

## 위암에서의 수술 전 선행항암화학요법(in the View of Pros)

국립암센터 위암센터

박 숙 련

현재 국소 위암에서 유일한 완치적 치료법은 수술적 절제이나 적절한 수술적 치료에도 불구하고 상당 수의 환자들이 재발을 경험한다. 이에 다학제적 병용 치료 전략에 대해 많은 관심이 있어왔고 특히 최근에는 암의 병기 감소, 근치적 절제율의 증가, 미세 원격전이의 조기 치료 등의 가능성을 가지는 수술 전 선행항암화학요법에 대한 관심이 증대되고 있다. 최근의 3상 임상 연구인 MAGIC trial은 수술 전후 항암화학요법이, 수술 단독에 비해, 병리학적 병기를 감소시키며 국소 재발과 원격 전이를 감소시켜 생존율을 향상시킴을 보고하였고 또 다른 3상 연구인 FNLCC 94012/FFCD 9703 trial 역시, 수술 전후 항암화학요법이 근치적 절제율과 생존율을 향상시킴을 보고하였다. 두 연구는 수술 전후 항암화학요법에 대한 것이지만 수술 후 보조항암화학요법의 불량한 치료 순응도에 비추어 볼 때 치료 성적의 향상은 주로 수술 전 선행항암화학요법에 기인하는 것으로 생각된다. 상기 연구들이 이루어진 서양과 달리 광범위(D2) 림프절 절제술을 표준적 치료로 시행하고 있는 한국의 현실에서 이들 연구결과를 그대로 적용하기에는 어려움이 있으나 한국에서 이루어진, 국소 진행성 위암 환자를 대상으로 한 몇 가지 임상 연구 역시 선행항암화학요법을 통한 근치적 절제율의 증가 및 병기 감소 효과를 시사하였다. 이러한 고무적인 치료 성적에 근거하여 향후 수술 전 또는 수술 전후 항암화학요법이 국소 위암에서 표준적인 치료 전략으로 자리잡을 수 있을 지 결론을 짓기 위해서는 대규모 임상 연구가 시행되어야 할 것이다.

**중심 단어:** 위암, 선행항암화학요법, 수술 전후 항암화학요법

### 서 론

현재 국소 위암에서 유일한 완치적 치료법은 수술적 절제이다. 림프절 절제 범위에 관해서는 아직 논란이 있으나, 한국, 일본 등의 경험이 많은 치료기관에서는 근치적 위 절제술과 확대(D2) 림프절 절제술이 표준적 치료법으로 자리 잡고 있다. 그러나 적절한 수술적 치료에도 불구하고 상당 수의 환자들이 재발을 경험하게 되며 특히 국소 진행성 위

암의 예후는 매우 불량하다. 장막 침범과 주위 림프절 전이가 있는 위암의 경우 5년 생존율은 약 30% 미만에 불과하다.(1,2) 특히 서양에서는 진단 당시 진행된 병기와 수술 방법의 비표준화 등으로 치료 성적이 더욱 불량하여 수술 외에 추가적인 다학제적 병용 치료 전략에 대해 많은 관심이 있어왔다. 위암에서의 다학제적 병용 치료 전략으로는, 근치적 수술 후 보조항암화학요법과 수술 전 선행항암화학요법, 수술 전후 항암화학요법, 그리고 이들 각각에 있어 항암화학요법과 방사선 치료를 병용하는 요법 등이 있다.

현재까지 시행된 대부분의 수술 후 보조항암화학요법 혹은 보조항암화학방사선요법에 관한 연구들은 작은 대상 환자 수, 수술의 질적 문제, 비효과적인 보조항암화학요법의 사용 등에 기인하여 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보이지 못했다. 2001년 Macdonald 등(3)이 위 절제술을 시행 받은 1~4기 위암 환자에서 수술 단독군에 비해 수술 후 보조항암화학방사선 치료군이 더 우수한 생존율을 보임을 발표한 이후 미국 등에서는 수술 후 보조항암화학방사선요법이 표준 치료로 인정되고 있으나 이 또한 불충분한 수술적 치료에 대한 논란으로 한국, 일본 등에서는 표준적 치료로 받아들여지지 못하였다. 최근 일본에서 근치적 절제술을 시행 받은 2, 3기 위암환자를 대상으로 하여 수술 후 S-1 보조항암화학요법과 수술 단독을 비교하는 대규모 3상 임상연구가 발표되었으나(4) 5년 생존율 결과가 나올 때까지 좀 더 추적관찰을 요하며 또한 현재 또 다른 3상 임상 연구가 진행 중이므로 향후 이들 연구 결과가 나오면 위암에서의 수술 후 보조항암화학요법의 역할을 규명할 수 있을 것이다.

