

재발성 위암의 항암 약물치료

연세암센터 혈액종양내과

정 현 철

서 론

위암에서 수술 후에 나타나는 재발양상 중 간, 폐 혹은 다른 원격장기로의 혈행성 전이는 이미 수술 전에 암세포의 미세 전이가 있던 상태에서 나타나는 현상이며, 후복막 재발 역시 수술 전에 이미 림프절로 암세포의 미세 전이가 존재하다가 수술 후에 재발하여 나타나는 양상이다. 반면, 절제 변연이나 복강내 재발은 수술 중 혹은 수술 후에 암세포의 파종에 의해 나타난다. 침윤성 위암의 경우 수술 술기와 관련되어 약 75%의 환자에서 암세포가 복강 내에서 발견된다.

Table 1. Route and timing of GI cancer recurrence

Recur site	Route for dissemination	Proper nomenclature	Time of dissemination	Time of therapy	Route of therapy
Resection site	Peritoneal space	Spread	Perioperative	Perioperative	IP
Peritoneal surface	Peritoneal	Spread	Perioperative	Perioperative	IP
Liver	Portal vein	Metastases	Preoperative postoperative	Preoperative &	IP, IV, portal vein
Lymph node	Lymphatic	Metastases	Perioperative	Preoperative & postoperative	IP or IV
Systemic sites	Lymphatic to thoracic duct & systemic vein	Metastases	Perioperative	Preoperative & postoperative	IP or IV

1. Tumor cell entrapment hypothesis

위암 수술 후 가장 빈번한 재발부위는 tumor bed이며 두 번째로 높은 부위가 복강이고, 간 문맥을 통한 간 전이가 세 번째로 많이 발생하는 부위이다. 부검 연구결과에 의하면 위암 환자의 30%에서 간 전이가 발견되었고, 췌장암 환자의 70%, 장암 환자의 50%에서 간 전이가 발견되었다. 그 외에도 후복막 부위와 림프절(celiac node)이 재발빈도가 높은 부위이다. 위암 환자의 경우 한 부위에서만 단독적으로 재발하기도 하지만, 대부분의 경우는 여러 부위에서 동시에 재발한다.

위장관 암에서는 수술적 술기에 의해서도 병의 자연적 경과를 변경시킬 수 있다. 즉 절제연이나 복강 내에서의 재발은 수술 중 종양세포가 복강 내로 유출되어 섬유성 삼출물이 고여있는 절제연이나, 박리되어 손상을 입은 복강 표면에 부착하여 성장함으로써 발생하게 된다. 섬유성 삼출물은 암세포가 부착하는 기반을 제공할 뿐 아니라, 암세포를 감싸 인체의 면역체계로부터 보호하여 암세포의 파종과 증식을 유발하게 된다. 이와 같이 복강내로 유출된 암세포는 온전한 복막에서는 자라지 못하며, 손상된 복막이나, omental milky spot, diaphragmatic stomata, 혹은 복막의 lymphatic gap에 잠입하여 종양을 형성하게 된다. 따라서 복막전이는 주로 림프조직을 통해서 발생하게 된다. 복막재발을 억제하기 위해서는 복강내의 유리 암세포와 함께 림프조직에 침투한 암세포를 제거함이 중요하다. 일반적으로 대망 > 골반강 > 장막 > 후복벽 > 전복벽의 순서로 암세포의 부착이 발생하며, milky spot의 수와 전이 암세포의 수는 직접적으로 비례한다. 위암의 경우는 거시적으로 복강 전이가 없음에도 불구하고 milky spot에서 암세포의 전이가 종종 관찰된다.

2. Metastatic inefficiency

Fisher 등은 대부분의 위장관 암환자의 간 문맥내에는 다수의 암세포가 존재한다고 하였다. 그러나 실제로 임상적으로 간 전이가 발생한 환자는 절반이 되지 않는다. Weiss는 이러한 현상을 혈관내의 미세 환경이 암세포가 부착하여 증식하는데 적합하지 못하기 때문이라고 설명하였다. 이같은 혈관내 내피세포에 의해 암세포의 부착과 전이가 용이하지 않게 되는 현상을 “metastatic inefficiency”로 설명한다. 반면 복강 내에서는 이와 같은 현상이 없어 쉽게 암세포의 파종현상이 발생하여 복강 내에서의 암세포 전이정도는 혈관이나 림프액 내에서 보다 약 1,000,000배 높다고 알려져 있다.

