

진행 위암의 치료

송 선 교

영남대학교 의과대학 외과학교실

Treatment of Advanced Gastric Cancer

Sun-Kyo Song

Department of Surgery, College of Medicine,
Yeungnam University, Daegu, Korea.

—Abstract—

Curative surgery is the most common and desirable treatment for advanced gastric cancer(AGC), but macroscopically curative resection of AGC does not always mean a curative outcome. For the tailored management of AGC, accurate preoperative staging is made by using abdominal CT, FDG PET and laparoscopy is necessary. In case of T₃/T₄ lesion, neoadjuvant chemotherapy(NAC) and neoadjuvant chemoradiotherapy(NACR) are effective therapeutic approaches with acceptable toxicity without increasing surgical morbidity and mortality. I recommend the use of a multidisciplinary therapeutic strategy for treatment of AGC. Future applications of newer cytotoxic drugs such as oxaliplatin, capecitabine, irinotecan, and docetaxel or targeted therapies may help to improve the management of AGC.

Key Words: Neoadjuvant chemotherapy, Preoperative staging, Gastric cancer

서 론

1881년 Theodor Billroth가 처음으로 위절제술을 시행한 이래로 위암 치료에 있어 많은 발전을 거듭하여 왔다. 20세기까지는 위암 치료에 있어 위절제술, 림프절 절제술 및 재건술 등

수술의 표준화가 확립된 시기였다면 향후 위암 치료의 화두는 계층화(individualization)와 맞춤형치료(tailored treatment)이다. 즉 환자를 암의 진행정도에 따라 계층화하고 각각의 병기에 맞는 치료법을 선택하여 시행하는 것이다. 위암 환자의 치료 전 병의 진행정도에 따른 계층

화는 여러 가지 술전 병기 결정(preoperative staging)방법을 통해 가능하다. 술전 병기 결정이란 내시경 검사로 위암이 확진된 환자에서 병의 진행정도를 알아보기 위해 시행되는 일련의 진단적 절차를 말하며 대표적인 검사법에 대해 설명하면 아래와 같다.

① 내시경 초음파검사(Endoscopic ultrasonography: EUS)

EUS는 위벽침윤도와 국소림프절 전이 정도를 확인할 수 있는 검사법으로 조기위암의 치료법 선택에는 꼭 필요한 검사이나 진행위암에는 그 효용성이 떨어진다. 위암에서 EUS의 정확도는 75%이며 위벽침윤도에 따른 정확도는 T₁ 80%, T₂ 38% 및 T₃ 90%로 침윤도에 따라 정확도의 차이가 심하다. 또한 EUS의 림프절 전이정도에 대한 정확도는 77%이나 미세침흡인생검술(fine needle aspiration biopsy)을 실시하면 정확도를 더 높일 수 있다.¹⁾

② 복부전산화단층촬영술(Abdominal Computed Tomogram: CT)

복부CT는 위벽의 침윤정도, 주위장기 침윤 유무, 림프절 전이, 간 전이 및 복막 전이 유무를 확인하는데 필요한 검사이나 영상진단의 특성상 간이나 복막 등에 5mm이하의 작은 전이 결절은 확인되지 않기 때문에 정확도가 떨어지고 림프절 전이의 정확도도 25~86%이다.²⁾

③ 복강경 검사(Laparoscopy)

복강경 검사는 위암의 장막침윤, 종양의 고착, 5mm이하의 간 전이 및 복막번종 등을 더욱 정확히 확인할 수 있는 검사방법이다. CT 검사결과 근치적 절제술이 가능하리라 기대되

던 환자에서 복강경을 실시한 결과 23~37%에서 전이성 병변을 확인할 수 있다. Sarela등³⁾은 위암 환자에서 복강경 검사의 대상으로 ① CT에서 림프절 증대가 보일 때, ② 종양이 위식도 접합부에 위치할 때 ③ Borr IV형 위암을 주장하고 있다. 복강경을 이용한 세포검사에서 암세포가 확인된 경우 전이 위암의 예후와 거의 동일하다고 보고하고 있다.

