

진행성 위암에서의 항암요법에 대하여

충남대학교 의과대학 내과학교실

문 희 석

Palliative and Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer Patients

Hee Seok Moon

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Gastric cancer is the second most common cancer and the third leading cause of cancer-related deaths in Korea. Many cases of gastric cancer are detected in the early stages on standard medical examinations; complete surgical and endoscopic resection is the most recommended treatment for early-stage gastric cancer. Nevertheless, many patients have already progressed to advanced gastric cancer (AGC) upon diagnosis, and the prognosis of such patients is very poor. Combination chemotherapy has been shown to produce a better quality of life (QOL) and to increase overall survival in AGC patients. However, approximately 50% of patients do not respond to the current first-line chemotherapy, while most patients who do respond eventually show disease progression. Accordingly, various second-line regimens have been investigated, and active salvage chemotherapy has been shown to improve the QOL and clinical outcomes in select AGS patients who can tolerate it. There is also an increasing need for neoadjuvant therapy for treating gastric cancer; therefore, various clinical trials have been set up to investigate different regimens. Neoadjuvant therapy is currently established as the standard treatment for locally AGC in Europe; it has contributed to lowering the nodal stages and has reduced overall mortality rates. Despite these benefits, many uncertainties remain. Therefore, further prospective, high quality randomized controlled trials for neoadjuvant therapies are needed to clarify their clinical benefits and to establish the most effective treatment strategies for AGC.

Key Words: Gastric cancer, Chemotherapy

서 론

위암은 여전히 국내외적으로 흔하게 발생하며, 매우 치명적인 악성 질환이다. 국내 암등록 사업에 의하면 위암은 발생률에서는 갑상선암에 이어 2위, 사망률에 있어서는 폐암과 간암에 이어 3위를 차지하고 있다. 또한 내시경 조기 검진으로 진행성 위암 환자의 비율은 점차 줄고 있으나 전체 위암

유병률은 최근 10년 사이에 큰 변화없이 높게 유지되고 있으며, 전 세계적으로는 매년 70만명이 위암으로 사망하고 있고 2008년 기준으로 989,000명이 위암으로 새로이 진단된다고 보고하고 있다.¹ 위암의 치료에 있어서 원격전이 없는 국소성 위암의 경우는 수술이 완치가 가능한 유일한 치료법이나, 여전히 많은 수의 환자에서는 진단 당시 이미 수술적 절제가 불가능한 국소 진행성 위암 또는 전이성 위암이거나 수술 후 재발의 경우에는 항암화학요법이 일차적인 표준치료라고 할 수 있다. 최근에 이런 전이성 및 진행성 위암의 치료에 많은 연구와 발전이 있으나 여전히 1년 미만의 매우 불량한 중앙 생존기간을 보이고 있다. 최근에 위암의 분자유전학적인 특징이 일부 알려지면서 치료 영역에 표적 치료제가 도입되고 있고, 새로운 병합 치료와 수술 전 항암화학요법(Neo-adjuvant chemotherapy)에 대한 임상연구가 진행되고

Received: December 1, 2014

Accepted: December 26, 2014

Corresponding Author: **Hee Seok Moon**, MD, PhD

Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, 282, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7125, Fax: +82-42-254-4553

E-mail: mhs1357@cnuh.co.kr

있어 획기적인 치료법이 개발될 것으로 기대된다. 이에 저자는 전이성 및 절제 불가능한 국소 진행성 위암에서 전신 항암 요법과 국소 진행성 위암에서의 수술 전 항암요법에 대한 최근 연구를 정리 및 소개하고자 한다.

본 론

절제 불가능한 진행성 및 전이성 위암에서의 항암화학요법

수술적인 절제가 불가능하거나 전이성 또는 재발성 위암에서의 항암화학요법은 암을 완치하기 보다는 증상완화 및 생명연장을 위한 보존적(Palliative)인 목적에 있다. 대다수의 연구에서 평균 6개월 정도의 생존기간 연장과 삶의 질 향상에 효과가 있었으며, 이를 근거로 하여 절제 불가능한 진행성 및 전이성 위암에서 현재 항암화학요법이 표준적인 치료라고 할 수 있다.

