

위암의 선행화학 요법

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, ¹외과학교실

홍 영 선 · 박 조 현¹

위암은 한국에서 가장 발생빈도가 높은 암이며 암 사망원인의 2위를 차지하고 있다. 치료법 중에서 수술이 유일하게 완치의 기회를 제공하나, 진행 암에서는 근치적 절제(R0 resection, R0 절제)수술 후에도 약 50%의 환자에서 재발을 보며, 보다 효과적인 치료법의 개발이 필요하다. 선행화학요법은 병소가 급격하게 성장, 팽창하는 것을 막고 내성을 지닌 세포의 출현을 예방하며 그렇게 함으로써 완치의 기회를 늘리고, 암의 국소 조절을 더 잘함으로서 수술의 범위를 줄여 수술로 인한 부담을 줄이며, 절제 불가능한 암을 절제 가능한 암으로 만드는 것이 목표이다. 따라서 치유절제가 불가능할 것으로 판단되었던 위암의 병기를 낮추어 R0 절제 후 완치율을 높일 것으로 기대되고 있으며 계속되는 연구에서 수술로 인한 이환율과 사망률을 높이지 않는 것으로 나타나고 있다. 선행 화학요법에 사용할 수 있는 항암제는 여러 가지이나 가장 높은 효과를 보이는 항암제가 결정되지 않았고 또 항암제를 투여하는 시기, 선행 화학요법 후에 재발을 방지하기 위한 항암제의 복용 내 투여나 방사선 치료의 병용 등이 복막 전이와 국소재발을 줄이는 데 도움이 되는지 등이 향후 시행될 연구에서 규명되어야 하겠고, 또 적절한 수술방법에 관하여도 합의가 이루어져야 하겠다. 선행 화학요법과 관련된 여러 가지 의문들을 해결하기 위한 노력은 다기관이 참여하는 전향적 무작위 3상 임상연구를 통하여 이루어져야 할 것으로 생각된다.

중심 단어: 위암, 근치적 절제, 선행화학요법, 전향적 무작위 3상 임상시험

서 론

위암 수술의 목표는 암의 완전절제이며 이는 모든 눈에 보이는 암과 주위의 림프절 군을 제거한 뒤 조직 병리 검사상 절제연(resection margin)에 암세포를 남기지 않는 것이다. 근치적 절제(curative resection, R0 절제)가 이에 해당하며 가장 좋은 예후를 기대할 수 있는 것으로 알려져 있다.(1) 서구의 보고에서는 임상적 병기 판정상 절제 가능할

책임저자: 박조현, 서울시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 137-701
Tel: 02-590-2727, Fax: 02-595-2992
E-mail: chpark@catholic.ac.kr

것으로 판단된 위암의 50% 미만에서 R0 절제가 실제로 가능하며(2-4) 이러한 수술 후 생존율의 중앙치는 25개월, 5년 생존율은 30% 정도로 보고되고 있다.(5,6) 우리나라와 일본의 경우에는 위암에 대한 일반인들의 인식이 높고 보다 적극적인 정기검진의 결과로 서구에 비해 절제율이 높으며 R0 절제율의 비율이 70~90%에 이르는 것으로 보고되고 있다.(7,8) 그러나 R0 절제의 경우에도 병기가 높아짐에 따라 재발 예들이 증가되며 위암 치료실패의 원인이 된다.

수술 후 재발을 줄이고 생존율을 증가시키려는 목적으로 보조 화학요법이 시행되고 있으나 실제로 효과가 있는지는 아직 명확하게 입증된 바 없다.(9-11) 수술 전에 항암제를 먼저 투여하는 선행 화학요법은 치유절제가 불가능할 것으로 판단되었던 위암의 병기를 낮추어 R0 절제 후 완치율을 높일 것으로 기대되고 있으며 계속되는 연구에서 수술로 인한 이환율과 사망률을 높이지 않는 것으로 나타나고 있다.(12) 따라서 진행성 국소 위암환자에 대한 이 치료의 효용성과 향후 연구방향에 대하여 현재까지 보고된 임상연구의 내용을 바탕으로 고찰해 보고자 한다.