한편, 최근 Cunningham 등(5)이 수술적 절제가 가능한 위암 환자에서 수술 전후 항암화학요법과 수술 단독을 비교한 3상 임상 연구 결과를 발표하면서 수술 전 또는 수술 전후 항암화학요법이 국소 위암에서 새로운 치료 전략으로 자리잡을 수 있을지 관심이 증대되고 있다. 본문에서는 국소 위암에서의 수술 전 선행항암화학요법의 이론적 배경과 임상 연구 결과, 그리고 향후 임상 연구의 방향에 초점을 맞추어 살펴보도록 하겠다.

책임저자: 박숙련, 경기도 고양시 일산동구 정발산로 111  
국립암센터 위암센터, 410-769  
Tel: 031-920-1609, Fax: 031-920-0069  
E-mail: sukryun73@ncc.re.kr

접수일 : 2008년 5월 20일, 게재승인일 : 2008년 5월 26일

**본 론**

**1) 수술 전 선행항암화학요법의 이론적 배경**

국소 위암에서 수술 전 선행항암화학요법의 이론적 장점은 다음과 같다. 첫째, 선행항암화학요법은 암의 병기를 감소시켜 근치적(R0) 절제율을 증가시킬 가능성이 있다. 둘째, 전신항암화학요법을 조기에 시행함으로써 수술 전 발견하지 못한 미세원격전을 치료 과정의 초기부터 치료할 수 있다는 것이다. 셋째, 항암화학요법의 생체 내(in-vivo) 감수성을 평가할 수 있어 수술 후 항암화학요법을 결정하는데 도움이 될 수 있다. 넷째, 위암 수술 후 흔히 발생하는 체중 감소 및 여러 위장관 증상으로 수술 후 항암화학요법이 지연되거나 아예 투여 되지 못하는 경우가 발생할 수 있는데 반해 수술 전 선행항암화학요법은 환자의 순응도 면에서 우수할 가능성이 있다.

한편, 수술 전 선행항암화학요법의 이론적 단점은 다음과 같다. 첫째, 수술이 지연되는 동안 암이 진행할 위험성이 있다. 그러나 선행항암화학요법 동안 암이 진행되는 경우는 매우 불량한 예후를 가진 aggressive tumor biology를 나타내는 것으로서 설혹 수술을 먼저 시행하였더라도 조기 재발

등으로 치료 실패의 가능성이 매우 높을 가능성이 있다. 둘째, 항암화학요법과 관련된 독성으로 수술 합병증이 증가할 가능성이 있다. 셋째, 현재로서는 수술 전 정확한 병기 결정이 어려우므로, 수술 단독으로도 좋은 치료 성적을 기대할 수 있는 초기 위암 환자가 불필요하게 선행항암화학요법을 받음으로써 불필요한 항암제 독성에 노출될 위험성이 있다.

**2) 국소 위암에서 수술 전 선행항암화학요법의 안전성**

국소 위암에서 선행항암화학요법에 대한 초기의 2상 임상연구들은 주로 이러한 치료법의 안전성과 시행 가능성을 평가하였는데, 19~58%의 수술 후 이환율과 0~5.3%의 수술 관련 사망률을 보고하여 수술 후 합병증의 증가 없이 안전하게 시행될 수 있음을 시사하였다(Table 1).(6-15) 또한 최근 대규모 3상 임상 연구인 MAGIC trial에서도 수술 전후 항암화학요법군과 수술 단독군 간의 수술 후 합병증 빈도(45.7% vs. 45.3%)와 30일 이내 사망률(5.6% vs. 5.9%)은 차이가 없어(5) 국소 위암에서 수술 전 선행항암화학요법은 안전하게 시행될 수 있다고 결론지을 수 있겠다.

**3) 국소 위암에서 수술 전 선행항암화학요법의 치료 효과**

국소 위암에서 선행항암화학요법에 대해 시행된 2상 임

**Table 1.** Phase II trials of pre-(or peri-)operative chemotherapy in localized gastric cancer

Author	Regimen	Patient selection	No.	R0 rate	pCR	Median survival (months)	2-yr survival	Surgical morbidity	Surgical mortality
Ajani(6) (1991)	EFP x2 → surgery → EFP x3	Resectable	25	72%	0%	15	44%	12.5% (major)	4%
Ajani(7) (1993)	EAP x3 → surgery → EAP x2	Resectable	48	77%	0%	15.5	NA	NA	0%
Kelsen(8) (1996)	FAMTX x3 → surgery → ip FP + iv 5-FU	T3-4 N any or T2 N1-2	56	61%	0%	15.3	40%	34%	4%
Crookes(9) (1997)	FLP x2 → surgery → ip FUDR/CDDP x2	Resectable	59	68%	8%	52	64%	23%	3.6%
Ajani(10) (1999)	FP/INF α-2b x5 → surgery	Resectable, >T1, ≥2 cm	30	83%	7%	30	NA	24% (major)	0%
Schuhmacher (11) (2001)	EAP x3-4 → surgery	III-IV	42	74%	0%	19.1	NA	44%	2.8%
Newman (12) (2002)	IP x2 → surgery → ip FUDR/CDDP x2	≥T3 and/or N+	22	77%	0%	NA	NA	58%	5.3%
Ott(13) (2003)	FLP x2 → surgery	T3-4, N any	49	65%	0%	29	NA	19%	0%
Barone(14) (2004)	EEP x3 → surgery → EEP x3	II, III	25	80%	0%	>40	64%	29%	0%
Brenner(15) (2006)	FP x2 → surgery → ip FUDR/LV x3	T2, N1-2 or T3-4, N any	38	84%	0%	30.3	3-yr OS 45%	29%	0%