1. 5-FU와 Cisplatin을 근간으로 한 복합 항암화학요법

5-fluorouracil (5-FU), cisplatin, epirubicin, etoposide, methotrexate, mitomycin C, doxorubicin 등의 항암제를 단독으로 사용하는 경우 종양반응률이 높지 않고 반응 지속시간도 짧기 때문에 대부분 2제 이상을 병합한 복합 항암화학요법이 투여되고 있다. 2000년대 초반까지 FAM (5-FU, doxorubicin, mitomycin C), FAMTX (5-FU, doxorubicin, methotrexate), ELF (etoposide, leucovorin, 5-FU), ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU), FP (5-FU, cisplatin) 등의 다양한 복합요법이 사용되었다. Webb 등²이 보고한 256명의 위암환자를 대상으로 한 ECF와 FAMTX를 비교한 3상 임상연구에서 ECF가 우월한 생존기간(중앙값 8.9 vs 5.7개월; $p=0.0009$), 종양반응률(45 vs 21%; $p=0.0002$)과 무진행 생존기간(중앙값 7.4 vs 3.4개월; $p=0.0006$)을 보여주므로 영국과 일부 유럽에서는 최근까지 표준 항암화학요법으로 간주되고 있다. Kim³ 등이 보고한 324명의 환자를 대상으로 한 FP와 5-FU 단독 및 FAM을 비교한 또 다른 3상 연구에서는 FP가 높은 종양반응률(51, 26, 25%; $p<0.01$)을 보여 한국과 미국에서 최근까지 표준 치료로 사용되어 왔다. 5-FU는 지속 정주에 따른 입원 및 중심 정맥관 삽입의 필요성과 이에 따른 합병증, 그리고 환자의 불편감이 발생하며, cisplatin은 심한 구역과 구토, 신장기능의 저하가 발생할 수 있고, 이를 예방하기 위한 항암제 주입 전후 수액투여의 필요성으로 역시 환자의 불편감을 유발한다는 문제점이 있다. 이를 해결하기 위해 2000년대에

접어들면서 지속 정주되는 5-FU 대신 5-FU의 경구용 유도체인 capecitabine (xelod[®])과 TS-1으로 대체되었고, cisplatin에 비하여 부작용이 적은 platinum 제재인 oxaliplatin이 소개되었다. 그 외에도 irinotecan과 taxane 제재(docetaxel, paclitaxel) 등의 새로운 항암제가 도입되면서 진행성 위암의 치료 성적은 향상시키기 위한 다양한 치료 전략이 시도되고 연구가 진행되고 있다.