본 론

1) 선행 화학요법의 효과

수술 전에 항암제 치료를 시행하여 얻을 수 있는 효과로는 첫째 전이 병소가 급격하게 성장, 팽창하는 것을 막고 내성을 지닌 세포의 출현을 예방하는 것을 들 수 있다. 둘째로는 그렇게 함으로써 완치의 기회를 늘리고, 셋째 이러한 치료를 통해서 암의 국소 조절을 더 잘함으로서 수술의 범위를 줄여 수술로 인한 부담을 줄일 수 있으며, 마지막으로 절제 불가능한 암을 절제 가능한 암으로 만드는 것도 가능한 효과가 되겠다.(1,2) 따라서 이러한 치료법은 R0 절제가 불가능하다고 판단되는 국소 진행성 위암뿐만 아니라 R0 절제가 가능한 병기의 위암도 대상이 될 수 있겠다.

2) 대상 환자

선행화학요법의 효과에 대한 연구는 대부분 국소 진행성 위암(locally advanced stomach cancer)을 대상으로 하였다(Table 1). 따라서 모든 연구에서 UICC/AJCC 병기 IIIA와

Table 1. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: results of phase II and small phase III studies

Author	Regimen	No. of patients	Response (CR)	R0 resection	Median survival	2 year survival
Wilke, 1989 (21)	EAP	34	70% (21%)	29%	18 m	26%
Ajani, 1991 (25)	EFP	25	NS	72%	15 m	44%
Kelsen, 1996 (16)	FAMTX/ip-FP, iv-F	56	75% (35%)	61%	15 m	40%
Leichman, 1992 (19)	FLP/ip FudR+P	37	NS	76%	17+m	NS
Crookes, 1997 (18)	FLP/ip-FuRD+P	59	NS	68%		64%
Siewert, 1997 (2)	FLP	41	NS	73%	NS	56%
Ajani, 1999 (1)	FP+IFN	30	34% (17%)	83%	30 m	NS
Gallardo-Rincon, 2000 (20)	PELF	60	36.8% (1.7%)	88%	13.3 m	NS
Schuhmacher, 2001 (11)	EAP	42	42%	74%	19 m	40%
Yano, 2002 (12)	FEMTXP or THP-FLPM	33	24.2% (0%)	24%	NS	NS
Newman, 2002 (14)	CPT-11+P	22	NS	77%	NS	
Ott, 2003 (13)	FLP	42	26% (0%)	76%	25 m	NS
Barone, 2004 (17)	EEP	25	NS	83%	40+m	NS

EAP = etoposide-adriamycin-cisplatinum; EFP = etoposide-fluorouracil-cisplatinum; NS = not specified; FAMTX = fluorouracil-adriamycin-methotrexate; ip = intraperitoneal; FP = fluorouracil-cisplatinum; iv = intravenous; F = fluorouracil; FLP = fluorouracil-leucovorin-cisplatinum; FuDR = 5-fluoro-2'-deoxyuridine; IFN = interferon alpha2a; PELF = cisplatin-etoposide, leucovorin-fluorouracil; FEMTXP = fluorouracil-epirubicin-methotrexate-cisplatinum; THP-FLPM = pirarubicin-fluorouracil-leucovorin-cisplatinum-mitomycin-C; CPT-11 = irinotecan; P = cisplatinum; EEP = etoposide-epirubicin-cisplatinum.

IIIB 그리고 IV를 포함하였다.(12-14) 그러나 일부 연구에는 여기에 병기 II를 추가하였고,(17,18) Barone 등(19)은 병기 II-III (T1-T4 N0-2, M0)를 대상으로 하였으며, 전 병기를 대상으로 한 연구도 있었다.(20-22) 병기 IV를 포함한 경우에는 N3 림프절은 포함하는 반면 혈행 전이나 복막전이에는 제외한 연구가 대부분이었다.(12,14,17) 그러나 Wilke 등(23)은 국소적 복막전이를 포함하였고, Ajani 등(1)은 EUS 상 T1 carcinoma, EUS 시행하지 못한 경우의 명백한 T4 carcinoma, 복막전이 등은 제외하였다.