pCR = pathologic complete response; EFP = etoposide + fluorouracil + cisplatin; EAP = etoposide + adriamycin + cisplatin; NA = not available; FAMTX = fluorouracil + adriamycin + methotrexate; FP = fluorouracil + cisplatin; ip = intraperitoneal; 5-FU = 5-fluorouracil; iv = intravenous; FLP = fluorouracil + leucovorin + cisplatin; INF = interferon; IP = irinotecan + cisplatin; EEP = epidoxorubicin + etoposide + cisplatin; FUDR = floxuridine; LV = leucovorin.

상연구들은 61~84%의 근치적 절제율과 15~52개월의 다양한 중앙 생존기간을 보고하였다(Table 1).(6-15) 이러한 다양한 치료 성적은 치료 전 병기 결정방법, 대상 환자, 연구 디자인, 항암화학요법의 종류, 수술적 절제 방법 등이 각 연구마다 차이가 있었기 때문으로 생각된다.

한편, 현재까지 시행된 3상 임상 연구는 많지 않은 실정이다. Dutch Gastric Cancer Group은 수술적 절제가 가능한 위암 환자를 대상으로 수술 전 선행항암화학요법(4주기의 FAMTX [5-fluorouracil + adriamycin + methotrexate])과 수술 단독을 비교하는 3상 임상연구를 시행하였는데 저조한 환자 등록율로 전체 56명이 등록된 후 조기 종료되었다.(16) 이 연구에서 수술 전 선행항암화학요법군은 수술 단독군과 비교 시 근치적 절제율(67% vs. 66%)에서 차이가 없었고 5년 생존율은 오히려 열등한 경향을 보였는데(21% vs. 34%,  $p=0.17$ ) 이는 FAMTX regimen의 높은 독성과 낮은 중앙 반응률(32%)에 기인한다고 생각된다.(16)

최근 발표된 대규모 3상 임상 연구인 MAGIC trial은 수술적 절제가 가능한 2기 이상의 위암 또는 하부 식도암 환자 503명을 대상으로 수술 전후 항암화학요법군(수술 전 3주기와 수술 후 3주기의 ECF [epirubicin + cisplatin + 5-fluorouracil])과 수술 단독군을 비교하였다. 수술 전후 항암화학요법군은 더 작은 절제 종양의 크기와(3 cm vs. 5 cm,  $P < 0.001$ ), T 병기( $pT1-2$ , 51.7% vs. 36.8%,  $P=0.002$ )와 N 병기의 감소( $pN0-1$ , 84.4% vs. 70.5%,  $P=0.01$ )를 보였으며 무 진행 생존기간(hazard ratio 0.66,  $P < 0.001$ )과 전체 생존기간(hazard ratio 0.75,  $P=0.009$ ; 5년 생존율 36.3% vs. 23.0%)의 향상을 보였다.(5) MAGIC trial은 수술 전후 항암화학요법에 관한 연구이므로 향상된 치료 성적이 수술 전 선행항암화학요법과 수술 후 보조항암화학요법 중 어느 것에 기인하는지 정확히 평가할 수는 없으나 수술 전 선행항암화학요법은 전체 치료군의 86.0%에서 계획된 3주기의 치료를 완료하였으나 수술 후 항암화학요법은 전체 치료군의 41.6%만이 계획된 3주기의 치료를 완료한 사실에 비추어 볼 때 수술 전 선행항암화학요법의 효과가 주로 반영된 것으로 생각된다.(5)

한편, MAGIC trial 결과에 근거하여 유럽 등에서는 수술 전후 항암화학요법을 표준치료로 인정하는 추세이나 이 연구결과를 한국의 상황에서 그대로 적용하기에는 몇 가지 문제점들이 제기되고 있다. 첫째, 위암뿐 아니라 약 15%의 하부 식도암과 10%의 위식도접합부암 환자가 포함되었다는 것이다. 둘째, 전체 수술을 시행 받은 환자의 약 41%에서만 D2 림프절 절제술이 이루어졌고 약 19%에서는 D1 림프절 절제술이 이루어졌다. 이는 D2 림프절 절제술을 표준 치료로 시행하고 있는 한국, 일본과는 차이가 있다. 셋째, 수술적 절제가 가능할 것으로 판단되는 환자를 대상으로 하였음을 감안할 때 수술 단독군의 근치적 절제율 66.4%와 5년 생존율 23.0%는 한국, 일본 등과 비교 시 매우 낮다는

