항암치료를 받은 전이성 위암환자에서 장기 생존에 관계되는 인자

임성경*, 정경원*, 박무인, 김재현, 김성은, 문 원, 박선자

고신대학교 의과대학 복음병원 내과학교실

Factors Affecting Long Term Survival for Metastatic Gastric Cancer Treated with Chemotherapy

Seong Kyeong Lim*, Kyoungwon Jung*, Moo In Park, Jae Hyun Kim, Sung Eun Kim, Won Moon, Seun Ja Park

Department of Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background/Aims: Systemic chemotherapy for patients with metastatic gastric cancer is generally for palliative purposes. However some patients achieve long term survival after chemotherapy. Here we investigated the prognostic factors affecting long term survival for metastatic gastric cancer after chemotherapy.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed 176 metastatic gastric cancer patients who received chemotherapy at the Kosin University Gospel Hospital from 2005 to 2010. Univariate and multivariate analyses were performed to evaluate the prognostic factors of long term survival.

Results: Overall survival time was 9 months and 5-year survival rate was 2.6%. Multivariate analysis revealed distant lymph nodes metastasis (hazard ratio [HR], 0.53; $P=0.008$), initial low albumin level (<3 g/dL) (HR, 2.64; $P=0.003$), patients <40 years (HR, 2.12; $P=0.032$), and poor performance status (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], 2) (HR, 1.66; $P=0.008$) as significant factors of poor survival. 12 patients with metastatic gastric cancer survived more than 36 months. All of them had ECOG performance status of 0 or 1 and no one was <40 years at the time of diagnosis. In addition, there were no lung metastasis and bone metastasis.

Conclusions: These results suggest that better performance status and the presence of only distant lymph nodes metastasis are favorable factors for long term survival of metastatic gastric cancer. Macroscopically scirrhous type of tumors, lung, bone or peritoneal metastasis and age of <40 years are poor prognostic factors for long term survival of metastatic gastric cancer. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2016;16:97-102)

Key Words: Gastric cancer; Metastasis; Survival; Chemotherapy

서론

위암은 전세계적으로 5번째로 많이 발생하는 악성 질환이며, 3번째로 많이 사망에 이르게 하는 질환이다.¹ 위암은 검진 프로그램이 잘 이루어지고 있는 일본이나 우리나라와는 다르게 미국에서는 진단 당시 63% 이상이 국소 진행 및 전이 병기로 진단되며, 전체적인 5년 생존율은 30.4%를 보이고, 진단 당시 전이 병기에서는 5년 생존율이 5.0%에 불과하다.^{2,3}

전국민 암검진 시스템과 체계적인 치료를 시행하고 있는 우리나라의 경우에는 위암은 갑상선암에 이어 2번째로 흔한 암이며, 5년 생존율은 1993~1995년에는 42.8%에 불과하였지만,

최근 연구 결과 73.1% (2008~2013년)로 향상되었다.⁴ 하지만 이러한 5년 생존율의 향상은 환자의 58.8%가 국한 병기로 발견되는 데 기인한 것으로 판단된다. 또한 국가암정보센터에 의하면 2009년부터 2013년까지의 위암의 요약병기별 5년 상대 생존율을 살펴보면, 국한 병기의 경우 95.5%고, 국소 진행 병기의 경우 병기의 경우 59.0%지만, 원격 전이가 있는 경우에는 5.8%로 급격히 감소하는 것을 확인할 수 있다.⁵

위암의 근치를 목적으로 하는 치료는 수술적인 제거이지만 진단 당시에 절제 불가능하거나 전이된 상태라면 적극적인 항암화학요법이 최선의 지지 치료에 비하여 약 6개월의 유의한 생존 기간의 향상 및 삶의 질 향상을 가져오며 이의 중앙 생존 기간이 7.5~12개월임이 알려져 있다.⁶⁻⁸ 따라서 전이성 위암으로 진단되었다고 하더라도 예후가 좋을 환자를 예측하여 보다 적극적인 치료를 시행하는 것이 환자의 치료 성적 향상과 삶의 질 향상에 도움을 줄 것으로 생각된다. 본 연구는 항암치료가 가능한 전이성 위암 환자에서 장기 생존에 영향을 미치는 예후

Received: May 10, 2016 Accepted: May 20, 2016

Corresponding author: Moo In Park
Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: +82-51-990-5205, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: mipark@kosinmed.or.kr
*Both authors were equally contributed to this work as first author.

