

위암의 치료에 있어서 방사선치료의 역할

윤상모 · 김명세

영남대학교 의과대학 방사선종양학교실

Role of Radiation Therapy in Treatment of Stomach Cancers

Sang Mo Yun, Myung Se Kim

*Department of Therapeutic Radiology and Oncology,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Although occasionally used as a therapeutic modality, radiotherapy was not a routine part of the treatment of stomach cancer. As a single modality, preoperative radiotherapy showed some benefit, but this was not confirmed in randomized trial. In recent neoadjuvant trials, radiotherapy is usually given concurrently with chemotherapy, and pathologic complete response rates was about 30%. There were small studies of radiotherapy as an adjuvant, either alone or with chemotherapy, but the randomized studies using postoperative radiotherapy alone did not show a survival benefit. The results of intergroup gastric adjuvant trial (INT 0116) were presented in May 2000 at American Society of Clinical Oncology. In that report, postoperative concurrent chemoradiotherapy showed survival benefit. INT 0116 has established postoperative chemoradiotherapy as the standard care for high risk patients with resected stomach cancer. But, INT 0116 had several weak points including lack of standardized nodal dissection and delivery rates of treatments. So, Asian and European investigators did not agree. Korean study showed benefit of postoperative chemoradiotherapy after D2 dissection, but this study was not randomized. Recently, Korean investigators started randomized trial of chemoradiotherapy in D2 dissected patients. This trial may give answer to us about the benefit of postoperative chemoradiotherapy in resected stomach cancer.

Key Words: Stomach cancer, Concurrent chemoradiotherapy

서 론

위암의 치료에 있어서 방사선치료는 직장암, 식도암에 비하여, 그다지 큰 주목을 받지 못했다. 전통적인 위암의 방사선치료는 방사선 조사야가 넓고, 수술 후 환자의 영양상태가 좋지 못한 상태에서 시행되며, 두경부 종양에서처럼 많은 방사선량을 조사할 수 없는 점 등이 복합적으로 작용하여 괄목할 만한 성적을 내지 못하였다. 과거 간혹 수술 후 보조적 요법으로 국소재발율이 감소한다는 보고들이 있었지만, 수술 후 방사선치료 단독치료가 위암 환자의 생존을 향상에 기여한 보고는 없었다. 이러한 상황에서, 2000년에 발표된 Intergroup(INT) 0116의 결과¹⁾는, 위암에서의 방사선치료에 대하여 주의를 끄는 중요한 사실이라고 할 수 있겠다. 그러나, INT 0116의 결과는 북미에서는 중요한 사실로 여겨졌지만, 유럽, 한국, 일본 등에서는 연구 자체의 약점들로 인해 쉽게 받아들여지지 않고 있다. 따라서, 본 논문에서는, 최근까지 시행된 여러 연구들을 열거 분석하면서 위암에서 수술 전 방사선치료(preoperative radiation therapy), 수술 중 방사선치료(IORT, intraoperative radiation therapy), 그리고 수술 후 방사선치료(postoperative radiation therapy)의 역할과 논란을 살펴보고자 한다.

수술 전 방사선치료(Preoperative radiation therapy)

항암화학요법과 방사선치료의 경우는 수술 전 치료가 갖는 여러 가지 이론적인 이점이 있

다. 첫째, 종양의 반응을 평가하면서 개인별로 치료를 변형시킬 수 있다. 반면에, 수술 후 치료의 경우 적응이 되는 모든 환자에 시행하므로 특정 환자에 있어서 이점을 파악하기 힘들다. 둘째, 혈액공급이 원활한 상태에서 방사선이 조사되므로, 효과를 극대화시킬 수 있다. 셋째, 수술 불가능한 경우를 수술이 가능하게 할 수 있다. 마지막으로, 환자의 영양상태가 비교적 양호한(수술 후에 비하여) 상태에서 시행함으로 치료의 전 과정을 보다 용이하게 끝낼 수 있다는 장점이 있다. 위 전절제술후 대략 60%의 환자가 6개월 후에도 권고 섭취량에 도달 못하는 것으로 보고되기도 한다.

위암에서 수술 전 방사선 단독으로 시행한 randomized trial은 두 개 정도의 큰 연구가 있었다. Shchepotin 등²⁾은 293명을 대상으로 수술 단독 과 수술 전 방사선치료의 결과를 보고하였는데, 5 Gy씩 총 20 Gy를 조사하였고 생존율의 향상은 없었다. Zhang 등³⁾은 317명을 대상으로 비교하였다. 방사선치료 군은 2 Gy씩 총 40 Gy를 시행하였으며, 생존율 향상(5년 생존율 20.2%, 30.1%)과 국소재발율의 감소(52% vs. 39%)를 보고하였다. 그러나, 병기 등을 비롯한 여러 가지 방법론적인 문제로 인해 주목받지 못했다.