것이다. 한국에서 근치적 절제율은 78~87%에 이르며(17,18) 수술을 시행 받은 환자의 5년 생존율은 55.9-66%이다.(17,19) 그러나 MAGIC trial의 수술 단독군에서 절제술을 시행 받은 환자의 63%가 T3 이상이었고, 73%가 N1 이상(29%가 N2 이상)인 것을 볼 때 비교적 진행된 병기의 환자 수가 많음을 알 수 있다. 한국에서는 1999년 또는 1997~2001년 사이 수술을 시행 받은 환자의 25~34%만이 T3 이상이었고, 43~45%만이 N1 이상이였으며 1~2기 환자 비율이 45~65%에 이른다.(17,19,20) 이러한 병기 및 림프절 절제 범위의 차이 등이 서양과 아시아에서의 생존율의 차이를 일부 설명할 수 있을 것이다.

그러나 이러한 몇 가지 문제점에도 불구하고 선행항암화학요법군이 수술 단독군에 비해 절제 시 종양 크기가 더 작았고 더 초기의 T와 N 병기를 가졌음은, 상당 수의 환자에서 실제 종양의 병기 감소가 일어났음을 시사하며 선행항암화학요법군에서 국소 재발과(14.4% vs. 20.6%) 원격 전이(24.4% vs. 36.8%) 둘 다 감소를 보임으로써 생존율의 향상을 보였다는 점에서 MAGIC trial은 위암에서 선행항암화학요법의 실질적인 역할을 시사하는 중요한 연구라고 할 수 있겠다.(5)

최근 발표된 또 하나의 3상 임상 연구인 FNLC 94012/FFCD 9703 trial은 수술적 절제가 가능한 2기 이상의 식도하부와 위암 환자를 대상으로 수술 전후 항암화학요법(수술 전 2~3주기의 FP [5-fluorouracil + cisplatin] + 수술 후 3~4주기의 FP)과 수술 단독을 비교하였는데 항암화학요법군에서 근치적 절제율과(87% vs. 74%,  $P=0.04$ ) 5년 무병 생존율(34% vs. 21%, hazard ratio 0.65,  $P=0.0033$ ), 5년 전체 생존율(38% vs. 24%, hazard ratio 0.69,  $P=0.021$ )이 우월하였다.(21) 수술 전후 항암화학요법군에서 병기 감소 경향은 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았는데( $pT0-2$ , 42% vs. 32%,  $P=0.16$ ;  $pN0$ , 33% vs. 20%,  $P=0.054$ ) 이는 수술적 절제(R0 혹은 R1)를 시행한 환자만 대상으로 하여 분석하였으므로 높은 병기를 가질 가능성이 높은 R2 환자가 수술 단독군에서 10% 정도 더 많았는데 이들이 제외되었고, 이 연구는 이전 MAGIC trial의 절반 미만의 작은 환자수를 가져 약한 통계적 검증력을 가졌다는 점을 감안할 때 항암화학요법에 의한 병기 감소의 가능성을 배제할 수는 없겠다.

한편, 한국에서 이루어진 국소 위암에서의 수술 전(혹은 전후) 선행항암화학요법의 임상 연구로는 다음과 같다. 강등(22)은 국소 진행성 위암 환자 107명을 대상으로 수술 전후 항암화학요법(수술 전 2~3주기의 PEF [cisplatin + etoposide + 5-fluorouracil]와 수술 후 3~6주기의 PEF)을 시행한 군과 수술 단독군을 비교한 3상 임상 연구를 보고하였다. 수술 전후 항암화학요법군은 근치적 절제율의 향상을 보이지는 못했으나(intent-to-analysis, 69.8% vs. 61.1%) 수술 후 병기감소(0기=8.5% vs. 0%; IA기=2.1% vs. 0%; IB기=6.4% vs. 0%; II기=12.8% vs. 16.7%; IIIA기=29.8% vs. 18.5%; IIIB기=19.1% vs.

22.2%; IV기=21.3% vs. 42.6%; P=0.006)를 보였다. 전체 생존율 역시 수술 전후 항암화학요법군에서 우수하였으나(3.58년 vs. 2.48년) 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.114).