④ 양전자방출단층촬영술(Positron Emission Tomography: PET)

위암의 일차병소에 대한 [F-18]-fluorodeoxyglucose(FDG)를 이용한 PET의 예민도는 병변의 크기에 따라 다르지만 82%이며 영역 림프절에 대한 정확도는 67.7%로 제한적이었다. 원격 림프절 전이나 간 전이 진단율은 매우 높으나 복막 전이 진단율은 떨어진다.⁴⁾ PET은 위암의 병기결정과 재발의 조기발견 및 치료효과 판정 등에 이용이 가능하다.⁵⁾

진행 위암의 외과적 치료

근치적 절제술이 가능한 위암에서는 외과적 절제가 가장 좋은 치료법이다. 수술시에는 가능한한 근치적 위절제술을 하도록 노력하여야 하며, 일본 위암학회 정의에 따른 근치적 위절제술은 간이나 복막 전이가 없고, 근위부 및 원위부 절단면에 암 침윤이 없어야 하며, 조직학적으로 침범된 림프절이 속한 림프군보다 한 단계 더 광범위한 림프절 광청술을 시행한 위절제술을 말한다.⁶⁾ 한편 2002년 대한위암학회에서는 근치적 절제와 고식적 절제의 정의를 다음과 같이 정하고 이에 준한 수술을 권고하고 있다.⁷⁾

근치적 절제

- ① 원격 전이가 없음(M0, P0, H0).
- ② 근위부 및 원위부 절단면에 암세포의 침윤이 없음.
- ③ 주위 장기에 침윤이 없거나, 침윤이 있을 시 완전히 합병질환을 함.
- ④ D₂ 이상의 절제.
- ⑤ 육안적 잔류암이 없음.

고식적 절제(아래항목중 한 개이상 해당된 경우).

- ① 원격 전이가 있음(M1, P1, H1 이상).
- ② 절단면에 암세포의 침윤이 있음.
- ③ 육안적 잔류암이 있음.

1. 위 절제의 범위

위암의 근위부 절제선은 종양의 육안적 경계선으로부터 조기위암이나 국한형의 진행암인 경우 2~3 cm, 침윤형의 진행암인 경우 5 cm 이상 떨어진 곳이면 안전하고, 원위부절제선은 유문에서 1 cm이상 떨어진 십이지장이면 안전하다고 알려져 있으나 육안적 경계가 불명확한 경우가 많으므로 절제단의 동결절편검사로 암 침윤 유무를 확인해야하고 중복암을 발견하기 위해서 잔존위의 내면을 반드시 육안으로 확인해야 한다.

2. 림프절 절제술의 범위

근치적 위절제술에서 림프절 절제범위를 어떻게 정할 것인가는 아직 논란이 있다. 일본 위암학회의 위암취급규약에 따르면 위암 원발 부위에 따라 림프절 군을 정하며 N₁, N₂, N₃, N₄로 나누고 림프절 절제범위를 D수로 표시하였다. 모든 영역 림프절을 제거시 D₄로, N₃, N₂, N₁을 제거시 D₃로, N₂, N₁, 제거시 D₂로, N₁ 제거시 D₁으로 그리고 영역림프절을 제거하지 않은 경우를 D₀라 정의하고 근치적 절제

술은 N수보다 D의 수가 커야 한다고 했다.⁶⁾ Nishi등은 N₁ 병변에서는 D₁보다 D₂나 D₃가 더 좋은 예후를 보이거나 N₂ 병변에서는 D₃가 D₂보다 더 좋은 예후를 보이지 않는다고 보고하였고,⁸⁾ Siewert 등은 Stage II와 IIIa에서는 확대 림프절 절제가 더 좋은 예후를 보였으나, 조기암이나 stage IIIb 및 IV에서는 확대 림프절확정의 경우 오히려 나쁜 예후를 나타내었음을 보고하며 stage II와 IIIa의 경우에만 확대 림프절절제술을 권장하고 있다.⁹⁾

3. 합병질환

위장에 연속한 혹은 인접한 장기 즉 십이지장, 식도, 췌장, 간, 비장, 담낭, 횡경막 및 횡행결장 등에 직접 침윤이나 림프절 전이 때문에 유착침윤된 경우, 근치도(curability)를 방해하는 정도의 림프절 전이 (N₃ 혹은 N₄), 간 전이 혹은 복막 전이가 없다면 근치적 절제술을 위해 주변장기의 합병질환이 적극적으로 이루어지고 있다.