인자를 알아보기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 정의

2005년 1월부터 2010년 12월까지 고신대학교복음병원에서 진단된 4기 위암환자를 대상으로 후향적으로 분석을 시행하였다. 병리조직학적으로 위에서 선암이 확인되고, 병리조직학적 또는 영상학적으로 원격성 전이가 확인된 American Joint Committee on Cancer (AJCC) Gastric cancer TNM staging (7th ed, 2010)을 기준으로 하였다. 병기 결정은 내시경 검사 및 복부 전산화 단층 촬영 및 양전자 컴퓨터 단층촬영기를 기본으로 하여 결정하였다. 대상 환자의 선정 기준은 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 기준으로 활동도가 0~2에 해당하는 자로 항암 약물 치료를 받은 환자군을 대상으로 하였고 항암 약물 치료를 받지 않고 대증 치료를 받은 환자는 제외하였다.

2005년에서 2010년 사이에 우리 병원에서 전이성 위암으로 치료 받았던 525명의 환자 중에서 이전에 위암으로 진단 받고 수술한 후 추적 관찰 중에 진단된 205명의 환자는 제외하였으며, 진단된 이후 항암화학치료를 시행 받지 않거나 타병원으로 전원된 119명의 환자도 제외하였다. 201명의 환자 중에서 진단 초기의 임상적, 병리학적인 기록이 확인 가능하지 않았던 25명은 제외하여 최종 176명의 환자를 연구에 참여시켜 분석하였다. 이 중에서 36개월 이상 장기 생존하였던 환자는 12명이었었다(Fig. 1).

이들을 대상으로 연령, 성별, 육안 소견, T stage 분류, N stage 분류, 조직 분화도, 수행도, 진단 당시 혈색소 수치, 알부민 수치, 암배아항원(carcinoembryonic antigen, CEA) 수치,

체중 감소 유무, 1차 항암화학치료 종류에 따라 임상병리학적 특성을 비교 분석하였다.

총 생존기간(overall survival time)은 항암요법 시작일부터 사망한 날 또는 생존한 경우 마지막 내원일까지로 정의하였고, 무진행 생존기간(time to progression, TTP)은 항암화학요법 시작일부터 악화 또는 사망일, 악화되지 않은 경우에는 마지막 내원일까지로 정의하였다.

2. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 장기 생존 그룹과 비 그룹 간의 임상병리학적 변수들은 t-test를 이용하여 분석하였고 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 평가하였다. Cox's proportional hazard regression model로 분석을 하여 예후에 영향을 미치는 인자를 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 연구대상의 특성

전체 176명의 환자 가운데 남성이 124명으로 70.5%를 차지하였고, 중간 연령은 58세였다. 40세 미만의 환자는 13명으로 7.4%를 차지하였다. 내시경에서 육안 소견은 대부분 Bormann type II (44명 25.0%) 혹은 III (86명 48.9%)였고, 1예에서 내시경적으로는 조기위암의 형태를 보였으나 파종성의 골전이를 동반하였던 예가 있었다. 109명의 환자(61.9%)가 분화되지 않은 선암으로 확인되었고, 121명(68.7%)의 환자가 ECOG status 0~1이었다. 진단 당시에 혈색소 수치가 10 g/dL 미만이었었던 환자는 50명으로 28.4%였으며, 알부민 수치가 3 g/dL 미만이었었던 환자는 11명으로 6.3%를 차지하였다.