국립암센터에서는 임상적으로 3~4기(M0 혹은 단일 대동맥림프절 전이)로 진단된 국소 진행성 위암 환자 87명을 대상으로 수술 전 선행항암화학요법군(3주기의 docetaxle + cisplatin)과 수술 후 보조항암화학요법군(3주기의 docetaxel + cisplatin)을 비교하는 2상 임상 연구를 시행하였다.(23) 수술 전 선행항암화학요법군에서 근치적 절제율의 증가(81.4% vs. 72.7%, P=0.33), 전이된 림프절 중앙 개수의 감소(5개 vs. 11개, P=0.10), T 병기 감소(pT0-2, 43.6% vs. 34.2%, P=0.39), N 병기 감소(pN0-1, 53.8% vs. 36.8%, P=0.13)와 전체 병기의 감소(0~2기, 32.6% vs. 20.5%, P=0.20)를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 작은 환자 수를 대상으로 하였고 보조항암화학요법군과 비교한 것이므로 수술 단독에 의한 선행항암화학요법의 효과에 관한 결론을 내릴 수는 없으나 수술을 바로 시행하였던 보조항암화학요법군 환자의 약 55%가 병리학적 병기 4기라는 사실에서 알 수 있듯이 진단 당시 매우 진행된 병기의 환자들을 대상으로 한 연구임을 감안할 때 선행항암화학요법군에서의 50.2%의 3년 생존율은 매우 고무적인 성적으로 생각된다.

상기 4가지 임상 연구에서는 선행항암화학요법 없이 바로 수술을 시행한 대조군이 있으므로 선행요법의 병리학적 병기 감소 효과를 비교적 정확하게 평가 할 수 있다고 생각된다. 이들 연구들의 치료 효과에 대한 비교가 Table 2에 요약되어 있다.

**4) 국소 위암에서 수술 전 선행항암화학요법의 치료 순응도 및 독성 측면에서의 장점**

MAGIC trial에서 수술 전 항암화학요법은 전체 치료군의

86.0% (수술 전 항암화학요법을 시작한 환자 중 90.7%)에서 계획된 치료를 완료한 데 반해, 수술 후 항암화학요법은 전체 치료군의 54.8%의 환자에서만 시작될 수 있었고 41.6% (수술 후 항암화학요법을 시작한 환자 중 75.9%)만이 계획된 3주기의 치료를 완료하였다.(5) FNLCC 94012/FFCD 9703 trial에서도 87%의 환자가 수술 전 항암화학요법을 투여 받은 것에 비해 45%의 환자만이 수술 후 항암화학요법을 시작하여 35%의 환자만이 치료를 완료하였다.(21) 국립암센터에서 시행한 연구에서도 수술 전 항암화학요법은 95.3%의 환자가 완료할 수 있었으나 수술 후 항암화학요법은 79.5%의 환자만이 완료할 수 있었다.(23) 수술 전 항암화학요법(TCF [taxotere + cisplatin + 5-fluorouracil])과 수술 후 항암화학요법을 비교하는 또 다른 임상 연구에서도 선행항암화학요법은 74%의 환자가 완료한 것에 반해 보조항암화학요법은 34%의 환자만이 완료하였다.(24) 이러한 결과들은 치료의 순응도면에서 수술 전 선행항암화학요법의 장점을 뒷받침한다고 하겠다.

더구나 국립암센터 연구에서 수술 전 선행항암화학요법은 수술 후 보조항암화학요법에 비해 항암화학요법의 부작용 빈도와 항암제 dose intensity 면에서 여러 장점을 보였다. 수술 전 선행항암화학요법군에서 설사(46.5% vs. 89.5%, P < 0.001), 간 효소 수치 증가(9.3% vs. 26.3%, P=0.04), 3~4도의 호중구감소증(37.2% vs. 60.5%, P=0.03), 3~4도의 백혈구감소증(14.0% vs. 34.2%, P=0.03)의 빈도가 유의하게 낮았다.(23) 또한 수술 후 보조항암화학요법군에서는 독성으로 인한 치료 지연이 흔하여 항암제의 dose intensity가 낮았다(docetaxel; 95.8% vs. 87.1%, cisplatin; 94.4% vs. 88.2%). 이러한 보조항암화학요법군에서의 치료 순응도의 감소와 독성 증가는 위 절제술 후의 영양 결핍이나 체중 감소 등과 일부 관련이 있을 것으로 생각되는데 실제 보조항암화학요법군

**Table 2.** Comparison of trials of pre-(or peri-)operative chemotherapy in localized gastric cancer between the West and Korea

	MAGIC(5)	FNLCC(21)	Kang et al(22)	NCC Korea(23)
No. of patients	503	224	109	87
Regimen	ECF x3 → surgery → ECF x2	FP x2-3 → surgery → FP x3-4	PEF x2-3 → surgery → PEF x3-6	DP x3→surgery
Increase of R0 rate	2.9% ↑ (66.4%→69.3%)	11% ↑ (73%→84%)	8.7% ↑ (61.1%→69.8%)	8.7% ↑ (72.7%→81.4%)
Downstaging	Yes	No	Yes	No
Increase of pT0-2	14.9% ↑ (36.8%→51.7%)	10% ↑ (32%→42%)	NA (increase of stage II: 13% ↑ [16.7%→29.8%])	9.4% (34.2%→43.6%)
Increase of pN0-1	13.9% ↑ (70.5%→84.4%)	13% ↑ (20%→33%) in pN0	NA	17% ↑ (36.8%→53.8%)
Survival improvement	Yes	Yes	No	NA
Increase of 5-yr OS	13% ↑ (23%→36%)	14% ↑ (24%→38%)	2.48 yrs → 3.58 yrs in median survival	NA

ECF = epirubicin + cisplatin + 5-fluorouracil; FP = 5-fluorouracil + cisplatin; PEF = cisplatin + etoposide + 5-fluorouracil; DP = docetaxel + cisplatin; NA = not available; OS = overall survival.