2. 5-fluorouracil (5-FU) 경구제제

5-FU는 거의 모든 진행성 위암의 항암화학요법에 빠짐없이 투여되는 약제로, 분자량이 작아서 경구용으로 만들 수 있고 위장관에서 흡수가 잘되어 경구 투여가 가능하며, 위장관 투여시에도 정맥지속투여과 비슷한 pharmacokinetics를 보이고 있어 의료 비용 절감측면에서 매우 경제적일 수 있다. 하지만 5-FU는 소화장기에서의 흡수가 일정하지 않고, 장 점막 및 간의 dehydropyrimidine dihydrogenase (DPD)에 의하여 빠르게 분해되기 때문에 혈중 농도를 일정하게 유지하는 것이 관건이다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 5-FU prodrug 또는 DPD inhibitor 등을 병합하는 다양한 방법이 개발되었다. Tegafur는 혈중 농도를 일정하게 유지할 수 있도록 처음 개발된 경구용 5-FU prodrug이다. 간내 p-450 enzyme system과 종양세포내 thymidine phosphorylase에 의하여 천천히 5-FU로 전환된다. UFT는 5-FU prodrug인 tegafur와 uracil를 1:4의 비율로 혼합하여 제조한 제제로 tegafur의 catabolism을 억제함으로써 혈중내 5-FU의 높게 유지할 수 있다. Leucovorin과 병용하면 10-42%의 반응을 보이고, cisplatin 및 mitomycin 등과 병용하면 25-54%의 반응률을 보인다고 보고하고 있다. Capecitabine (xeloda[®])은 5-FU의 prodrug으로 독성을 줄이고 종양세포내 fuoropyrimidine 농도를 높게 유지할 수 있는 약제이다. 이 제제는 소장에서 분해되지 않으며, 5-FU 분해효소의 억제기전을 이용하지 않는 특징이 있다. 경구투여되면 장내점막을 통하여 흡수되어 간내 carboxylsterase에 의하여 5'-deoxy-5-fluorocytidine을 전환된 후 cytidine deaminase에 의하여 5'-deoxy-5-fluorouridine으로 전환된다. 다음으로 종양세포내에서 thymidine phosphorylase에 의해 5-FU active form으로 전환되어 항암효과를 나타낸다. TS-1은 tegafur, 5-chloro-2, 4-dihydropyridine (CDHP)과 oxonic acid의 복합제로, CDHP는 5-FU catabolism에 관여하는 효소인 DPD를 억제하여 bioavailability를 높이고, oxonic acid는 장내 pyrimidine phosphoribosyltransferase를 억제함으로써 5-FU의 phosphorylation을 방지하여 5-FU에 의한 장내 독성을 감소

시킨다. TS-1의 경우 단독요법으로 위암에서 26-54%의 반응을 보이고, cisplatin 병용 투여시 76%의 높은 반응을 보고하고 있다. 이들 경우 5-FU 제제는 기존의 5-FU 주사제에 비하여 투여하기가 편리하고 입원기간을 단축하여 의료비용의 절감을 가져오는 장점뿐만 아니라, 기존 약제보다 부작용이 적어 환자의 편의를 도모한다는 점에 많은 기여를 할 것으로 본다. 하지만 실제 임상에선 단독으로 사용하기 보다는 taxane 계열(paclitaxel, docetaxel), platinum 계열(cisplatin, heptaplatin, oxaliplatin), topoisomerase inhibitor 계열(etoposide, irrinotecan) 등의 주사제와 병용할 경우 효과를 극대화할 것으로 기대되고 있어, 이에 대한 많은 임상연구가 현재 진행되고 있다.

3. 절제 불가능한 진행성 및 전이성 위암에서의 1차 항암 화학요법

1) JCOG9912 연구

Boku 등³은 절제 불가능한 위암 환자 704명을 대상으로 한 3상 연구로 5-FU 단독 투여군, IP (irinotecan+cisplatin) 투여군 및 TS-1 단독 투여군을 비교 분석하였다. 5-FU, IP, S-1군에서 중앙반응률은 각각 9, 38, 28%였고, 무진행 생존기간의 중앙값은 2.9, 4.8, 4.2개월, 중앙 전체 생존기간은 각각 10.8, 12.3, 11.4개월로 보고하였고, 치료 독성은 5-FU와 TS-1군은 경미하였으나 IP군에서 부작용의 빈도가 더 높았다. 이 연구를 통해서 IP 병용요법은 5-FU 단독 투여에 비하여 전체 생존기간의 의미 있는 향상을 증명하지 못하였고 약제 부작용이 심한 반면, TS-1 단독 투여의 경우는 전체 생존기간의 비열등성과 우월성을 동시에 증명함으로써 이 연구를 통해 TS-1을 기반으로 한 향후 다양한 임상연구의 장을 열었다고 할 수 있다.