수술 전 항암제도 MAGIC(MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) trial의 결과가 나오기 전까지는 괄목할 만한 성적이 드물었다. 최근 식도암, 직장암에서 수술 전 동시 항암방사선요법이 성공을 거둠에 따라, 위암에서도 수술 전 항암제, 방사선치료 단독의 치료

성적을 높이기 위한 동시 요법이 시행되고 있다.

Induction chemotherapy(ind. CHX) 없이 동시 항암방사선치료만 시행한 초기의 연구에서 병리적 완전관해율(pCR)은 10~15% 정도였다. Ajani 등⁴⁾은 2회의 ind. CHX(fluorouracil, leucovorin, cisplatin)후 45 Gy를 fluorouracil과 동시에 시행하여, pCR 30%의 성적을 보고하였다. 병리적 완전관해율이 높은 경우 생존율의 향상을 기대할 수 있다는 측면에서, 괄목할 만한 성적이었다. 2005년 ASCO(American Society of Clinical Oncology)에서는 RTOG(Radiation Therapy Oncology Group) 9904의 결과가 발표되었는데, T2 이상인 환자 49명을 대상으로 하였고, 선행 화학요법 후 동시 화학요법으로 5FU와 Taxol이 사용되었다.⁵⁾ R0 resection 77%, pCR 27%였으며, Grade 4 toxicity가 21%에서 나타났으나 치료로 인한 사망은 없었다. Allal 등⁶⁾은 hyperfractionated 45.6 Gy를 Ajani 등이 시행한 것과 동일한 항암제로 시행하여 독성을 조사하였는데, 수술의 위험도나 만성 부작용의 증가는 없었다고 보고하였다. Saikawa 등⁷⁾은 수술 불가능한 위암 환자 30명을 대상으로 실시한 동시 항암방사선요법(S-1 and low dose cisplatin)의 결과를 보고하였다. 이 연구에서는 비교적 낮은 방사선량(40 Gy)에도 불구하고, pCR 13.3%, 수술을 시행한 환자의 경우 R0 resection 100%였다.

수술 중 방사선치료(Intraoperative radiation therapy)

수술 중 방사선치료는 수술 시 위험지역으로 예상되는 영역에 single large dose의 방사선을 조사하는 것으로 위험장기를 눈으로 보면서, 방사선조사야에서 제외 시킬 수 있는 장점

이 있다. 1990년대 초, Abe, Chen 등⁸⁾은 IORT가 stage III에서 생존율을 향상시킨다고 보고하였다(5년 생존율 30~37% vs 62~65%). Coquad 등⁹⁾은 제한적인 임파선 절제술후 IORT를 시행하면, 근치적 임파선 절제술과 같은 결과를 얻을 수 있다고 하였다. 최근의 향상된 수술 기법 하에서 IORT의 유용성은 randomized trial이 있어야 결론을 내릴 수 있을 것으로 사료된다.

수술 후 방사선치료(Postoperative radiation therapy)

위암의 경우 종양이 위벽을 넘어서거나, 임파절이 침범된 경우(T3 or N+) 생존율이 낮고, 국소 재발율이 높아 일찍부터, 수술 후 보조적 치료의 필요성이 제기되었다. Gunderson 등¹⁰⁾은 재발환자의 29%, 전체 환자의 23%에서 tumor bed나 regional nodes에만 재발하며, 근치적 임파선 절제술을 시행한 경우도 initial node dissection site에 상당수에서 재발한다고 하였다. 이러한 사실들은 위암에서 complete node dissection이 비교적 힘들고, 수술 후 방사선치료로 대략 20%정도의 국소 제어율 및 생존율의 향상이 가능하리라는 이론적 추론을 가능하게 한다.

1994년 British Stomach Cancer Group(BSCG)에서 436명을 대상으로 한 연구결과를 발표하였다.¹¹⁾ 환자들은, 수술 단독 군, 수술 후 방사선치료군, 그리고 수술 후 항암화학요법 군의 3군으로 나뉘었다. 비록, 방사선치료를 시행한 군에서 국소제어율이 73%에서 90%로 높아졌으나, 5년 생존율이 수술 단독 군에서 오히려 더 높게 나와, 저자는 수술 후 보조적 치료의 효과에 대해 의문을 표시하였다. 비슷한 시기

에, 수술 후 보조적 요법으로서의 방사선치료 혹은 항암제의 효과를 높이기 위한 동시 항암 방사선요법의 randomized trials도 시행되었으나, 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보고한 경우는 없었다. 이 연구들의 공통점은, 환자 숫자가 적고, 수술 방법의 표준화가 이루어지지 않았으며, 심지어 잔여 종양이 있는 경우도 있었다. 또한, 사용된 fluorouracil과 방사선의 양이 적절하지 못하였다. 이러한 점들을 보완하고, 수술 후 동시 항암방사선요법의 효과를 규명하기 위해 intergroup study가 진행되었다.