이들 환자들 가장 처음 투여 받은 복합항암화학치료는 folinic acid (leucovorin), fluorouracil (5-FU), oxaliplatin (FOLFOX) 4가 96명(54.5%)을 차지하며 가장 많았다(Table 1). 1차 복합항암화학치료 이후에 질환이 진행되어 2차 항암병합치료가 시행된 경우는 총 176명 중에 119명(67.6%)이었으며, 그 중에 folinic acid (leucovorin), fluorouracil (5-FU), irinotecan (FOLFIRI)으로 변경한 경우가 53명으로 가장 많은 비중을 차지하였으며, cisplatin이 포함된 항암치료에서 FOLFOX 4로 변경한 경우가 33명(18.8%)이었다.

2. 생존기간 및 무진행 생존기간

총 176명의 환자에서 중앙 생존 기간(median survival time)은 9개월(95% CI, 7.8~10.1 months)이었다. 3년 생존율은

Fig. 1. Flow chart of enrolled patients.

Table 1. Baseline Characteristics of Patients (n=176)

Characteristic	Value
Gender	
Male	124 (70.5)
Female	52 (29.5)
Age (yr)	58 (24~85)
≥40	163 (92.6)
<40	13 (7.4)
Macroscopic findings	
Early gastric cancer like cancer	1 (0.6)
Borrmann type I	4 (2.3)
Borrmann type II	44 (25.0)
Borrmann type III	86 (48.9)
Borrmann type IV	41 (23.3)
T stage	
T1 or 2	8 (4.5)
T3	90 (51.1)
T4	78 (44.3)
N stage	
N 0~1	25 (14.2)
N 2~3	151 (85.8)
Histologic type	
Differentiated	59 (33.5)
Undifferentiated	109 (61.9)
Not available (only adenocarcinoma)	8 (4.5)
Performance status	
ECOG status 0~1	121 (68.7)
ECOG status 2	55 (31.3)
Initial hemoglobin level (g/dL)	
≥10	126 (71.6)
<10	50 (28.4)
Initial albumin level (g/dL)	
≥3.0	165 (93.8)
<3.0	11 (6.3)
Initial carcinoembryonic antigen level (ng/mL)	
≥5	81 (46.0)
<5	95 (54.0)
Weight loss (%)	
≥10	48 (27.3)
<10	128 (72.7)
First line chemotherapy	
FOLFOX 4	96 (54.5)
Doxetaxel- Cisplatin	48 (27.3)
PO 5-FU (TS-1, capecitabine, etc.)	22 (12.5)
Other	10 (5.7)

Values are presented as n (%) or median (range).

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFOX, folinic acid (leucovorin), fluorouracil (5-FU), oxaliplatin; PO 5-FU, per oral fluorouracil.

6.3%였으며, 5년 생존율은 2.6%였다(Fig. 2). 이 환자들에서 중앙 TTP는 7개월(95% CI, 5.7~8.3 months)이었다.

Fig. 2. Kaplan-Meier curve for overall survival.**Table 2.** Univariate Analysis by Clinical Characteristics (n=176)

Variable	n (%)	Median survival time (mo)	P value
Age (yr)			0.010
≥40	163 (92.6)	14.13	
<40	13 (7.4)	7.38	
Performance status			<0.001
ECOG status 0~1	121 (68.7)	15.76	
ECOG status 2	55 (31.3)	8.96	
Albumin level (g/dL)			<0.001
≥3.0	165 (93.8)	14.16	
<3.0	11 (6.3)	5.82	
Gross finding			0.005
Scirrhus type	42 (23.9)	9.17	
Non scirrhus type	134 (76.1)	15.04	

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

3. 생존에 관계되는 인자에 대한 분석

각각의 인자들이 생존에 미치는 영향을 분석하였다. 40세 미만의 환자는 중앙 생존 기간이 7.38개월로 40세 이상의 환자의 14.13개월에 비해 생존기간이 짧았다($P=0.010$). 증상이 없거나 보통만 있는 ECOG status 0~1의 환자들은 ECOG status 2의 환자보다도 통계적으로 유의하게 생존기간이 15.76개월로 길었고, 진단 당시 알부민 수치가 3.0 g/dL 미만인 경우 중앙 생존 기간이 5.82개월이었고, scirrhus type의 위암도 통계적으로 유의하게 생존기간이 짧았다(Table 2).