2) SPIRITS 연구

Koizumi 등⁴은 절제 불가능한 진행성 위암 환자 305명을 대상으로 TS-1과 SP (TS-1, cisplatin) 5주 간격 투여를 비교 분석하였다. 이 연구에서 S-1군과 SP군의 중앙 전체 생존기간은 각각 11개월과 13개월로 SP군이 우월하였고(HR 0.77; 95% CI 0.61-0.98; p=0.04), 무진행 생존기간의 중앙값에서도 4개월과 6개월로 SP가 우세하였다(HR 0.57; 95% CI 0.44-0.73; p<0.0001). 반면에 3도 이상의 독성은 SP군에서 상대적으로 많이 발생하였으나, 치료 관련 사망은 없다고 보고하였다. 이 임상연구 결과 진행성 및 전이성 위암에서 단독

보다는 복합 항암화학요법이 더 우월함을 증명하였고, 이를 토대로 일본에서는 SP가 진행성 및 전이성 위암의 표준 치료법으로 현재 사용 중에 있다.

3) FLAGS 연구

다기관 3상 연구로 진행된 FLAGS 연구는 절제 불가능한 혹은 전이성 위암 및 위식도접합부암 1,053명의 환자를 대상으로 하여 SP (TS-1, cisplatin)와 CF (cisplatin, 5-FU)를 비교 분석하였다.⁵ 연구 결과 SP군과 CF군에서 중앙 전체 생존기간은 각각 8.6개월과 7.9개월로 차이가 없었고, 무진행 생존기간의 중앙값도 각각 4.8개월과 5.5개월로 차이가 없었다. 하지만 항암제 독성면에 있어서는 SP군과 CF군에서 중증 이상 반응은 20.5%와 29.7%, 3도 이상의 호중구 감소증은 32.3%와 63.6%, 치료 관련 사망은 2.5%와 4.9%로 CF군에서 상대적으로 높은 부작용을 보고하였다.

4) ML17032 연구

316명의 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 환자를 대상으로 진행된 ML17032 연구는 기존의 FP (5-FU, cisplatin) 요법과 5-FU를 capecitabine (xeloda[®])로 대체한 XP를 비교 연구하였다.⁶ 중앙반응률은 FP군과 XP군에서 각각 29%와 41%로 XP에서 높았으며, 무진행 생존기간에서도 FP와 XP에서 5.0개월과 5.6개월, 그리고 중앙 전체 생존기간에서도 9.3개월 및 10.5개월로 비슷한 연구 결과를 바탕으로 FP에 비하여 XP가 비열등함을 보고하였다. 치료 독성면에서는 두 치료군 모두 10% 미만의 중증 부작용을 보고하였고, 이 연구를 바탕으로 XP 항암요법이 기존의 FP와 동등한 치료 효과와 낮은 부작용을 보이며, 오히려 정맥 카테터 사용과 입원의 필요성이 적어져 환자의 편의 측면에서 우월함을 보고하였다.

5) REAL-2 연구

REAL-2 연구는 유럽에서 진행성 위암 치료에 가장 흔히 사용되는 ECF 항암화학요법에서 5-FU 대신에 capecitabine (xeloda[®])로, cisplatin 대신에 oxaliplatin으로 대체하여 기존의 ECF와 ECX, EOF, EOX 4가지 요법을 각각 비교한 3상 임상연구이다.⁷ 이 연구는 절제 불가능한 전이성 위암, 위식도접합부암 및 식도암 1,002명의 환자를 대상으로 하여 전체 생존기간에 있어서 capecitabine의 5-FU에 대하여, oxaliplatin의 cisplatin에 대한 각각의 비열등성을 증명하고자 하는 것을 일차 목적으로 하여 진행되었다. ECF, ECX, EOF, EOX군의 중앙 전체 생존기간은 각각 9.9, 9.9, 9.3, 11.2개월이었으며,