에서는 수술 후 약 9%의 체중 감소가 있었고, 이에 반해 선행항암화학요법군에서는 항암화학요법 동안 약 0.5%의 체중 증가가 있었다.

### 5) 위암의 수술 전 선행항암화학요법에 관한 향후 임상 연구의 방향

(1) **효과적인 항암화학요법의 개발:** 선행항암화학요법으로 종양의 병기감소를 얻기 위해서는 종양 반응률이 높은 항암제를 필요로 하는데, 이는 대개 더 큰 독성을 야기할 수 있다. 따라서 치료의 순응도가 높은 수술 전 선행항암화학요법이 수술 후 보조항암화학요법에 비해 이러한 목적을 달성하는데 더 적합하다. 또한, 전이성 위암에서의 고무적인 치료 성적을 감안할 때 기존 항암제와 표적치료제의 병용 또한 생각해볼 수 있는데,(25) 현재 이에 관한 3상 임상 연구가 진행 중이다 (MAGIC-B trial: 수술 전후 항암화학요법 ECX [epirubicin + cisplatin + capecitabine] ± bevacizumab [항-VEGF 단클론 항체]). 한편, Ajani 등(26-28)이 선행항암화학방사선요법으로 20-30%의 높은 병리학적 완전 관해율을 보고하였고, 병리학적 완전 관해율을 보인 환자에서 더 우월한 생존율을 가짐을 보고하였는데, 일반적으로 항암화학요법에 비해 더 높은 병리학적 관해율을 유도할 수 있는 항암화학방사선요법이 궁극적으로 예후의 증가를 가져올 수 있을지에 대해서는 향후 연구가 필요한 실정이다.

(2) **치료 전 임상적 병기 결정:** 내시경 초음파는 79~92%의 비교적 높은 정확도로 병리학적 T 병기를 예측할 수 있으나(29) 내시경 초음파나 컴퓨터단층촬영 등 임상적 병기 결정 방법으로 림프절 전이 여부를 정확히 평가하기는 어렵다. 1cm 이상 림프절이 커져 있더라도 전이가 없을 수 있고, 정상 크기의 림프절이라도 microscopic (0.2~2 mm) 혹은 macroscopic (>2 mm) 전이가 있을 수 있기 때문이다. 결과적으로, 수술 전 선행항암화학요법에 대한 임상 연구에서 주로 T 병기를 근간으로 하여 환자 선정을 하고 있는 실정이다. 선행항암화학요법의 대상 환자의 선정과 치료 효과 판정을 위해서는 치료 전 정확한 병기 결정이 필수적이므로 N 병기 등을 포함한 병기 결정 방법에 대한 연구가 수반되어야 할 것이다. 한편, 원격 전이를 배제하기 위해서 컴퓨터단층촬영을 시행하고 있으나 파종성 복막 전이 등은 이를 통해 발견하기 어려운 경우가 많으므로 선행항암화학요법에 관한 임상 연구 시행 시 치료 전 정확한 병기를 결정하기 위해서는 진단적 복강경 검사를 포함시킬 것을 고려해야 한다.

(3) **수술 전 선행항암화학요법의 대상 환자 선정:** 국소 위암에서 수술 전 선행항암화학요법에 관한 임상 연구 수행 시 어떤 환자를 대상으로 할 지에 대해서는 현재 정해진 바가 없다. 많은 2상 임상 연구에서 1) 수술적 절제가 가능한 모든 환자를 대상으로 하거나 2) N 병기와 상관없이 T3-4 혹은 T2N1-2, 3) T3 이상 혹은 N+, 4) 전체 병기 2~3

기, 혹은 5) 전체 병기 3-4기 등 다양한 병기의 환자를 대상으로 하였다(Table 1). MAGIC trial과 FNLCC 94012/FFCD 9703 trial은 임상적 병기 2기 이상(T2 이상)으로서 수술적 절제가 가능한 환자를 대상으로 하였고 실제 수술 단독군의 병리학적 병기 분석 시 63.2~68%의 환자가 T3-4였으며 73.1~80%의 환자가 N1-3이었다. 선행항암화학요법의 대상 환자 선정에 있어서는 서양과 아시아에서 다른 관점을 가질 수 있는데 한국, 일본 등에서는 2, 3기 환자의 5년 생존율이 각각 69%, 30~50%에 이르지만, 서양에서는 각각 29~55%, 8~38%에 불과하여 수술 성적에 있어 큰 차이를 보이기 때문이다.(19,30-33) 따라서 선행항암화학요법에 관한 임상 연구 디자인에 있어 생존율 증가 목표 및 대상 환자 설정 시 이를 고려해야 할 것이다.