또한 전이된 장기 각각의 유무에 따른 중앙 생존 기간을 비교해 보았을 때 다른 장기에는 전이가 없고 오직 원격 림프절 전이만 동반한 경우는 그렇지 않은 경우와 비교하여 중앙 생존 기간이 22.95개월로 통계적으로 유의하게 생존기간이 길었고, 복막전이가 있거나, 폐전이, 그리고 골전이가 있는 경우 통계적

으로 유의하게 생존기간이 짧은 것을 확인할 수 있었다(Table 3, Fig. 2).

이들 인자에 대해 다변량 분석을 시행하였고, 원격 림프절 전이만 동반한 경우 위험비가 0.53으로 통계적으로 유의하게 예후가 좋은 인자로 확인되었고($P=0.008$), 진단 당시 40세 미만이거나 알부민 수치가 3.0 g/dL 미만인 경우 ECOG status 2인 경우 통계적으로 유의하게 예후가 나쁜 것을 확인할 수 있었다(Table 4).

Table 3. Univariate Analysis by Metastatic Organ

Metastatic organ	n (%)	Median survival time (mo)	P value
Distant lymph nodes metastasis (only)			0.001
Yes	31 (17.6)	22.95	
No	145 (82.4)	12.41	
Peritoneal metastasis			<0.001
Yes	66 (37.5)	9.85	
No	110 (62.5)	17.12	
Liver metastasis			0.375
Yes	64 (36.4)	12.66	
No	112 (63.6)	14.94	
Lung metastasis			<0.001
Yes	20 (23.9)	6.85	
No	156 (88.6)	15.36	
Bone metastasis			<0.001
Yes	18 (10.2)	8.06	
No	158 (89.8)	15.11	

4. 장기 생존 그룹

총 176명의 환자들 중에서 36개월 이상 장기 생존하였던 군은 12명으로 남자가 9명 여자가 3명이었다. 이들 중 40세 미만에서 진단된 환자는 없이 중앙 연령은 66.5세였다. 환자는 대부분 1개에서 2개의 장기 전이를 보이고 있었고, 반수에서 오직 원격 림프절 전이만 진단된 환자였다. 모두들 ECOG status 0~1의 좋은 활동도를 보이고 있었으며, 진단 당시 알부민 수치가 3.0 g/dL 미만인 경우는 없었다. 이들 중에서 6명은 현재까지 생존해 있다(Table 5).

Table 4. Multivariate Analysis of Overall Survival Using Cox Proportional Hazards Regression

Variable	Hazard ratio (95% CI)	P value
Distant lymph nodes metastasis (only)	0.53 (0.33~0.85)	0.008
Initial albumin level <3 g/dL	2.64 (1.38~5.03)	0.003
Age <40 yr	2.12 (1.38~4.21)	0.032
ECOG PS 2 vs. ECOG PS 0~1	1.66 (1.18~2.35)	0.008

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Table 5. Clinical Characteristics of 3-year Survivors

No.	Age (yr)	Sex	Overall survival (mo)	Organ of metastasis	ECOG PS	Gross finding	Histologic type (differentiation)	CEA (ng/mL)	Albumin (g/dL)	Survival status
1	72	M	36	Liver, distant LN	0	Borr III	Poorly	4.61	3.1	Dead
2	65	M	74	Distant LN	1	Borr III	Poorly	1.05	3.5	Dead
3	71	M	46	Distant LN	0	Borr III	Moderately	4.52	3.8	Dead
4	68	M	79	Distant LN	0	Borr III	Poorly	4.12	4.0	Alive
5	61	M	40	Adrenal gland, distant LN	0	Borr III	Moderately	2.08	4.0	Dead
6	52	M	63	Distant LN	1	Borr II	Moderately	9.39	4.4	Alive
7	50	F	55	Adrenal gland, distant LN	0	Borr II	Poorly	1.31	4.1	Alive
8	59	M	55	Distant LN	0	Borr III	Poorly	1.29	3.6	Alive
9	59	M	40	Liver, distant LN	1	Borr III	Poorly	91.97	3.9	Dead
10	53	F	40	Distant LN, peritoneal mets	1	Borr III	Poorly	0.78	3.9	Dead
11	51	F	92	Liver	0	Borr III	Moderately	113	3.8	Alive
12	74	M	45	Distant LN	0	Borr I	Papillary	4.42	4.0	Alive