capecitabine을 사용한 군(ECX, EOX)의 전체 생존기간(중앙값 10.9개월)은 5-FU를 사용한 군(ECF, EOF)의 전체 생존기간(중앙값 9.6개월)에 비하여 열등하지 않았고, oxaliplatin을 사용한 군(EOF, EOX)의 전체 생존기간(중앙값 10.4개월)도 역시 cisplatin을 사용한 군(ECF, ECX)의 전체 생존기간(중앙값 10.0개월)에 비하여 열등하지 않은 것으로 보고하였다. 치료 독성 측면에서는 capecitabine과 5-FU는 유사하였고, oxaliplatin은 cisplatin에 비하여 3과 4도의 중증 호중구 감소증, 신장 독성, 탈모 및 혈전-색전증의 빈도는 나왔으나, 3과 4도의 설사와 말초 신경증은 상대적으로 더 높았다. 결론적으로 이 임상연구를 통하여 5-FU를 capecitabine으로, cisplatin을 oxaliplatin으로의 대체가능함을 증명하였다.

6) AIO 연구

AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) 연구는 절제 불가능 혹은 전이성 위암 및 위식도접합부암 220명을 대상으로 FLO (5-FU, leucovorin, oxaliplatin)와 FLP (5-FU, leucovorin, cisplatin)을 비교한 다기관 3상 연구이다.⁸ 무진행 생존기간의 중앙값은 FLO군과 FLP군 각각 5.8개월과 3.9개월로 차이가 없었으나($p=0.153$), 65세 이상의 환자군에서는 6.0개월과 3.1개월로 의미 있는 차이가 있었다($p=0.029$). 중앙 전체 생존기간에서는 FLO군과 FLP군에서 10.7개월과 8.8개월로 역시 통계적인 차이가 없었고, 65세 이상 환자에서는 13.9개월과 7.2개월로 FLO군이 다소 좋은 경향을 보여주었다($p=0.081$). 치료 독성의 경우에는 구역, 구토, 탈모, 피로, 혈전-색전증, 신장독성 측면에서는 FLO군에서 통계적으로 적었으나, 말초 신경증의 경우는 FLO군에서 유의하게 높았다.

7) V325 연구

V325 연구는 근래에 개발된 몇몇 세포독성항암제를 기존의 fluoropyrimidine/platinum 근간의 항암화학요법에 병합함으로써 생존률을 향상시키고자 하는 배경에서 출발을 한 임상 연구로, 전이성 또는 재발성 위암 및 위식도접합부암 457명의 환자를 대상으로 하여 CF (cisplatin, 5-FU)와 docetaxel을 CF에 추가한 DCF (docetaxel, cisplatin, 5-FU)을 비교 분석하였다.⁹ DCF군과 CF군의 중앙반응률은 각각 37%와 25%였고($p=0.01$), 무진행 생존기간의 중앙값은 5.6개월과 3.7개월($p<0.001$), 중앙 전체 생존기간은 9.2개월과 8.6개월($p=0.02$)로 DCF군에서 우월하였으나, 3과 4도의 중증 호중구 감소증과 발열성 호중구 감소증에서 유의하게 높은 치료 독성을 보고하였다.

1차 항암화학요법에 실패한 절제 불가능한 진행성 위암에서 구제 항암화학요법

1차 항암화학요법에 반응이 없는 진행성 혹은 전이성 위암환자에서 구제 항암치료와 최선의 지지요법간의 비교임상 연구가 최근에 소개되었고, 이를 바탕으로 환자의 전신 상태가 양호하다면 구제 항암화학요법을 시행하는 것이 표준요법으로 정립되고 있다.

1) Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer

Kang 등¹⁰은 fluoropyrimidine/platinum을 포함하는 1차 또는 2차 항암화학요법에 반응이 없는 전이성 위암 202명의 환자를 대상으로 docetaxel 60 mg/m² 매 3주 간격 혹은 irinotecan 150 mg/m² 매 2주 간격으로 투여하는 구제 항암화학요법과 최선의 지지요법을 비교한 3상 임상연구 결과를 보고하였다. 이 연구에서 구제요법군과 최선의 지지요법군에서의 전체 생존기간의 중앙값이 각각 5.3개월과 3.8개월($p=0.007$)임을 발표하였고, 이 연구를 바탕으로 1차 항암화학요법에 실패한 경우 환자의 전신상태가 허락된다면 2차 혹은 3차의 구제 항암요법이 최선의 지지요법보다 우월함을 증명하였다.

2) COUGAR-02 연구

이 연구는 fluoropyrimidine/platinum을 근간으로 한 1차 항암화학요법에 반응하지 않은 절제 불가능한 위암 환자 168명을 대상으로 2차 항암요제로 docetaxel 75 mg/m² 매 3주 투여한 군과 최선의 지지요법을 무작위 배정하여 시행한 임상연구이다.¹¹ Docetaxel 투여군과 지지요법군간의 전체 생존기간은 각각 5.2개월과 3.6개월($p=0.01$)로 docetaxel 군이 유의하게 우월하였고, 삶의 질 측면에서도 항암화학요법이 최선의 지지요법에 비하여 열등하지 않음을 보고하였다.

절제 불가능한 진행성 위암에서의 표적 치료제

최근에 여러 연구를 통해서 암세포의 생존과 진행에 있어서 중요한 다양한 분자적인 표적들이 밝혀지면서 이들을 공격하는 표적 치료제가 개발되었다. 하지만 이들 표적 치료제의 단독으로는 암 세포의 제거 및 억제에 한계가 있기 때문에, 기존의 항암화학요법과 병합하여 표적 치료제의 한계를 극복하고 기존의 세포독성 항암요법의 효과를 극대화하려는 노력이 현재 활발히 이루어지고 있다. 이에 현재까지 많은

연구 결과가 발표되었으나, 몇몇 연구를 제외하고는 표적 치료제의 임상적인 효과는 미미한 것으로 알려져 있다.

1) ToGA 연구

ToGA 연구는 진행성 또는 전이성 위암과 위식도접합부암 환자 총 3807명을 대상으로 진행한 연구로 표적 치료제의 효과를 증명한 첫 3상 임상연구이다.¹² Immunohistochemistry (IHC)와 FISH를 통하여 HER2 (Human Epidermal Factor Receptor 2)가 양성으로 발현된 548명의 환자에서 XP (또는 FP) 요법과 XP (또는 FP)+trastuzumab 요법을 비교하였을 때 Trastuzumab을 병합한 경우 전체 생존기간의 중앙값은 각각 13.8개월과 11.1개월($p=0.0046$)이며, 무진행 생존기간의 중앙값은 6.7개월과 5.5개월($p=0.0002$), 그리고 종양 반응률은 47%와 35%($p=0.0017$)로 유의한 향상을 보였고, 치료 독성의 증가는 없었다. 이 연구 결과를 근거로 하여 HER2 양성인 진행성 혹은 전이성 위암환자에서 fluoropyrimidine과 platinum 근간 항암화학요법에 trastuzumab 병용 요법이 1차 표준 요법으로 정립되었다.

2) EXPAND 연구

이 연구는 EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)을 억제하는 단클론 항체인 cetuximab을 이용하여 절제불가능한, 전이성 위암 및 위식도접합부암 환자 904명을 대상으로 XP (capecitabine, cisplatin) 투여군과 XP에 cetuximab 병용군을 비교한 3상 임상연구이다.¹³ 이 연구의 보고에 따르면 무진행 생존기간과 전체 생존기간의 증가는 관찰되지 않았고, 오히려 3/4도의 피부 독성이 병용군에서 많았다고 발표하였다.