이와 같은 대상 환자의 차이로 인하여 여러 연구를 통하여 발표된 선행화학요법의 효과를 비교하는 것이 어려워졌으며, 향후 연구에서도 연구 목적을 수술이 불가능한 환자만 대상으로 하여 선행화학 요법 후 R0 절제율의 향상을 확인하는 데에 둘 것인지, 아니면 예후가 독특하게 다른 조기위암만을 제외하고 나머지 병기를 다 포함하여 선행화학요법이 R0 절제율의 증가뿐만 아니라 치유절제가 가능한 병기의 환자에서도 생존기간을 늘이는가도 확인하는 데에 둘 것인지 먼저 결정해야 하겠고 이에 따라 연구의 최종 목표(end point)도 달라질 수 있겠다.

또한 전이성 병변도 N3 림프절만 포함하는지 아니면 다른 병변에 비해 항암제에 대한 반응이 현격하게 떨어지는 복막전이를 포함하는지에 따라 결과가 달라지므로 이에 대한 고려도 해야 한다.

3) 병기 판정의 방법

모든 연구에서 선행화학 요법의 연구를 위한 병기 판정에 위 내시경 검사와 복부 컴퓨터 단층 촬영을 사용하고 있다. 선행 화학요법에 관한 초기 연구에서는 이러한 검사만으로 연구 대상 환자를 선정하였으나,(24,25) Wilke 등(23)은 시험개복을 통하여 국소 진행성이고 절제 불가능한 위암을 확인하기도 하였다. 또한 최근의 연구에서도 시험개복을 사용한 보고도 있다.(26)

최근 대부분의 연구에서는 원발 종양의 침윤 정도를 측정하는 데에 내시경 초음파(endoscopic ultrasound, EUS)를 사용하고 있는데, EUS는 79~92%의 T 병기 판정 정확도와, 85~90%의 R0 절제 가능성을 예측 능력이 보고되고 있다. 그러나 EUS는 20~30%의 T 병기의 과 평가 경향을 보이고 절제 가능성 예측에 있어 20%의 과오를 나타낸다는 보고도 있다.(13) 현재 통상적으로 사용되고 있는 검사법만으로 림프절 침윤을 임상적으로 정확하게 평가하는 것은 어려운 것으로 알려져 있어, 대부분의 현행 선행화학요법 연구에서는 T 병기만을 사용하여 환자 선정을 하고 있는 실정이다.(13)

복막전이의 경우 통상적인 검사법으로 발견이 안되는 수가 많아 선행화학요법 시작 전 복강경 검사를 권고하고 있으며, 이 때 복강 세척액을 사용한 세포진 검사도 가능한데 이 결과가 양성인 경우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.(28)

Table 2. Results of neoadjuvant therapy: MAGIC study

	2-Year survival	
	ECF	Surgery only
Progression-free survival	45%	30%*
Overall survival	48%	49% [†]

*P = .002, log-rank; [†]P = .003, log-rank.; ECF = etoposide-cisplatin-fluorouracil.

최근 사용이 늘어나고 있는 PET의 경우 위암에서는 민감도가 떨어져서 non-intestinal type의 위암에서 41~63% 정도여서 병기 판정에 과히 유용하지 않은 것으로 생각된다.(29) 또 골 전이에 대한 검사법인 골 주사(bone scintigraphy)가 통상적인 병기 판정에 사용되지 않았으나, 김 등(30)은 226명의 위암환자에서 진단 시에 전향적으로 복부 컴퓨터 단층 촬영과 골 주사(bone scan)등을 동시에 실시하였는데 226명 중 27명인 11.9%의 환자에서 뼈 전이를 확인하였다고 보고한 바 있다. 척추와 두개골 전이가 가장 많았으며 병기가 높을수록, 체부의 암, CEA 검사치가 높은 경우 등에서 빈도가 높았다고 하여, 한국인 위암에서 뼈 전이는 드물지 않으며, 위험요인이 높은 경우에는 병기 판정 시에 시행을 고려해볼 만하다고 하였다.