복강 내로 암세포가 유출되는 경위는 수술 중 절제되는 림프관과 혈관으로부터 유출되거나, 절제되는 암 조직의 외측으로부터 분리되어 유출된다. 이때 “metastatic inefficiency” 이론에 의하면 아주 소수의 암세포가 복강 내로 유출되어도 종양을 형성하여 재발하게 된다. 그러므로 수술 중 혈액손실이 많은 경우는 암세포의 파종에 의한 복강내 재발 가능성이 높다고 할 수 있다.

본 론

위암은 소화기암 중 비교적 항암요법에 반응이 좋은 것으로 알려져 있으며, 재발성 위암은 완치를 기대하기는 힘들으나 항암 약물요법에 의해서 증세가 완화될 수 있다. 또한 비록 소수의 환자를 대상으로 하였지만 4개의 무작위 임상시험을 통해서 복합항암 약물요법이 고식적인 지지요법보다는 삶의 질이나 생존을 향상시킴이 보고되었다.

재발성 위암에서 여러 가지 항암 약물요법이 단일제제 혹은 다제 병용투여로 시행되거나, 복강 내로 투여되어서 비교적 우수한 반응률이 보고되었지만 아직까지 표준적인 항암 약물요법은 정립되지 않았다. ‘National Comprehensive Cancer Network (NCCN[®]) Clinical Practice Guideline-v.4.2005’에서는 위암에서 ‘증거 2A’ 이상으로 효능이 입증된 ① cisplatin이나 oxaliplatin-based, ② 5-FU-based, ③ taxane-base, ④ irinotecan-based 다제병용 약물요법을 Karnofsky performance status (PS) > 60이나 ECOG PS < 2인 환자를 대상으로 시행하도록 권고하고 있다. 또한 이같이 일차치료에 실패한 환자들에게 이차적 혹은 삼차적인 약물치료의 시행률이 점진적으로 증가되고 있다.

1. 단일제제 투여

위암치료에 단일제제로 투여되어 10% 이상의 반응율을 나타낸 항암제는 5-Fluorouracil (5-FU).

Table 2. Randomized trials of chemotherapy vs best supportive care in advanced gastric cancer

Study	Regimen	Patients	Median survival (mo)	P-value	Improvement in QOL
Pyrhonen et al.	FEMTX	17	12	P<0.001	NA
	BSC	19	3		
Murad et al.	FAMTX (modified)	30	10	P<0.001	NA
	BSC	10	3		
Scheithauer et al.	ELF	18	7.5+	P<0.05	Yes
	BSC	19	4		
Glimelius et al.	(E)LF	31	8	P=0.12 (in multivariate analysis P<0.003)	Yes
	BSC	30	5		

BSC=best supportive care; ELF=epirubicin, leucovorin, 5-Fluorouracil; FAMTX=5-Fluorouracil, doxorubicin, methotrexate; FAMT=5-Fluorouracil, Epirubicin, methotrexate; NA=not available; QOL=quality of life.

mitomycin-C, anthracyclines, cisplatin, methotrexate, etoposide, 등이 있다. 이들은 투여시에 완전관해의 유도는 극히 드물고, 관해가 유도되어도 그 지속기간도 3~4개월로 매우 짧았다. 따라서, 반응을 증가시키고 아울러 생존기간도 연장하기 위해 이러한 약제들은 2제 이상 동시에 투여하는 다제병용 약물요법(combination chemotherapy)이 시도되었다.

Table 3. Single-agent chemotherapy for gastric cancer

Drug	Overall response (%)
Topotecan	0~10
Ftorafur	10
Epirubicin	0~16
Etoposide (oral)	16
Doxorubicin	17
Cisplatin	18
Hydroxyurea	19
Capecitabine	19.4
5-Fluorouracil	21
Trimetrexate	21
Irinotecan	14~23
UFT	15~28
Paclitaxel	17~23
Docetaxel	17~29
Mitomycin C	30
5-Fluorouracil/leucovorin	33~44
S-1	49

UFT, combined uracil and ftorafur; S-1, combined Tegafur, gimestat and otastat potassium

2. 다제 병용 약물요법

다제 병용 투여시에 2상 연구결과에 의하면 대부분 25~50%의 반응률과 6~12개월의 생존 기간을 보고하고 있어 단독 투여에 비해서 비교적 높은 반응률을 보이지만 아직 생존율의 증가에 대한 우수성은 증명되지 못하였으며, 표준요법이 결정되지 못하고 있다.