3) AVAGAST 연구

본 연구는 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)를 억제하는 단클론 항체인 bevacizumab을 이용하여 진행성 위암 및 위식도접합부암 774명을 대상으로 XP 투여군과 bevacizumab 병용군으로 나누어 무작위 배정하여 진행되었다.¹⁴ 중앙 전체생존값은 bevacizumab 병용군과 XP 투여군 각각 12.1개월과 10.1개월로 통계적인 의미 있는 차이는 없으나 ($p=0.1002$), 무진행 생존률과 종양반응률에서는 6.7개월과 5.3개월($p=0.0037$)과 46%와 37%($p=0.0315$)로 bevacizumab 병용군에서 우월한 치료 성적을 보고하였다. 치료 독성면에서 대부분은 큰 차이가 없었으나, 3도 이상의 고혈압 발생이 bevacizumab 병용군에서 상대적으로 높게 관찰이 되었다.

국소 진행성 위암에서의 수술 전 항암요법

직장암, 유방암 및 식도암에서 수술전 항암요법의 유용성에 대해서는 많은 긍정적인 연구결과가 보고되었으나, 위암에 대해서는 종양의 근치적 절제율과 생존에 관련하여 여전히 논란의 여지가 남아 있다. 수술 전 항암치료는 종양의 병기를 낮추어 근치적인 절제율을 높일 수 있고, 미세 원격전이를 초기에 치료할 수 있으며, 술 전 항암요법의 반응을 수술시 확인하여 수술 후 추가 항암요법을 결정하는데 도움이 된다. 또한 수술 후 발생하는 여러 위장관 증상과 체중 감소로 인한 수술 후 항암치료가 지연 및 중지되는 상황을 줄일 수 있는 장점이 있으나, 한편으로는 완치를 기대할 수 있는 수술시기 지연과 수술 전 항암 치료에 따른 항암제 독성으로 수술 전후의 유병률과 치사율을 높일 수 있으며, 술 전 항암치료 후 임상적인 반응 평가와 실제 병리학적인 호전의 일치률이 상이하다는 점에서 위암의 수술 전 항암화학요법은 좀 더 많은 연구가 필요하다.

1) MAGIC 연구

본 연구는 절제 가능한 국소 진행형의 위암과 식도-위 접합부 선암을 가진 환자를 무작위로 분류하여 수술 단독인 군($n=253$)과 수술 전후 화학요법을 하는 군($n=250$)으로 나누고, 화학요법군은 epirubicin, cisplatin과 5-FU지속 정주투여로 하여 수술 전후 각각 3 cycles 투여하는 방법으로 진행되었다.¹⁵ 연구 결과 5년 생존률은 수술 전후 화학요법군과 수술 단독군 각각 36과 23%이고, 전체 생존률($p=0.009$) 및 무진행 생존률($p<0.001$)에 있어서 통계적으로 수술 전후 화학요법군이 유의하게 우월하였다. 또한 수술 후 합병증과 30일 내 사망률은 각각 46, 45, 5.6, 5.9%로 두 치료 방법에 있어 큰 차이가 없음을 보고하였다.

2) FFCD 9703 연구

이 연구는 절제 가능한 위암 또는 식도 선암 환자를 대상으로 한 연구로 무작위로 111명의 수술 단독인 군과 113명의 수술 전후 화학요법을 받는 군으로 나누어 수행되었으며, 화학항암요법은 IV로 5-FU (5-fluorouracil)과 cisplatin을 투여 받았고, 수술 후 화학요법은 수술 전 항암치료에 반응하는 경우나 림프절 침범이 양성이고 stable disease 상태에 있는 환자에 한해서 시행되었다.¹⁶ 연구 결과 R0 절제율은 수술 전후 화학요법을 시행한 군에서 84%, 수술만 한 군에서 73%

로 화학요법을 한 군이 의미 있게 더 높았으며($p=0.04$), 전체 생존율($p=0.02$)과 무병 생존율($p=0.003$)도 수술 전후 화학요법을 시행한 군에서 유의하게 더 높았고, 5년 생존율도 각각 38%와 24%로 화학요법을 시행한 군에서 더 우월함을 보고하였다.