2000년 ASCO와 ASTRO(American Society of Therapeutic Radiology and Oncology)에 INT 0116의 결과가 발표되어 방사선치료의 역할에 대한 전환점이 되었다.¹⁾ 이 연구는 근치적 절제술을 시행한 556명의 환자를 대상으로 수술 후 관찰 군과 수술 후 항암방사선요법 군으로 나누어 진행되었다. 분석 결과 overall and disease-free survival이 항암방사선요법 군에

서 유의하게 높은 것으로 나왔고(3YSR 50% vs. 41%, 3YRFS 48% vs. 31%), 이 결과는 수술 후 항암방사선요법의 역할에 대한 결론을 내는 것처럼 보였지만, 한 편에서는 여러 가지 논란을 불러 일으켰다.

INT 0116의 결과는 북미에서는 수용이 되었지만, 여전히 대상환자의 50% 이하에서 수술 후 항암방사선요법이 시행되고 있다(Fig 1).¹²⁾ 특히, 한국, 일본 등에서는 표준적인 치료로 쉽게 받아들여 지지 못하고 있다. 그 이유는, 첫째, 계획된 치료의 완료율이 낮다. 동시 항암방사선요법을 받도록 예정되었던 환자의 64%만이 치료를 완료하였고, 17%는 독성으로 치료를 중단하였는데, Grade 3, 4 toxicity가 41%, 32%였다. 둘째, D2 dissection이 시행된 환자 숫자가 적다. D2 dissection된 환자는 10%에 불과했고, D1 dissection 36%, D0 환자도 54%가 포함되었다. 국내의 경우, 완치적 절제술을 시행하는 환자의 80% 이상에서 D2 dissection



Fig. 1. Percentage of patients who received adjuvant radiotherapy after resection of gastric cancer 1996~2003 in North America.

이 된다는 사실과 비교하면, 수술에 있어서 상당한 차이를 보이고 있다. 따라서, 한국과 일본, 그리고 유럽의 연구자들은 INT 0116에서 동시 항암방사선요법이 효과를 본 것은 부적절한 수술에 대한 보상일 뿐이라고 여기며, D2 dissection만으로 충분한 효과를 볼 수 있다고 주장하면서, 수술 후 동시 항암화학요법이 표준적인 치료법이 될 수 없다고 하였다. 이에 대하여 INT 0116의 연구자들은, D2 dissection의 유용성에 대해 의문을 제기하고, 자신들의 연구에서 lymph node dissection의 정도가 무병생존율 혹은 생존율에 영향을 주지 않았다고 반박하였다.

이러한 논란 속에서, 2004년에 updated data (median follow up 7.6 years)를 발표하였는데, 무병생존율과 생존율은 그대로 유지되었다고 보고하였다.¹³⁾ Subgroup analysis에서 D0 혹은 D1 dissection된 군에서만 치료방법 별로 유의한 차이가 있었고, D2 dissection된 경우는 분석하기 힘들었다. 국내의 연구자들에 의해, D2 dissection 후 동시 항암방사선요법의 결과가 보고되었는데, 생존율 및 재발율에 있어서 항암방사선치료가 효과가 있는 것으로 나타났다 (Table 1).¹⁴⁾ 이 연구는 randomization이 되지 않았다는 약점이 있다.

INT 0116의 결과를 보듯이, 수술 후 동시 항암방사선요법은 환자의 치료 완료율이 낮다는 것이 문제점이며, 이것은 전통적인 방사선 조사야가 넓다는 것에 일부 원인이 있다고 볼 수 있다. 따라서, 일률적인 방사선 조사야를 적용하지 말고, 종양의 병기(T, N status)등을 고려하여 변형된 방사선 조사야를 설정할 것을 권고하고 있다. Nam 등¹⁵⁾은 remnant stomach을 방사선조사야에서 제외한 연구결과를 발표하였는데, 국소재발에 있어서 차이가 없고 부작용도 감소하였다고 보고하였다. 또한, 3차원 입체조형치료(3DCRT)나 세기변조 방사선치료(IMRT)등으로 방사선치료로 인한 부작용은 더욱 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

최근까지 시행된 연구결과에도 불구하고 위암에서 방사선치료의 역할은 여전히 논란의 대상이다. 수술 전 방사선치료는 수술 후 치료에 비하여, 분명한 이론적인 이점이 있다고 보이며, 여러 연구 결과들을 볼 때, 동시 항암 방사선치료로 시행되는 것이 적절하다고 사료된다. 수술 후 항암 방사선요법은 반드시 적절한 nutritional support를 기반하여 시행되어야