1980년도 초에는 FAM (5-F, doxorubicin mitomycin C) 요법이 널리 사용되었으며, 1990년도 초반에는 FMA regimen보다 높은 반응률(41% vs. 9%)과 생존기간의 연장(42주 vs. 29주)이 보고된 FAMTX (5-FU, doxorubicin, methotrexate) regimen이 많은 관심의 대상이 되었다. 그리고 1990년대 후반에는 FAMTX regimen보다 우수한 성적(반응률; 45% vs. 21%, 생존기간; 8.9개월 vs. 5.7개월)을 보여준 5-FU 지속주입이 시도되었다.

Table 4. Selected phase II studies in advanced gastric cancer

Regimen	Overall Response (%)	Median Survival (months)
FAM	40	5.5
FAMTX	33~58	6.0~9.0
EAP	18~72.5	7.2~11.0
ELE	14~60	7.8-10.5
FP	41	9~10.6
Epi/L/F	38	NS
ECF	71	8.2
FEMTX	29	12
IP	41.7~58	9
EPE (oral)	16	6
Paclitaxel/5FU	65	12
Paclitaxel/5FU/LV/Cisplatin	51	14
DC	37.2~56	9.0~10.4
IFL	22	7.6
Pscilaxel/Cisplatin	44	11.2
FOLFOX	44.9	8.6
Capecitabine/cisplatin	54.8	10.1
Pacitxel/Carboplatin	33	7.5
Raltitrexed/Oxaliplatin	4.8	4.5
DCF	51	9.3
EDP	47~50	11~11.2

FAM, 5-Fluorouracil (5-FU), doxorubicin, mitomycin; epoxide, doxorubicin, cisplatin; FAMTA, FAM with methotrexate instead of mitomycin; FEMTX, FAMTX with epirubicin instead of doxorubicin; ELF, epoxide, leucovorin, 5-FU, ELF (oral), oral epoxide, leucovorin, tegafur; ECF, epirubicin, cisplatin, 5-FU, DC, docetaxel, cisplatin; IP, irinotecan, cisplatin; IFL, irinotecan, 5-FU, leucovorin; FOLFOX, folinic acid, 5-FU, oxaliplatin; Epi/L/F, epirubicin, leucovorin, 5-FU; FP, 5-FU, cisplatin; DCF, docetaxel, cisplatin, 5-FU, spirubicin, docetaxel, cisplatin

2000년대 들어서 사용되는 약제는 oxaliplatin, taxane (paclitaxel, docetaxel)과 CPT-11 (irinotecan)이 있다. 경구용 약제로는 capecitabine, S-1, UFT 등이 있다. 새로운 약제들의 조합으로 50~60%의 반응률과 10~12개월의 생존율이 유도되고 있다. Docetaxel 혹은 CPT-11은 cisplatin과의 병용으로,

Table 5. Results of Selected randomized trials in advanced gastric cancer

Regimen	Overall Response (%)	Median survival (months)	P value	Reference
FAM	25	7.4	FAM<0.001	Gastrointestinal Tumor Study Group.
FAMe	30	8.6	FAMe<0.07	Cancer 1982;49:1362-1366
FIMe	21	5.7		
Fme	6	4.35		
5-FU	28	9.75	NS	Cocconi et al.
MFC	21	10.75		Cancer Treat Rep 1982;66-1263-1266
Fme	14	NA	NA	Douglass et al.
FAMe	29	NA		J Clin Oncol 1984;2:1372-1381
FAM	39	NA		
AM	29	NA		
FAM	38	7	NS	Cullinan et al.
FA	27	7		JAMA 1985;253:2061-2067
5-FU	18	7		
FAB	40	8.25	NS	Levi et al.
Doxorubicin	13	4.25		J Clin Oncol 1986;4:2348-1355
5-FU	15	7	NS	De Lisi et al.
BAFM	22	6		Cancer Treat Rep 1986;70:481-485
FA	10	5.25	NS	Lacave et al.
FAMe	18	8		J Clin Oncol 1987;5:1387-1393
FAP	19	7.75	P=0.01	Gastrointestinal Tumor Study Group.
FAMe	15	6		J Natl Cancer Inst 1988;80:1011-1015
FAT	20	7.5		
FAMTX	41	10.5	P=0.004	EORTC
FAM	9	7.25		J Clin Oncol 1991;9:827-831
FAMTX	33	7.3	NS	Wilis et al.
EAP	20	6.1		J Clin Oncol 1992;6:541-548
EEP	30	4	NA	Diaz-Rubio et al.
FEM	13	8		Ann Oncol 1992;3:861-863
FP	51	9	NS	Kim NK
FAM	25	7		Cancer 1993;71:3813-3818
5-FU	26	7		
FAM	15	5.6		Cocconi et al.
PELF	43	8.1		J Clin Oncol 1994;12:2687-2693
ECF	45	8.7	P=0.0009	Webb et al.
FAMTX	21	5.7		J Clin Oncol 1997;15:261-267
ECF	46	8.7	P=0.0005	Waters et al.
FAMTX	21	6.1		Br J Cancer 1999;80:269-272
ELF	9	7.2	NS	Vanhoefer et al. (EORTC)
FP	20	7.2		J Clin Oncol 2000;18:2648-2657
FAMTX	12	6.7		