3) EORTC 연구

본 임상연구는 국소적으로 진행된 절제 가능한 위암 및 식도-위접합부 선암 환자 144명을 대상으로 하여 무작위 수술 전 화학요법을 하는 군에 72명, 수술 단독인 군으로 72명이 배정되어 수행되고, 수술 전 항암제로는 cisplatin과 5-FU, folinic acid를 투여하였다.¹⁷ 본 연구 결과 R0 절제율은 수술 전 화학요법을 받은 군이 81.9%로 수술만 받은 군 66.7%에 비해 유의하게 높았고($p=0.036$), 치료 후 림프절이 음성인 환자의 비율을 보면 수술 전 화학요법을 받은 군이 38.6%로 수술 단독 군에서의 19.1%에 비해 현저히 높았다($p=0.018$). 그러나 한편으로 수술 후 합병증 및 사망률 이외 전체 생존률과 무병 생존률에 있어서는 두 군에서 유의한 차이가 없음을 보고하였다.

결론

위암은 한국에서 가장 많이 진단되는 악성 종양으로 조기 진단과 절제가 유일한 근치적인 치료로 알려져 있다. 그러나 상당수의 환자에서 근치적인 수술 후에 재발하거나 혹은 진단 당시에 이미 수술적인 절제가 불가능 진행성 및 전이성 위암으로 진단되는 경우도 여전히 임상에서 볼 수 있다. 이미 많은 임상연구에서 이러한 완화목적의 항암치료가 최선의 지지치료에 비해 환자의 삶의 질 향상과 생존률의 향상을 보고하고 있고, 실제 임상에서도 우선적인 치료로 권고되고 있다.

현재 우리나라의 경우 서양과 비교하여 D2 림프절 절제가 위암 수술에서 표준적인 치료로 시행되고 있고, 우수한 치료 성적을 보고하고 있다. 더불어 최근에는 임상병기가 2-3기 이상의 경우 수술 후 보조항암치료가 표준적인 치료로 시행되고 있다. 하지만 임상 병기가 3기 이상인 경우에 있어서는 여전히 수술 후 보조항암치료에서 만족할만한 임상 성적을 보고하지 못하고 있다. 이런 관점에서 최근 국소 진행된 위암에서 수술 전 선행항암치료에 대한 관심이 증대되고 있고, 이미 여러 연구를 통하여 근치적인 절제를 향상과 림프절 병기 감소를 보이고, 부작용 측면에서도 항암제 독성에 의한

수술 후 합병증의 빈도는 상대적으로 높지 않은 것으로 보고하고 있다. 하지만 전체 생존률 향상은 통계적으로 큰 차이가 없어 수술 전 항암치료가 표준적인 위암치료로 자리매김하기 위해서는 보다 전향적이고 다기관이 참여하는 대규모 임상연구가 필요하겠다.

색인단어: 위암, 항암치료

REFERENCES

1. World Cancer Research Fund International. Cancer frequency by country, Source: GLOBOCAN 2008 database (version 1.2) [Internet]. London: World Cancer Research Fund International; 2008 [updated 2014 Feb 14]. Available from: www.wcrf.org.
2. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-267.
3. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009;10:1063-1069.
4. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9: 215-221.
5. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al: Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusion fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1547-1553.
6. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III non-inferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
7. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
8. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
9. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.
10. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30:1513-1518.
11. Cook N, Marshall A, Blazeby JM, et al. A randomized phase

- III study of docetaxel versus active symptom control in patients with relapsed esophago-gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl abstr 4023).
12. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
 13. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and Cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-499.
 14. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first line therapy in advanced gastric cancer: a randomized double placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-3976.
 15. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
 16. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
 17. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28:5210-5218.