진행위암의 선행항암화학요법(Neoadjuvant chemotherapy: NAC)

진행위암의 전통적 치료방법은 근치적 위절제 수술뒤 술 후 항암화학요법(postoperative adjuvant chemotherapy)을 실시하여 왔다. 그러나 선행항암화학요법은 수술전항암화학요법(preoperative chemotherapy)으로도 불리는 치료방법으로 수술전항암화학요법을 실시함으로써 암 침윤을 효과적으로 감소시켜 근치적 절제술을 가능케하는 방법이며 여러 연구자에 의해 보고되고 있다. 이중 EAP,¹⁰⁾ FAMTX,¹¹⁾ FLEP¹²⁾ 등의 다병합제들이 제 2상 임상연구에서 좋은 반응율을 보였으며 근년에 이루어진

제 3상 임상연구로는 1) Dutch gastric cancer group trial^{13, 14)} 2) Medical Research council Adjuvant gastric Infusional chemotherapy (MAGIC) trial¹⁵⁾ 3) French trial (FNCLCC 94012-FFCD9703) trial¹⁶⁾ 등이 있으며 MAGIC trial과 FNCLCC 94012-FFCD 9703 trial은 생존율 향상이 입증된 첫 연구들이다.

선행항암화학요법은 다음과 같은 장단점을 갖고 있다.

※ 선행항암화학요법의 장점

- ① 미세전이 병소를 더 일찍 항암제에 노출시킬 수 있다.
- ② 환자는 수술 이후보다 수술 전의 항암요법에 더 잘 견딘다.
- ③ 항암제의 반응을 평가할 수 있으므로 술 후 치료제로 사용여부를 판단할 수 있다.
- ④ 원발병소를 축소시킬 수 있다.
- ⑤ 근치적 절제율을 높일 수 있다.

※ 선행항암화학요법의 단점

- ① 병리학적 병기를 알지 못한 채 항암제가 투여된다.
- ② 효과가 없는 경우 국소병변이 더 진행될 수 있다.
- ③ 치료대상 병소에 따라 반응율이 다를 수 있다.
- ④ 효과가 있는 경우 종양 경계가 불분명하여 절제범위 결정이 어렵다.
- ⑤ 효과가 아주 좋은 경우 부적절한 축소절제를 하거나 환자가 수술을 거부할 수 있다.

Walsh등¹⁷⁾과 Ajani등¹⁸⁾은 선행항암화학요법

에 방사선 요법을 더한 다병합치료인 선행항암화학방사선요법(Neoadjuvant chemoradiotherapy: NACR)을 실시하여 수술단독치료군보다 절제율 및 생존율 향상을 보고하였다. 최근 Ajani 등은 3단계 전략(3 step strategy)으로 1단계로 2주기의 선행항암화학요법을 실시하고 2단계로 방사선요법을 시행한 후 3단계로 절제술을 시행하였을 때 R₀ 절제율 및 병리학적 반응율이 높다는 제 2상 임상시험(RTOG 9904) 결과를 발표하여 많은 관심을 모으고 있다.¹⁹⁾

진행위암의 수술 후 보조항암화학요법

위암의 근치적 절제술 후 재발 방지를 위해 시행되어지고 있는 보조항암화학요법에 대한 논란은 여러측면에서 계속되고 있다. 우선 효과 여부와 효과가 있다면 그 대상을 결정하는 문제 및 치료방법 등이 주요 쟁점일 것이다.

효과에 대한 논란의 원인은 대조군의 부재, 통계적 뒷받침이 약한 연구 및 효과있는 항암제의 부재 등이며 이러한 지적 가운데에도 술 후 보조항암화학요법의 효과에 대한 많은 임상연구가 발표되었다. 1993년 Hermann등이 그동안 발표된 11개의 randomized trial 에 포함된 2096명의 결과를 meta-analysis 한 결과를 발표하였는데, Odds ratio 0.88(95% CI, 0.78~1.08)로 보조항암화학요법의 효과가 확실하지 않다고 결론 내렸다.²⁰⁾ 그러나 1999년 Earle등은 13개의 randomized trial 들에 포함된 1990명의 환자를 모아 meta-analysis한 결과 Odds ratio 0.80(95% CI, 0.66~0.97)으로 보조항암화학요법이 작지만 생존기간의 향상을 보일 수 있는 가능성을 제시하였다.²¹⁾

술 후 보조항암화학요법의 대상은 조기위암을 제외한 모든 진행암 환자에서 실시되고 있

으며 특히 3기 및 4기 위암 환자 및 비근치적 절제술이 시행된 환자에서 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 술 후 보조항암화학요법의 방법은 전통적으로 다병합제의 정맥내 주사요법이 가장 많이 시행되고 있으나 그 결과가 만족스럽지 못하므로 새로운 항암제 개발 및 약제조합들을 더욱 연구하여야 할 것이다. 정맥내주사 항암요법을 시행 받은 후 치료실패한 경우 많은 환자가 복막재발을 나타내고 있으므로 유등²²⁾과 Crookes등²³⁾이 제시한 EPIC(early postoperative intraperitoneal chemotherapy)와 술 중 복강내 항암화학요법 등이 대안으로 제시될 수 있겠다.