4) 선행 화학요법

대부분의 연구에서 선행화학요법은 독성이 심하지 않았고 수술 후의 이환율이나 사망률을 증가시키지 않는 것으로 보고된 바 있다. 그리고 선행 화학요법에 반응을 보이는 환자의 경우 비반응군에 비해 예후가 괄목할 만하게 향상되는 것으로 알려져 있다. 그러나 앞에서 기술한 바와 같이 보고되는 연구마다 대상 환자의 병기가 일치되지 않고 선행화학요법을 위해 사용한 항암제의 종류가 달라 수평적인 결과 비교가 어렵다. 또 항암제를 수술 전에 몇 회, 수술 후에 몇 회 투여하여야 하는 지에 대해서도 정해진 바가 없으며 대부분의 연구에서 수술 후 항암제 치료는 환자의 전신상태의 불안정에 다른 심한 독성으로 계획된 용량과 횟수를 투여하는 것이 어렵다고 하였다.(1,12-23,26-28)

아직까지 선행화학요법에 관한 연구로 적정한 환자수를 대상으로 하는 무작위 연구는 그리 많지 않은 실정이다. 2003년 미국 임상 종양학회 시 영국에서 시행한 다기관 무작위 3상 연구인 MAGIC trial(31)의 최초 결과가 발표되었는데, 이는 503명의 병기 II와 III의 위암 환자를 대상으로 수술만 시행한 군과 3주기의 epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil (ECF) 항암요법 후 수술을 시행한 다음 다시 3주기의 ECF 항암요법을 시행한 군을 비교하였더니 수술 전, 후

Table 3. Gastric cancer MAGIC trial treatment results : Effects of neoadjuvant therapy on curative resection and downstaging of tumors

	ECF	Surgery
No. of case having surgery	212 (85%)	232 (92%)
Median time to surgery	99 days	14 days
Proportion of curative resections	79%*	69%*
Proportion with T ₃ /T ₄ tumor	49%	64% [†]

*P = .018; [†]P = .011.

화학 요법 군에서 수술시 pT1, pT2의 환자가 더 많았고, 따라서 R0 절제가 더 많았다고 하였다. 중앙치 2년의 추적 결과, 수술 전 후 화학요법 군에서 무 진행 생존율은 의미 있게 높았다고 보고되었다. 그러나 전체 생존율은 hazard ratio 0.8로 화학요법 군이 유리했지만 통계적 유의성이 없어 확실히 증가된다고 결론지을 수 없고, 이는 장기 추적에서 통계적 유의성을 회복할 수 있으리라고 생각된다. 2년 생존율은 48% 대 40%로 화학요법 군에서 더 높았다(Table 2). 이 연구의 문제점은 11%의 환자가 distal esophagus에 cancer를 가지고 있었고, 임상적 병기 판정을 위한 EUS와 진단적 복강경을 전체가 다 시행한 것이 아니라는 점, 그리고 수술기법의 질 관리가 되지 않은 점 등으로, 연구결과의 정확한 해석을 어렵게 할 것이 우려된다. 하지만 전체적으로 MAGIC trial의 결과는 위암 수술 전후의 화학요법이 R0 절제의 가능성을 높이고 생존율을 증가시킬 것을 시사한다 (Table 3).