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CEA, carcinoembryonic antigen; LN, lymph node; Borr, Borrmann type; M, male; F, female.

고 찰

1990년대부터 발표된 여러 임상연구들을 통해 절제 불가능하거나 전이성 위암의 환자에서 전신 항암화학요법이 최선의 지지 요법보다 생존 기간을 더 연장시키고 삶의 질을 개선시킨다고 알려졌다.⁸ 그러나 나이가 많거나 전신상태가 불량한 경우에는 약제의 부작용 및 독성 작용으로 인한 합병증을 우려하여 항암화학치료를 시행하지 않고 최선의 지지 요법을 시행하는 경우도 아직 많으며, 이런 환자 군들의 임상 시험 참여가 적어 확실한 효과를 확인하는 데 어려움이 있다.^{9,10} 또한 Bernards 등¹¹이 발표한 4,797명의 전이성 위암을 대상으로 한 연구에서는 완화 항암요법의 빈도가 점점 증가하고 있지만, 항암치료를 받지 않은 군과 비교하여 총 생존기간의 의미 있는 차이를 보이지 않음을 보고하였고, 항암치료를 효과에 있는 군을 선별하는 것이 중요하다고 하였다. 이러한 점을 고려하여 전이성 위암 환자에서 항암치료를 반응과 장기 생존에 관련된 인자들을 찾아내어, 이를 바탕으로 항암치료를 대한 반응이 좋은 인자들을 가지고 있는 환자의 경우 적극적으로 항암화학치료를 시행할 수 있도록 하기 위해 본 연구를 시행하였다.

이전의 많은 연구들이 전이성 위암의 완화 항암치료를 대한 장기 생존을 예측하는 인자를 확인하는 데는 실패하였다.¹² 그렇지만 Yoshida 등¹³이 발표한 497명의 전이성 위암 환자의 항암치료 이후 장기 생존에 대한 후향적인 연구에 의하면 좋은 활동도를 가지는 경우, 전이된 장기의 수가 적은 경우, 육안적으로 non-scirrhous type의 종양인 경우가 장기 생존과 관련된 인자임을 확인하였다. 또한 Kadowaki 등¹²의 연구에 따르면 514명 중에 약 22%에서 2년 이상의 장기 생존을 확인하였고, 이에 대한 임상적 특징들을 살펴보면, ECOG status 0~1인 경우, 이전에 위암 수술을 받은 경우, 1개의 전이 병변을 보이는 경우가 예후가 좋은 것으로 나타났다. 본 연구에서도 역시 ECOG status 0~1인 경우, non scirrhous type의 종양이 예후가 좋은 인자임을 확인하였으며, 특히 176명 중 3년 이상 생존한 환자가 12명으로, 이런 항암치료를 장기 생존을 보인 연구는 국내 최초 보고이다. 장기 생존에 대한 좋은 활동도를 가지는 경우와 전이 병변이 적은 경우에 좋은 예후를 보일 것이라는 것은 항암치료를 받은 진행성 대장 직장암에서도 또한 잘 알려져 있다.¹⁴ 또한 수술적 치료를 받은 위암 환자 중에 육안적으로 scirrhous type의 위암이 나쁜 생존율을 보이는 것도 이전 연구에서 확인되었던 것을 고려하였을 때, 이런 위암의 경우에는 좀 더 악성화되어 있으며 항암제에 높은 내성을 보이는 것으로 판단된다.¹⁵