한편 MAGIC trial의 수술 단독군에서 8.3%의 T1 병기의 환자가 포함되었는데(5) 이를 통해 수술 전후 항암화학요법군에도 치료 전부터 T1 병기의 환자가 포함되었음을 유추할 수 있고 이들은 수술 단독으로도 우수한 생존율을 가져 선행항암화학요법에 의한 추가적인 생존율의 증가를 보일 가능성이 낮으므로 불필요하게 항암제 독성에 노출되었을 가능성이 높은 환자라고 하겠다. 따라서 올바른 대상 환자의 선정을 위해서는 앞서 기술한 수술 전 병기 결정의 정확도를 향상시키기 위한 노력이 선행되어야 할 것이다.

(4) **수술 전 선행항암화학요법의 치료 효과 평가:** 대개의 국소 위암에서 영상학적 검사 상 확실한 측정 가능 병변이 없는 경우도 흔하므로 전이성 위암에서 흔히 사용되는 종양 반응 평가 방법으로는 선행항암화학요법의 치료 효과를 판정하기가 어렵다. 또한 현재 수술 전 병기 결정 방법의 부정확성 때문에 치료 전 임상적 병기와 수술 후 병리학적 병기를 비교하여 종양 병기 감소 등의 치료 효과를 평가하는 것 역시 제한적이다. 따라서, 현재까지는 수술 전 선행항암화학요법에 관한 임상 연구에서의 일차 종점(primary endpoint)은 여전히 근치적 절제물과, 더 중요하게는 생존율이어야 할 것이다. 그러나, 선행항암화학요법 후 양전자단층촬영을 통한 metabolic response와 병리학적 관해 여부는 치료 효과를 조기에 판정할 수 있게 하는 장점이 있으므로, 이들이 생존율에 미치는 영향에 대해 향후 전향적 연구가 필요한 상황이다.

## 결론

최근 위암에서 근치적 절제물을 향상시키고, 궁극적으로 생존율을 증가시키기 위해 수술 전(혹은 전후) 선행항암화학요법에 대한 임상 연구가 활발히 이루어지고 있는 추세이다. 최근 여러 2, 3상 임상 연구들에서 이러한 치료 전략의 우수한 효과가 보고되고 있으나 이들 연구 대부분이 서양에서 시행된 것으로, 위암의 수술 방법과 치료 성적 등에 큰 차이를 보이는 한국, 일본 등의 치료 현실에 그대로 받아

들이기는 어려운 상황이다. 그러나 한국에서도 예후가 불량한 국소 진행성 위암환자를 대상으로 수술 전 선행항암 화학요법에 관한 몇몇 임상 연구를 시행하였으며 소규모 연구들이긴 하나 근치적 절제술의 향상 및 종양 병기 감소, 보조항암화학요법에 비해 우수한 치료 순응도 등의 가능성을 보인 바 있다. 또한 D2 림프절 절제를 표준 수술법으로 시행하여 서양에 비해 우수한 수술 성적을 보인다고 하더라도 여전히, 2기의 경우 약 30%, 3기의 경우 약 50~70%의 환자가 암의 재발로 인해 사망하는 현실에서 다학제적 병용치료 전략으로서 항암화학요법을 고려할 수 있겠고 특히 보조항암화학요법에 비해 우수한 치료 순응도를 고려할 때 선행항암화학요법의 역할이 기대된다. D2 림프절 절제술을 표준적으로 시행하고 있는 한국, 일본 등의 현실에서 선행 항암화학요법의 정확한 역할을 규명하기 위해서는 향후 대규모 임상 연구가 필요하다.