Table 1. Survival outcome in D2-resected gastric cancer (Korean study)

| | 5-year OS | | | 5-year RFS | | |
|------------|-----------|--------|---------|------------|--------|---------|
| | CRT(+) | CRT(-) | p value | CRT(+) | CRT(-) | p value |
| Stage II | 78.8% | 70.9% | 0.0433 | 76.2% | 66.6% | 0.0347 |
| Stage IIIA | 61.6% | 43.9% | 0.0013 | 57.6% | 42.3% | 0.0015 |
| Stage IIIB | 40.8% | 20.5% | 0.0045 | 39.6% | 17.5% | 0.0056 |
| Stage IV | 26.4% | 12.1% | 0.0147 | 26.3% | 11.3% | 0.0246 |
| Total | 57.1% | 51.0% | 0.0198 | 54.5% | 47.9% | 0.0161 |

OS,overall survival ; RFS,relapse-free survival ; CRT,concurrent chemoradiotherapy

Group 1 : chemo only group

3-6 weeks after surgery

D1-14 Capecitabine 1000 mg/m² bid

D1 Cisplatin 60mg/m²/day iv q 3 weeks

Total 6 cycles

Group 2 : chemo + RT group

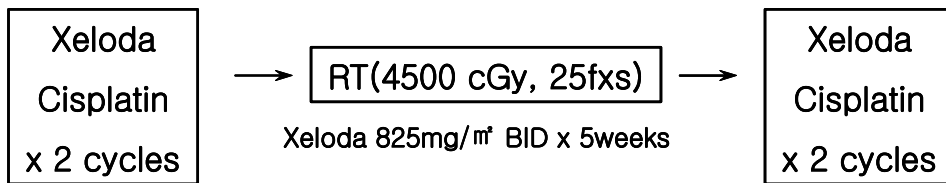


Fig. 2. Design of randomized trial in D2 resected gastric cancer(Korean study).
chemo; chemotherapy, RT; radiotherapy

하며 D0 혹은 D1 dissection시는 반드시 필요하다고 생각되나, D2 dissection된 경우에 대해서는 randomized trial이 나올 때까지는 결론을 내리기 힘들다. 최근 국내에서 D2 dissection후 동시 항암방사선요법의 효과에 대한 randomized trial이 시행되고 있어 결과가 주목된다(Fig 2).

참 고 문 헌

1. MacDonald JS, Smalley S, 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 Sep;345(10):725-30.
2. Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. Surg

- Oncol 1994 Feb;3(1):37-44.
3. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia(AGC)-reports on 370 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Dec 1;42(5):929-34.
4. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol 2004 Jul 15;22(14):2774-80.
5. Okawara G, Winter K, Donohue J, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, et al. A phase II trial of preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy for potentially respectable adenocarcinoma of the stomach (RTOG 9904) [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;25:4019.
6. Allal AS, Zwahlen D, Brundler MA, Peyer R, Morel P, HUBer O, et al. Neoadjuvant radioche-

- motherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Dec 1;63(5):1286-9.
7. Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, Nakamura R, Kumai K, Shigematsu N, et al. Phase II Study of Chemoradiotherapy with S-1 and Low-Dose Cisplatin for Inoperable Advanced Gastric Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov 7; article in press.
 8. Chen G, Song S. Intraoperative radiation therapy. Evaluation of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma-analysis of 247 patients. In: Abe M, Takayashi M editors. *Techniques, indications and results of intraoperative radiotherapy in advanced cancers*. New York: Pergamon; 1991.
 9. Coquard R, Ayzac L, Gilly FN, Rocher FP, Romestaing P, Sentenac I, et al. Intraoperative radiation therapy combined with limited lymph node resection in gastric cancer: an alternative to extended dissection? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Dec 1;39(5):1093-8.
 10. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperation series(second or symptomatic looks): clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 Jan;8(1):1-11.
 11. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994 May;343(8909):1309-12.
 12. Coburn NG, Guller U, Baxter NN, Kiss A, Ringash J, Swallow CJ, et al. Adjuvant therapy for resected gastric cancer-rapid, yet incomplete adoption following results of intergroup 0116 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Sep 28; article in press.
 13. MacDonald JS, Smalley S, Benedetti J, Estes N, Haller DG, Ajani JA, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease free survival and overall survival in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: update of the results of Intergroup Study INT-0116(SWOG 9008). In: *Proceedings of the ASCO gastrointestinal cancers symposium*. 2004.
 14. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Dec;63(5):1279-85.
 15. Nam H, Lim D, Kim S, Sohn T, Noh J, et al. New suggestion of radiation portal for stomach cancer patients after subtotal gastrectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov;66(S1):S171.