임상적인 예후 인자 중에 나이를 또한 고려해볼 수 있는데, Isik 등¹⁶이 보고한 251명의 위암 환자의 후향적 연구에서 40세

이하의 위암 환자의 경우에 분화도가 나쁘고, 진행이 빠르며 전이성 위암의 경우가 많음을 보고하였다. 추가적으로 Hwang 등¹⁷은 재발 또는 전이성 위암 환자에서 알부민 수치의 저하가 1차 항암치료에 관련된 예후 인자로 관여할 수 있음을 보고하였다. 우리 연구에서도 진단 당시 나이가 40세 미만인 경우 혹은 알부민 수치가 3.0 g/dL 미만으로 낮은 경우 예후가 나쁜 것을 확인할 수 있었는데, 이는 40세 이전의 젊은 환자는 질병의 진행이 빠른 것과 관련이 있고, 영양상태가 좋지 않은 경우에는 항암화학치료를 시행이 쉽지 않을 뿐만 아니라 치료와 관련한 사망도 증가하는 것으로 보인다.

또한 우리 연구에서는 위암이 전이된 병변의 위치와 개수에 대한 예후의 차이를 확인할 수 있었다. 특히 복막 전이, 폐 그리고 뼈 전이의 경우가 예후가 좋지 않았고, 원격 림프절 전이만 보이는 경우는 예후가 좋은 것으로 확인되었다. 다변량 분석으로 다른 인자를 배제하였을 때에는 원격 림프절 전이만 보이는 경우에 특히 예후가 좋은 것으로 나타났다. 이전 연구를 살펴보면, Yoshida 등¹⁸은 광범위한 원격 림프절 전이를 보이는 위암 환자에서 TS-1 기반 항암치료 후 호전되어 성공적으로 수술적 치료를 시행 받았던 환자 증례를 보고하였다. 또한 국내 한 보고에 따르면, 병기 IV의 원격 림프절 전이를 보였던 위암 환자에서 항암치료 후 완전 관해를 보여 근치적 수술적 치료를 성공적으로 시행 받았던 환자도 확인되었다.¹⁹ 이러한 수술적 치료가 불가능한 위암 환자에서 항암치료 후 림프절 전이의 관해를 통해서 수술적 치료가 가능한 경우는 흔하지 않지만 TS-1이 포함된 항암치료를 좋은 반응을 보이는 증례들이 보고되고 있다.²⁰⁻²² 본 연구에서도, 장기 생존하고 있는 12명의 환자들을 따로 분석하였을 때에도 앞에서 언급한 예후가 좋은 인자들을 가지고 있으며, 또한 원격 림프절 전이만 보이는 경우가 6예 확인되었다. 따라서 전이성 위암 환자에서 원격 림프절 전이만 있거나 림프절 전이가 주 전이 병변인 경우에는 적극적인 항암치료가 장기 생존율을 높이는 데 기여할 것으로 판단된다.

그러나 본 연구의 한계점은 단일 기관의 후향적인 연구로 인해 정보의 소실이 많았고, 연구기간이 6년으로 다소 짧은 기간만 분석하여 정확한 장기 생존 인자 분석에 통계적 오류가 발생하였을 가능성이 있다. 또한 이전에 수술적 치료를 받은 환자를 제외하여 재발을 보이는 예후가 나쁜 환자 군들이 제외되어 통계적으로 선택적 오류로 작용될 가능성이 있었다. 또한 거의 모든 환자들이 복합 항암치료를 시행 받아, 이전 연구에서 확인된 단일 항암치료와의 차이를 확인할 수 없었다. 특히 각각의 복합 항암치료에 따른 반응 여부에 대한 차이는 비교되지 않아 특정 항암치료 반응에 따른 장기 생존 가능성도 한계점으로 생각할 수 있겠다.