5) 수술

항암화학요법의 효과를 객관적으로 평가하기 위해서는 표준화된 외과적 술식의 적용이 매우 중요한 문제로 생각된다. 특히 위암치료에 관한 임상연구의 경우 술식의 표준화는 결과 판정 시 비틀림 현상을 최소화하기 위해 가장 중요한 요소이다. 수술 후 항암화학요법과 방사선요법의 병용치료 효과를 연구한 SWOG9008/INT0116 연구(32)를 보면 수술의 정도 관리가 얼마나 중요한가를 알 수 있는데 수술범위에 대한 권고안이 D2 림프절 절제였음에도 불구하고 전체의 54%에 해당하는 환자들이 D1 미만의 림프절 절제술을 받았으며 10%의 환자에서만 D2 림프절절제술이 시행되었다. 이러한 불완전 림프절 절제는 국소재발의 빈도를 높게 되어 항암화학요법과 방사선요법의 병용치료 효과를 객관적으로 판정하는데 어려움을 주고 있다. 이러한 이유로 최근의 임상연구들에서는 수술의 정도관리를 어떻게 했는지에 관해 방법론에서 매우 자세하게 기술하고 있음을 볼 수 있다.(13,15-17,19-22) 외과적 술식을 결정하기 위해서는 수술경험, 환자의 특성, 증례수, 수술 후 이병률

및 사망률 등 다양한 인자들을 고려해야 한다. 서구의 보고(33)에서 D2 림프절절제술은 합병증 및 수술 후 사망률이 높아 표준 술식으로 사용되기에는 무리가 있는 것으로 보이지만 일본이나 한국의 대부분의 위암을 전문적으로 치료하는 병원의 D2 림프절절제술을 포함한 광범위절제술의 수술 후 사망률은 1~3% 정도로 보고되고 있어(34) 선행화학요법 후 표준 술식으로 사용하는데 무리가 없을 것으로 생각된다.

6) 복강 내 항암제 치료

Ott 등(15)은 선행화학요법 후 재발의 양상을 조사한 바, 35%에서 림프절 재발을, 50%의 환자에서 복막 재발을 보였다고 하였다. 이러한 결과는 선행 화학요법의 효과에 대한 연구를 계획할 때 철저한 림프절 절제와 아울러 복막과 종을 조절하는 약제나 치료법에 대한 고려가 필요함을 보여주는 근거가 되겠다.

몇 개의 연구에서 복강 내 화학요법은 R0 절제를 받은 환자들을 대상으로 정맥 항암제와 동시에 또는 단독으로 투여되었다.(18,20,21) 수술 당시 복강 내에 약물을 주입하는 기구를 삽입하였고 수술 후 3주에서 7주 사이에 복강 내 항암제 치료를 시행하였다고 하였다. 그러나 정맥 항암제 주사와 마찬가지로 복강 내 항암제 주입도 선행치료에 의한 전신 상태의 불안정 때문에 독성이 심해져서 계획된 치료를 마치기 어렵다고 보고되었고 향후 연구에서 이에 대한 고려가 있어야 하겠다. 또 Crooke 등(20)의 연구를 제외하고는 R0 절제술이나 중앙 생존기간이 복강 내 항암제 치료를 포함하지 않은 연구결과와 다르지 않아 이 치료가 도움이 된다고 결론내리기 어렵다(Table 1). 그러나 Kelsen 등(18)의 보고에서는 재발의 부위에서 복막과종의 비율이 31%로 타 연구결과보다 적다고 하여 향후 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

7) 방사선 치료

Weese 등(19)은 선행 화학요법을 받은 병기 IIIA와 IV의 환자 중 암이 근육 층을 관통(transmural)하였거나 수술시 동결 조직검사 상 국소 림프절 침윤이 있는 환자들을 대상으로 수술 중 방사선 치료(intraoperative radiotherapy, IORT) 및 수술 후 방사선 치료를 시행하였고, 국소조절이 향상되고 장기 생존율을 향상시켰다고 보고하였다.