## REFERENCES

- Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, Paraschou P, Batsis C, Kappas AM. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients: a prospective with quality control 10-year follow-up study. *Br J Cancer* 2001;84:1602-1609.
- Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:274s-275s.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, 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.
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
- Ajani JA, Ota DM, Jessup JM, Ames FC, McBride C, Boddie A, Levin B, Jackson DE, Roh M, Hohn D. Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer* 1991;68:1501-1506.
- Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, Sugarbaker DJ, Dumas P, Gray C, Vena DA, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1839-1844.
- Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, Gerdes H, Lightdale C, Botet J, Lauers G, Klimstra D, Huang Y, Saltz L, 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;14:1818-1828.
- Crookes P, Leichman CG, Leichman L, Tan M, Laine L, Stain S, Baranda J, Casagrande Y, Groshen S, Silberman H. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. *Cancer* 1997;79:1767-1775.
- Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, Pisters PW, Feig B, Dumas P, Evans DB, Raijman I, Hargraves K, Curley S, et al. Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2403-2411.
- Schuhmacher CP, Fink U, Becker K, Busch R, Dittler HJ, Mueller J, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 2001;91:918-927.
- Newman E, Marcus SG, Potmesil M, Sewak S, Yee H, Sorich J, Hayek M, Muggia F, Hochster H. Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2002;6:212-223; discussion 223.
- Ott K, Sandler A, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Busch R, Kollmannsberger C, Siewert JR, Fink U. 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.
- Barone C, Cassano A, Pozzo C, D'Ugo D, Schinzari G, Persiani R, Basso M, Brunetti IM, Longo R, Picciocchi A. Long-term follow-up of a pilot phase II study with neoadjuvant epidoxorubicin, etoposide and cisplatin in gastric cancer. *Oncology* 2004;67:48-53.
- Brenner B, Shah MA, Karpeh MS, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Klimstra DS, Tang LH, Kelsen DP. A phase II trial of neoadjuvant cisplatin-fluorouracil followed by postoperative intraperitoneal floxuridine-leucovorin in patients with locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1404-1411.
- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselar ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:643-649.
- Park CH, Song KY, Kim SN. Treatment results for gastric cancer surgery: 12 years' experience at a single institute in Korea. *Eur J Surg Oncol* 2007.
- Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resec-

- tion. *Cancer Res Treat* 2006;38:13-18.
19. Kim JP. Surgical results in gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;17:132-138.
  20. Korea Gastric Cancer Association. Nationwide gastric cancer report in Korea. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2002;2: 105-114.
  21. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouche O, Segol P, Bedenne L, Rougier P, Ychou M. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:200s (abstract 4510).
  22. Kang YK, Choi DW, Im YH, Kim CM, Lee JI, Moon NM, Lee JO. A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15: 215 (abstract 503).
  23. Chun J, Park S, Kim H, Kim Y, Ryu K, Lee J, Lee J, Kim C, Lee J, Bae J. Randomized phase II trial of neoadjuvant vs. adjuvant docetaxel plus cisplatin in patients with locally advanced gastric carcinoma: an interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:186 (abstract 4030).
  24. Roth A, Biffi R, Stupp R, Morant R, Schuller J, De Braud F, Huber O, Fazio N. Comparative evaluation in tolerance of neoadjuvant versus adjuvant docetaxel based chemotherapy in resectable gastric cancer in a randomized trial of the swiss group for clinical cancer research (SAKK) and the European Institute of Oncology (EIO) *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 7):vii17 (abstract O-0019). 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Jun 27-30, 2007.
  25. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24: 5201-5206.
  26. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2774-2780.
  27. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:1237-1244.
  28. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, 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;24:3953-3958.
  29. Rosch T. Endosonographic staging of gastric cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995;5: 549-557.
  30. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M, Schmidt-Matthiesen A, Dahl O. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer* 1998;34:1480-1489.
  31. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88:921-932.
  32. 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.
  33. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228:449-461.

**= Abstract =**

### **Preoperative Chemotherapy in Advanced Stomach Cancer (Pros)**

**Sook Ryun Park, M.D.**

Center for Gastric Cancer, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea

In gastric cancer, the only potentially curative treatment is surgery that attempts to achieve curative (R0) resection. However, despite the use of curative resection, a recurrence develops in a high percentage of patients, especially in cases of serosa and/or lymph node involvement. As a strategy to improve the survival of the patients with resectable advanced gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy has been evaluated in several phase II trials and a few phase III trials. The results of these trials have confirmed the feasibility and safety of this approach with no apparent increase in surgical complications. Recently, the findings of a large phase III randomized trial (MAGIC trial) have indicated that compared to the use of surgery alone, perioperative chemotherapy, using both a neoadjuvant and adjuvant strategy, decreased the number of T and N stage cancers and improved survival. The results of another recent phase III trial (FNLCC 94012/FFCD 9703) also showed that compared to the use of surgery alone, perioperative chemotherapy improved the R0 resection rate and survival. In both trials, the improved outcomes may be attributed to the use of neoadjuvant chemotherapy because of poor compliance with adjuvant chemotherapy. These results cannot be directly translated to clinical practice in Korea due to differences in surgical techniques and outcomes. However, the findings of a few small phase II and III trials performed in patients with locally advanced gastric cancer in Korea have also suggested that neoadjuvant chemotherapy would result in the improvement of the R0 resection rate and down-staging of the disease. More effective chemotherapy regimens are needed in future large randomized trials to determine the subset of patients that will benefit from neoadjuvant chemotherapy and to determine the extent of benefit. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2008;8:57-64**)

---

**Key Words:** Gastric cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Perioperative chemotherapy