결론적으로 우리는 항암 치료를 받은 전이성 위암의 환자에

서 40세 이상의 영양상태가 좋고, 활동도가 좋은 환자들에서 예후가 좋으며, 원격 림프절 전이만 있는 경우 좋은 예후와 관련이 있음을 확인하였다. 하지만 앞서 언급한 여러 제한점을 극복하기 위해서 앞으로 다기관코호트 연구를 통하여 전이성 위암 환자에서 장기 생존에 관계되는 좋은 예후 인자와 나쁜 예후 인자에 대해 평가 및 확인하는 것이 필요하며, 이를 이용하여 매우 낮은 생존율을 보이는 전이성 위암환자의 생존율을 향상시키는 데 노력하여야 될 것이다.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-E386.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer query system: SEER incidence statistics (2000-2012). SEER Cancer Statistics Factsheets: Stomach Cancer [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute, [cited 2016 Apr]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>.
3. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al; Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008;9:279-287.
4. Oh CM, Won YJ, Jung KW, et al; Community of Population-Based Regional Cancer Registries. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2013. *Cancer Res Treat* 2016;48:436-450.
5. National Cancer Information Center. Common cancer sites in Korea [Internet]. Goyang: National Cancer Information Center, [cited 2016 Jan 5]. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040303000000.
6. Cervantes A, Roselló S, Roda D, Rodríguez-Braun E. The treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 5:v103-v107.
7. Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2016;22:2403-2414.
8. Ghosn M, Tabchi S, Kourie HR, Tehfe M. Metastatic gastric cancer treatment: second line and beyond. *World J Gastroenterol* 2016;22:3069-3077.
9. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, et al; International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007;25:1832-1843.
10. Kim HS, Kim JH, Kim JW, Kim BC. Chemotherapy in elderly patients with gastric cancer. *J Cancer* 2016;7:88-94.
11. Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GA, Bosscha K, Pruijt JF, Lemmens VE. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:3056-3060.
12. Kadowaki S, Komori A, Takahari D, et al. Clinical characteristics associated with long-term survival in metastatic gastric cancer after systemic chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:5433-5438.
13. Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, et al. Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:654-659.
14. Massacesi C, Norman A, Price T, Hill M, Ross P, Cunningham D. A clinical nomogram for predicting long-term survival in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:2044-2052.
15. Maehara Y, Moriguchi S, Orita H, et al. Lower survival rate for patients with carcinoma of the stomach of Borrmann type IV after gastric resection. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:13-16.
16. Isik M, Caner S, Metin Seker M, et al. Gastric adenocarcinoma under the age of 40; more metastatic, less differentiated. *J BUON* 2011;16:253-256.
17. Hwang JE, Kim HN, Kim DE, et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients receiving first-line palliative chemotherapy for recurrent or metastatic gastric cancer. *BMC Cancer* 2011;11:489.
18. Yoshida I, Sakurai Y, Komori Y, et al. Successful downstaging by S-1-based chemotherapy followed by surgical resections for gastric carcinoma with extensive distant lymph node metastasis-report of two cases and a review of cases with surgical resection after downstaging by S-1-based chemotherapy. *Hepatogastroenterology* 2005;52:978-984.
19. Kim YJ, Lee YC, Kim JH, Chung JB, Kim SK. Advanced gastric cancer showing complete remission of metastatic lymph node after chemotherapy. *Gut Liver* 2007;1:74-78.
20. Kameyama S, Murayama R, Miyazato K, et al. A case of scirrhous gastric cancer responding to TS-1/CDDP neoadjuvant chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33:509-511.
21. Nomura M, Inoue Y, Fujita S, Sakao J, Hirota M, Souda S. A case of gastric adenosquamous carcinoma with abdominal para-aortic lymph node metastases successfully treated by TS-1 plus CDDP neoadjuvant chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33:99-103.
22. Oshiro Y, Moon Y, Yamamoto Y, Aita K. A resected case of stage IV gastric cancer successfully treated with TS-1/CDDP as neoadjuvant chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33:667-670.