또한 SWOG9008/INT0116 연구(32)에서는, R0 절제 후 보조요법으로 항암제와 방사선 병합치료를 시행한 바 수술만 시행한 군에 비하여 국소재발(locregional relapse)은 감소하고 원격전이는 비슷하며 의미 있는 생존기간의 증가를 보였으며, 이 생존 기간의 증가는 국소재발의 감소에 기인한 것이라고 하였다. 그러나 전체의 64%에서만 계획된 치료가 완료되었고 34%의 환자에서는 방사선치료를 변경했다는 점에서 임상시험이 아닌 일상의 진료에서 이 치료를 수행

할 수 있는가에 대한 의문을 제기하게 한다. 또한 이 연구에서 보인 국소재발률이 타 연구 결과에 비해 상당히 높았고, 최근 확대 림프절 절제가 암 조절률이나 생존율을 증가시킨다는 보고가 있어 이 연구에서 D2 림프절 절제를 시행하였다면 수술 후 항암제와 방사선 병합치료는 예후에 아무런 도움도 주지 못했을 것이라는 추론도 가능하다. 따라서 우리나라와 같이 D2 림프절절제가 진행성위암의 표준 술식으로 일상화되어 있는 상황에서는 방사선 병행요법의 효과에 대해서는 의문이 있으나 최근 김 등(35)의 보고에 따르면 보조적 항암화학요법 및 방사선요법의 병행치료가 진행성위암의 무병기간을 증가시키고 생존율을 높였다고 보고하였다. 그러므로 향후 확대 림프절 절제를 포함하는 수술 방법을 고정한 임상 연구를 통한 확인이 필요하겠고, 이 점이 선행 화학요법의 연구에서도 고려되어야 하겠다.

결 론

여러 가지 연구의 결과를 통하여 위암 환자의 재발을 줄이고 생존 기간을 늘리기 위해서 선행화학요법을 시도하는 것이 도움이 될 가능성이 제시되어 왔다. 그러나 보고된 연구마다 대상으로 한 환자군의 병기가 서로 달라 결과의 상호 비교가 어려운 것이 현실이며 향후 연구목적에 따라 대상군의 선정이 달라져야 할 것으로 생각된다. 또한 최근 위암에 효과를 보이는 새로운 항암제들이 개발되어 사용되고 있으므로 그 중 어떤 항암제를 사용해야 하는지 또 항암제를 수술 전에 다 주는지 아니면 수술 전과 후로 나누어 주어야 하는지에 관한 연구도 시행되어야 한다. 아울러서 복막전이를 감소시키기 위하여 복강 내 항암제 투여를 병행해야 하는지, 방사선 치료를 추가하는 것이 국소재발을 줄이는 데 도움이 되는지 등이 향후 시행될 연구에서 그 답을 얻어야 하겠고, 이러한 의문들에 대한 답은 전향적 무작위 추출 3상 임상연구를 통하여 이루어져야 할 것으로 생각된다. 마지막으로 이러한 연구는 미국이나 유럽보다는 위암의 빈도가 비교적 높은 일본, 한국 등 동양권 국가에서 시행되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, et al. Enhanced staging and all chemotherapy postoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2403-2411.
2. Siewert JR, Fink U, Sendler A, et al. Gastric cancer. *Curr Probl Surg* 1997;34:835-939.
3. Adashek K, Sanger J, Longmire WP. Cancer of the stomach: review of consecutive ten-year intervals. *Ann Surg* 1979;198:6-10.
4. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester

- D, Osteen R. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218:583-592.
5. Douglas HO, Nava HR. Gastric adenocarcinoma: management of the primary disease. *Semin Oncol* 1985;12:32-45.
 6. Mayer RJ. Current issues in the treatment of patients with gastric cancer, in Levin B, eds. *Gastrointestinal cancer: Current approaches to diagnosis and treatment*. Austin, TX, The University of Texas Press, 1988.
 7. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1:125-133.
 8. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol* 1996;23:360-368.
 9. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-1064.
 10. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of GISCAD. *Ann Oncol* 2000;11:837-843.
 11. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88:21-27.
 12. Yamao T, Ohta K, Ohyama S, et al. A preliminary study of preoperative chemotherapy combining irinotecan and cisplatin in patients with gastric cancer with unresectable para-aortic lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:255-261.
 13. Schuhmacher CP, Fink U, Becker K, Busch R, Dittler H-J, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 2001;91:918-927.
 14. Yano M, Yasuda T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Miyata M, Monden M. Preoperative intraperitoneal chemotherapy for patients with serosa-infiltrating gastric cancer. *J Surg Oncol* 2004;88:39-43.
 15. Ott K, Sandler A, Becker K, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study. *Gastric Cancer* 2003;6:159-167.
 16. Newman E, Marcus SG, Potmesil M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2002;6:212-223.
 17. Weese JL, Harbison SP, Stiller GD, Henry DH, Fisher SA. Neoadjuvant chemotherapy, radical resection with intraoperative radiation therapy (IORT): improved treatment for gastric adenocarcinoma. *Surgery* 2000;128:564-571.
 18. Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of postoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1818-1828.
 19. Barone C, Cassano A, Pozzo C, et al. Long-term follow up of a pilot phase II study with neoadjuvant epidoxorubicin, etoposide and cisplatin in gastric cancer. *Oncology* 2004;67:48-53.
 20. Crookes P, leichman C, leichman L, et al. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy. *Cancer* 1997;79:1767-1775.
 21. Leichman L, Silberman H, leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California Pilot Program. *J Clin Oncol* 1992;10:1933-1942.
 22. Gallaro-Rincon D, Onate-Ocanc LF, Calderillo-Ruiz G. neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:45-50.
 23. Wilke H, Preusser P, Gunzer U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989;7:1318-1326.
 24. Nishioka B, Ouchi T, Watanabe E, et al. Follow-up study of preoperative oral administration of an antineoplastic agent as an adjuvant chemotherapy in stomach cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1982;9:1427-1432.
 25. Fujimoto S, Akao T, Itol B, Koshizuka I, Koyano K. A study of survival in patients with stomach cancer treated by a combination of preoperative intra-arterial infusion therapy and surgery. *Cancer* 1976;37:1648-1653.
 26. Yano M, Shiozaki H, Inoue M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by salvage surgery: effect on survival of patients with primary noncurative gastric cancer. *World J Surg* 2002;26:1155-1159.
 27. Ajani JA, Ota DM, Jessup JM, et al. Resectable gastric carcinoma: an evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer* 1991;68:1501-1506.
 28. Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, et al. Appraisal of treatment strategy by staging laparoscopy for locally advanced gastric cancer. *World J Surg* 2000;24:1130-1136.
 29. Ott K, Becker K, Stahl A, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:4604-4610.
 30. Kim YH, Chae HS, Cho YS, et al. Bone metastasis of gastric cancer: Clinical evaluation on bone scintigram. *Korean J Med* 2002;63:322-328.
 31. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Weeden S, for the NCRI upper GI cancer clinical studies group. perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;

- 22:249a (abstr 998).
32. Macdonald JS, Smallery SR, Benedetti J, 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.
 33. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
 34. Sano T, Sasako M, Yamamoto A, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;15:2759-2761.
 35. Kim S, Lim DH, Kang WK, 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 Aug 12; [Epub ahead of print].

= Abstract =

Preoperative Chemotherapy in Gastric Cancer

Young Seon Hong and Cho Hyun Park¹

Departments of Internal Medicine and ¹Surgery, Kangnam St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Gastric cancer is the most prevalent cancer in Korea and comprises the second cause of cancer death. Surgery only can provide chance of cure, but most locally advanced cancers recur after a curative resection, even though important advances in the surgical and nonsurgical treatments of gastric cancer have taken place. Preoperative chemotherapy theoretically can provide the advantages of reducing the bulk of tumor, which might improve the R0 resection rate, and of treating micrometastases early. Also, preoperative chemotherapy is expected to render unresectable tumors resectable without increasing postoperative morbidity and mortality. There are many new chemotherapeutic agents available for the treatment of advanced gastric cancer, but still the most effective agent, the optimal time and number of cycle for administration are still not known. The addition of postoperative chemotherapy through an intraperitoneal route and/or radiotherapy might affect the outcome of surgery favorably, but that hasn't been proved yet. A multicenter prospective randomized phase III trial should be performed to answer for those questions and to improve the curability of gastric cancer treatment. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:139-145**)

Key Words: Gastric cancer, Curative resection, Preoperative chemotherapy, Prospective randomized phase III clinical trial