Table 5. Continued

Regimen	Overall Response (%)	Median survival (months)	P value	Reference
PELF	31	7.7	NS	Cocconi et al.
FAMTX	22	6.9		Ann Oncol 2000;14(8):1258-63
DCF	39	10.2	NS	Ajanic et al.
CF	23	8.5		
5-FU	11	7.1	NS	Ohtsu et al.
FP	34	7.3		J Clin Oncol 2003;21:54-59
UFTM	9	6		

FAM, 5-Fluorouracil (5-FU), doxorubicin, mitomycin C; FAME, 5-FU, doxorubicin, methyl-CCNU; FIME, 5-FU, ICRP-159, methyl-CCNU; FMe, FIME without ICRF-159; GTSG, The Gastrointestinal Tumor Study Group; MFC, mitomycin, 5-FU, cytarabine; AM, doxorubicin, mitomycin c; FAB, 5-FU, doxorubicin, carmustine (BCUN); BAFM, carmustine, doxorubicin, 5-FU, mitomycin; FA, 5-FU, doxorubicin, FAP, 5-FU, doxorubicin, cisplatin; FAT, 5-FU, doxorubicin, triazinate; MTX, methotrexate; FAMTX, FAM with methotrexate instead of mitomycin; MMC, mitomycin C; UFT, combined uracil and fluorouracil; EAP, etoposide, doxorubicin, cisplatin; EEP, etoposide, epirubicin, cisplatin; FEM, 5-FU, etoposide, mitomycin C; FP, 5-FU, cisplatin; F, 5-FU; PELF, cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-FU; FEP, 5-FU, 5-FU, hydroxyurea, interferon; AD, doxorubicin, docetaxel; DCF, docetaxel, cisplatin, 5-FU; CF, DCF without docetaxel; UFTM, uracil, tegafur, mitomycin; NA, not available; NS, not significant

oxaliplatin은 5-FU, folinic acid 등과 병용으로, capecitabine은 cisplatin과 병용으로 50~60%의 높은 관해율이 유도되고 있다. 최근의 연구결과로 docetaxel/cisplatin/5-FU의 3제 투여가 cisplatin/5-FU의 2제 투여보다 우수하였다. 특히, capecitabine, UFT, S-1과 같은 경구용 제제는 5-FU 지속주입과 비슷한 효과를 보이면서, 중심정맥관 삽입으로 유발할 수 있는 합병증이나 불편함을 피할 수 있어 병용 치료에 대한 연구가 진행되고 있다.

3. 이차 및 삼차요법

이러한 치료는 주로 증상개선과 삶의 질 향상을 위해서 투여되므로 환자군의 선정이 중요하다. 전신수행 상태가 좋은 경우, 일차치료에서 반응률이 낮은 치료제가 시행되었던 경우, 일차치료에서 효능이 있었던 경우, 일차치료에서 용량조절이 없었던 경우 이차치료에서 비교적 효과가 있었다.

4. 복강내 항암 약물치료

근본적으로, 복강내 항암 약물치료에 효과적이기 위해서는 암종이 복강내에만 노출되고 복강내로만 전이해야 한다. 실질 장기내로 혈행성 전이에 의한 병소는 대상이 되지 못한다. 즉, 분화도가 매우 나빠 혈행성 혹은 림프관을 통한 전이가 잘 발생하는 암종은 복강내 치료의 대상이 되지 못한다. 이점은 대상 환자가 매우 한정적이 되는 매우 주요한 요인으로 작용하고 있다. 따라서 복강내 파종성은 높으면서 타장기로의 전이능은 낮은 암종이 가장 적합한 대상이 된다.