Macdonald등²⁴⁾은 절제수술 후 보조항암화학요법과 병행하여 방사선 치료를 실시한 SWOG-9008의 결과 치료군에서 유의한 생존기간의 연장이 있었다고 하나 수술적 치료가 불충분하고 방사선치료의 일관성이 결여되었고 항암치료가 불충분하였다는 지적이 있다. 그러나 진행위암에서 국소재발을 억제하는 치료로써 효과가 있기 때문에 향후지속적 연구가 필요하다.

진행 및 전이 위암의 고식적 항암화학요법

수술이 불가능한 위암환자에게 항암화학요법이 도움이 될 것인가에 대한 연구에서 Murad등과 Pyhonen등은 항암화학요법군이 대조군에 비하여 의미있는 생존기간의 증가를 보였으며 Scheithauer등과 Glimelius 등에 의하면 생존기간의 연장은 물론 삶의 질까지 개선되는 효과가 입증되었다.

단독투여에 사용된 주사 항암제와 그 관해율을 보면 5FU가 대표적 약제로 관해율이 15~20%이며 최근 taxane계열의 paclitaxel과 docetaxel의 관해율이 각각 23%와 24%정도이다. 단독

투여 경구 항암제의 관해율은 doxifluridine이 14%, UFT가 28%정도이나 최근 3세대 경구 5FU 약제인 capecitabine이 34%, TS-1은 49%의 높은 관해율을 보여 전신상태가 불량한 진행성 위암환자에 이들 경구 항암제 단독치료가 임상에서 유용할 것으로 생각된다.

진행성 위암에 대한 병합투여 요법의 경우 근래에는 taxane 계열의 항암제와 병합투여 방법들이 연구되고 있으며 paclitaxel, cisplatin, 5FU 3제 병합투여 요법이 전체 관해율 51%로 좋은 결과를 얻고 있으나 중등도의 독성이 관찰되었고 관해기간의 연장을 입증하지는 못하였다. Ajani 등은 DCF(Docetaxel + Cisplatin + 5FU) 3제 병합 투여군과 DC(Docetaxel + Cisplatin) 2제 병합투여 요법을 비교시험한 결과 DCF 치료군이 43%, DC치료군이 26%의 관해율을 보여 DCF 치료법을 3상 임상시험하게 되었다. FP와 DCF치료의 비교 3상 연구의 중간 결과는 DCF 치료군 38.7%, FP 치료군 23.2%(P=0.012)의 반응율을 나타내었고 진행까지의 기간은 DCF 치료군 5.2개월, FP 치료군 3.7개월(P=0.0008)로 DCF치료군이 우월성을 보임으로써 대표적인 항암치료방법으로 인정되는 추세이다. Topoisomerase I inhibitor인 irinotecan과 cisplatin의 병합투여 결과 48~58%의 관해율을 나타내었으며 irinotecan과 5FU, mitomycin등과 병합투여도 시도되고 있다. 또한 프랑스에서 시도된 FOLFOX6 병합투여(oxaliplatin 100 mg/m², 5FU 400 mg/m² bolus followed by 5FU 2.4 g/m² 46hr continuous infusion)가 50%의 관해율을 보였다. 진행위암의 다병합제 투여에서 제 3세대 경구용 5FU인 capecitabine과 cisplatin은 병용투여 요법에서 54.8%의 반응율과 비교적 경미한 부작용을 보였다. 또한

TS-1과 CDDP의 병용투여 요법에서도 좋은 관해율이 보고되고 있어 기대된다.

