이 투여방법을 변경함으로써 효과를 증가시킬 수 있다. 현재 EORTC와 GITCCG에서 infusional 5-FU 임상연구가 진행되고 있다. 새로운 약제로는 taxane, CPT-11, new thymidylate synthase inhibitor, FU prodrug들의 임상연구가 진행 중이다.

수술전화학요법은 다기관공동임상연구를 통하여 그 효과가 입증되어야 하며, 수술후 보조화학요법은 meta-analysis에서 효과가 없다는 결과를 보였지만, 분석 자체에 몇몇 임상결과가 빠져서 신뢰도가 떨어지며, 또한 위암의 화학요법에 대한 반응도가 유방암과 대장암의 중간에 해당되고 유방암, 대장암 모두 수술후 화학요법이 효과가 있기 때문에 좀더 효과적인 화학요법제를 선택하여 많은 환자를 대상으로한 다기관공동임상연구가 필요하다.

## REFERENCES

- 1) Willis JA: *The treatment of advanced gastric cancer. Sem Oncol* 23:397-406, 1996
- 2) Glimelius B, Ekstroem K, Hoffmann K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al: *Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol* 8:163-168, 1997
- 3) Pyrhonen S, Kuitunen T, Kouri M: *A randomized, phase III trial comparing fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) with best supportive care in non-resectable gastric cancer [abstr]. Ann Oncol* 3(suppl 5):12, 1992
- 4) Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PRS, Rodrigues MAG, Rausch M: *Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer* 72:37-41, 1993
- 5) Scheithauer W, Kornek G, Zeh B, Stager FX, Schenk T, Henja M, et al: *Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomized trial [abstract]. Second international Conference on Biology, Prevention and Treatment of GI Malignancy 1995. Koeln, Germany; 1995:68*
- 6) Alexander HR, Kelsen DG, Tepper JC: *Cancer of Stomach In: DeVita ed. Cancer: Principles & Practice of Oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1021, 1997*
- 7) Macdonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al: *5-Fluorouracil, mitomycin-C, and adriamycin (FAM): a new combination chemotherapy program for advanced gastric carcinoma. Ann Intern Med* 93:533, 1980
- 8) Preusser P, Achterrath W, Wilke H, et al: *Chemotherapy of gastric cancer. Cancer Treat Rev* 15:257, 1988
- 9) Lacave AJ, Bron FJ, Anton LM, et al: *Combination chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil 5-day infusion in the therapy of advanced gastric cancer: A phase II trial. Ann Oncol* 2:751-754, 1991
- 10) Preusser P, Wilke H, Achterrath W, et al: *Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. J Clin Oncol* 7:1310-1317, 1989
- 11) Wilke H, Preusser P, Fini U, et al: *New developments in the treatment of gastric carcinoma. Semin Oncol* 17:61-70(suppl 2), 1990
- 12) Lerner A, Gonin R, Steele GD, et al: *Etoposide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma: Results of a phase II trial. J Clin Oncol* 10:536-540, 1992
- 13) Clark JL, Kucuk O, Benson A, et al: *Phase II trial of etoposide, adriamycin, and cisplatin in advanced measurable gastric adenocarcinoma: An eastern Cooperative Oncology Group study. Proc Am Soc Clin Oncol* 11:168 (abstr), 1992
- 14) Katz A, Gansl R, Simon S, et al: *Phase II trial of VP-16(V), Adriamycin (A) and cisplatin (C) in patients with advanced gastric cancer. Proc Am soc Clin Oncol* 8:98 (abstr), 1989
- 15) Taguchi T: *Combination chemotherapy with etoposide, Adriamycin, and cisplatin (EAP) for advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol* 8:108 (abstr), 1989
- 16) Bajetta E, Di Bartolomeo M, De Braud R, et al: *Etoposide, doxorubicin and cisplatin (EAP) treatment in advanced gastric carcinoma: A multicentre study of the Italian Trials in Medical Oncology group. Eur J Cancer* 30A:596-600, 1994
- 17) Flechtner H, Raeth U, Selbach J, et al: *Etoposide, adriamycin, cisplatin(EAP) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. A CGT trial Abstract of the European Society of medical Oncology, p C106 (abstr), 1988*
- 18) Cocconi G, Bella M, Zironi S, et al: *Fluorouracil, doxorubicin and mitomycin combination versus PELF chemotherapy in advanced gastric cancer: A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. J Clin Oncol* 12:2687-2693, 1994
- 19) Cascinu S, Labianca R, Alessandrini P, Macellini M, Silva RR, Pancera G, et al: *Intensive weekly chemotherapy for advanced gastric cancer using fluorouracil, cisplatin, epi-doxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim: a report from the Italian group for the study of digestive tract cancer. J Clin Oncol* 15:3313-3319, 1997
- 20) Wils J, Klein HO, Wagener DJT, et al: *Sequential high dose methotrexate and 5-fluorouracil combined with doxorubicin: A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer. A trial of the EORTC Gastrointestinal (GI) tract Cooperative Group. J Clin Oncol* 9:827-831, 1994
- 21) Kim NK, Park YS, Heo DS, et al: *A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. 71:3813-3818, 1993*
- 22) Webb A, Cunninham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al: *Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil*

- versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced oesophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 15:261-267, 1997
- 23) Fisher V, Gunduz N, Saffer E.: Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastasis. *Cancer Res* 43:1488, 1983
- 24) Kang Y-K, Choi D-W, Im Y-H, Kim C-M, Lee N-M, Moon J-O: A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for locally advanced stomach cancer. *Proc Am soc Clin Oncol* 15:215 (abstr), 1996
- 25) Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, Matsuki N, Fushida S, Tanaka S, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J surg* 17:256-262, 1993
- 26) Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O, Sawai K, Yagamichi C, Yamane T, et al.: Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against recurrence of gastric cancer. *Lancet* 339:629-631, 1992
- 27) Crookes P, Leichman CG, Leichman L, Tan M, Laine L, Stain S, et al.: Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy. *Cancer* 79:1767-1775, 1997
-