복강내에서 혈액으로 흡수되는 속도는 느린 반면, 혈액내에서 제거되는 속도는 매우 빠른 약제가 복강-혈액내의 가장 높은 농도차를 유지시켜주는 약제가 선택된다. 따라서 복강내에만 국한되어 존재하는 암종에서는 이 같은 약리학적 장점이 있는 약제가 전신적 부작용이 최소화되면서 암세포를 고농도의 항암제에 노출시키는 이론적 기본이 된다. 복강내로 약제가 투여된 경우 복강내와 혈액내의 약제 농도비는 two-compartment model로 추정이 가능하다. 즉, 약제가 복강에서 혈액으로 흡수되는 정도는 약제의 복막 투과성(P)과 복막의 크기(A)에 의해 결정되며, 투과성은 대개 약제 분자량의 크기에 반비례한다. 투여 약제의 혈액내 반감기가 짧은 경우 복강과 혈액내 농도의

균형에 일찍 도달하게 되며, 그 이후에는 복강에서 약제가 흡수되는 속도에 맞추어 복강과 혈액 사이에 일정한 농도비를 유지하면서 약제농도가 감소하게 된다. 일반적으로 복강내에서 약제가 대사되는 속도는 혈액내에서 대사되는 속도보다 낮으므로 약제농도의 감소율은 복강내 투여시 상대적으로 낮다. 따라서 복강과 혈액의 농도비가 높게 유지되는 약제는 ① 혈중 반감기가 짧으면서, ② 분자량이 크고, ③ 수용성이며, ④ 이온형을 유지하는 제제들이다. 복강내로 투여하는 항암제는 안전성, 효능 그리고 상술한 예상되는 약리학적 장점에 근거하여 선택하게 된다.

위암에서는 최근들어 무작위화에 의해 수술 직후 시행한 군에서 수술만 시행한 군에 비해 생존율이 증가한 보고가 발표되기 시작하였으나, 수술 후 어느 정도 시간이 지난 후에 intraperitoneal chemotherapy를 시행한 군에서는 생존율의 향상을 얻지 못하고 있다. 따라서 수술 후 즉시 시행하는 복강내 약물치료가 수술 후 일정기간이 지난 후에 시행하는 일반적인 복강 내 약물치료보다는 효과적으로 제시되고 있다.

Table 6. Treatment of peritoneal seeding with gastrectomy plus perioperative IP chemotherapy

Authors	Year	Treatment (patients)	Survival (%)	Survival years	Survival (median month)	p-value
Fujimoto et al.	1989	IP chemo (30)	80.4	1	NA	<0.001
		Hist control (29)	34.2		NA	
		IP chemo (20)	78.0	1	NA	<0.001
		Hist control (7)	0.0		NA	
Yonemura et al.	1991	IP chemo (41)	28.5	3	NA	NA
Yonemura et al.	1995	IP chemo (32)	55.0	3	NA	<0.001
		random control (35)	7.0			
Yonemura et al.	1996	IP chemo (83)	11.0	5	NA	NA
Yu et al.	1999	IP chemo (33)	33.0	5	27.8	0.0098
		random control (31)	31.0		4.9	
Hirose et al.	1999	IP chemo (32)		NA	11.0	0.0479
		Hist control (20)		NA	6.0	
Yu et al.	1999	IP chemo (91)	17.3	3	NA	<0.0000
		Hist control (140)	11.0		NA	

결 론

재발시에 항암 약물치료는 생존율을 향상시키며, 최근의 약제들을 병용투여시에 생존기간이 1년 까지 증가시켰다. 국소재발의 경우 이차적 수술과 함께 복강내 항암약물치료도 한가지 선택사항이 될 수 있다. 또한 이들 환자에서 일차치료 후에 병이 진행할 경우, 전신수행상태가 좋은 환자에서는 적절한 이차 항암 약물요법을 시행함으로써 질병이 조절되고 증상이 개선되는 것을 기대 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs. fluorouracil and doxorubicin vs. fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985;12:2061.
2. Macdonald JS, Schein PS, Wooley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980;93:533.
3. Kelson D, Atiq OT, Saltz L, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:541.
4. 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.
5. Roth AD, Maibach G, Martinelli G, et al. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2000;11:301.
6. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:319.
7. Lonvent C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:4543-4548.
8. Ajani JA, Fodor MB, Yjulandi SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667.
9. Jeung HC, Rha SY, Jang WI, Noh SH, Chung HC. The treatment of advanced gastric cancer by palliative gastrectomy, cytoreductive therapy and postoperative, intraperitoneal chemotherapy. *Brit J Surg* 2002; 89:466-466.
10. Noh SH, Yoo CH, Chung HC, Roh JK, Shin DW, Min JS. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C, 5-fluorouracil and cisplatin for advanced gastric cancer. *Oncology* 2001;60: 24-30.
11. Yu WS, Whang IW, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Am Surg* 1998;64:1104-1108.
12. Yu WS, Whang IW, Suh IS, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998;228:347-354.