결 론

진행위암 환자 치료는 전통적으로 절제술 후 보조항암화학요법을 실시하는 것이었으나 획일적 치료의 결과는 만족스럽지 못하였다. 더 나은 치료결과를 위해 환자를 암의 진행 정도에 따라 계층화하고 각각의 상태에 맞는 치료법을 선택 실시하는 맞춤형 치료(tailored treatment)가 필요하다. 수술로써 근치적 절제가 시행되어진 진행위암에 있어 병리학적 병기가 2기 인 환자들에게는 보조항암화학 요법의 효과가 논란중 이나 3기 및 4기 인 환자에게는 술 후 보조항암화학요법이 효과가 있을 것이라는 견해가 주류를 이루고 있다. 수술전 병기가 국소진행 위암(T₃, T₄)인 경우 원발암의 비근치적 절제와 술 후 보조항암화학요법을 실시하기보다 선행항암화학요법이나 선행항암화학방사선 요법이 근치적 절제율을 높이며 병리학적 반응율도 높일 수 있다는 보고들에 힘입어 향후 빠른 도입이 이루어지리라 생각된다. 수술 후 국소 재발이 예견되어지는 경우라면 술 후 보조치료로 항암제와 방사선을 이용한 국소치료를, 복막재발의 위험이 높은 경우라면 복강내 항암 화학요법을 고려해 보는 것도 치료효과를 높일 수 있는 하나의 방법일 것이다.

참 고 문 헌

1. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al: Endoscopic ultrasonography in the Preoperative staging of gastric cancer. Accuracy and impact on surgical

- therapy. Surg Endosc 2000;14:951-4.
2. Mani NB, Suri S, Gupta S, et al: Two-phase dynamic contrast-enhanced computed tomography with water-filling method for staging of gastric carcinoma. Clin Imaging 2001;25:38-43.
3. Sarela AI, Miner TJ, Karpeh MS, et al: Clinical outcomes with laparoscopic stage M1, unresected gastric adenocarcinoma. Ann Surg 2006;243:189-195.
4. Kota Mukai, Yasuhiko Ishida, Kunio Okajima, et al: Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. Gastric cancer 2006;9:192-6.
5. Katja Ott, Wolfgang A. Weber, Florian Lordick, et al: Metabolic imaging predicts response, survival and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. J of Clin Oncol 2006;24(29):4692-8.
6. Songun I, Keizer HJ, Hermans J, et al: Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTH trial. The Dutch Gastric Cancer Group(DGCG). Eur J Cancer 2006;30:643-9.
7. Nishi M, Omori Y, Miwa K: Japanese classification of gastric cancer. 1st english ed, Kanehara Co, Tokyo, 1995, p16.
8. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T: Role of systematic extended lymph node dissection, Japanese experience. In Nishi M, Schikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E(Eds): Gastric Cancer. Tokyo, Springer-Verlag, 1993.
9. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ, German Gastric Carcinoma study Group: Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. Br J Surg 1993;80:1015-24.
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 1989;7:

- 1310-7.
11. Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1818-28.
 12. Sun-Kyo Song, Sang-Woon Kim. Neoadjuvant chemotherapy with FLEP therapy for advanced gastric cancer: Evaluation of intraaortic and intravenous FLEP infusion. In T. Nakajima, T. Yamaguchi eds: *Multimodality therapy for gastric cancer*: Springer-Verlag, Tokyo. 1999: 108-12.
 13. Songun I, Keizer HJ, Hermans J, et al: Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTH trial. The Dutch Gastric Cancer Group(DGCG). *Eur J Cancer* 2006;30:643-9.
 14. Hartgrink HH, van de Celde CJ, Putter H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:643-9.
 15. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Preoperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
 16. Ychou M, Pignon JP, Lasser P, et al: Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus(ASLE): FNCLCC 94012-FFCO9703 trial [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24(18S): Abstract 4026.
 17. Waish TN, Noonan N, Hollywood D, et al: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335:462-467, 1996.
 18. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al: Multiinstitutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;23:2774-80.
 19. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al: Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-8.
 20. Hermans J, Bonenkamp M, Boon A, et al: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-7.
 21. Earle C, Maroun J: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999;35(7):1059-64.
 22. Wansik Yu, Ilwoo Whang, Hoyoung chung, et al: Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2001;25:985-90.
 23. Crookes P, Leichman CG, Leichman L, et al: Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. *Cancer* 1997;79:1767-75.
 24. Macdonald J: Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival(OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116(SWOG9008) [abstract]. In: *American Society of Clinical Oncology 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 5-7 June 2004; New Orleans. Alexandria: ASCO. Abstract 6.