

## 진행성 위암에서의 수술 전 항암화학요법 치료 (in the View of Cons)

고려대학교 의과대학 중앙혈액내과

오 상 철

위암은 치료에 있어서 조기 발견을 통한 수술 등에 의해서 치료율이 향상되었지만 조기 위암을 제외하고는 치료 성적이 정체되고 있는 실정이다. 진단 당시 아직도 많은 환자들이 처음부터 수술이 어렵거나 수술이 가능하더라도 치료 후에 재발 등으로 인하여 예후가 좋지 않다. 이를 볼 때 위암의 치료에 수술 이외의 부가적인 치료가 필요하다고 보고 치료율 향상을 위한 많은 시도가 시행되어 왔다. 특히 다른 고형 암에서의 좋은 결과와 수술 전 항암 화학요법 치료의 이론적인 잇점으로 인하여 많은 기대를 가지게 하였으나 현재까지의 연구 결과 만을 볼 때는 그리 희망적이지 않다. 기존의 대부분의 연구가 2상 연구로 의미 있는 결과를 유추하는데 문제점이 있고 3상 연구로 발표된 몇몇 연구는 드물기도 하지만 이를 수술 전 항암 화학요법의 효과로 받아들이는 데는 문제가 많다. 순수하게 수술 전 항암 화학요법 치료를 한 연구에서는 오히려 기대와 상반된 결과를 보이고 있다. 그러므로 현재까지의 연구 결과를 가지고 판단한다면 수술 전 항암 화학요법의 치료는 임상 시험 범주 내에서 시행되어야 하며 임상에서 환자에게 권할 수 있는 하나의 표준 치료가 되기 위해서는 좀 더 연구가 필요하다. 현재까지의 비관적인 결과는 약제의 선택에 있어서 문제가 있으며 추후 신약 등을 포함한 약제를 이용한 연구가 필요한 실정이다.

**중심 단어:** 위암, 수술 전 항암화학요법

### 서 론

위암의 치료에 있어서 수술 가능한 병기라고 하더라도 재발을 및 5년 생존율을 볼 때 수술 이외의 부가적인 치료의 필요성이 대두되고 있다.(1,2) 더욱이 Macdonald 등(3)의 연구 이후에 수술 후 보조적 항암화학요법 치료의 유용성에 대해 많은 관심이 집중되고 있는 실정이다. 그러나 이 연구의 대상 환자들이 수술적 기법의 일관성이 유지되고 있지 않고 많은 환자들이 D2 림프절 절제술을 받지 못한

책임저자: 오상철, 서울시 구로구 구로동길 97번지  
고대구로병원 중앙혈액내과, 152-703  
Tel: 02-2626-3060, Fax: 02-866-1643  
E-mail: sachoh@korea.ac.kr

접수일 : 2008년 6월 4일, 게재승인일 : 2008년 6월 11일

상태로 이 연구의 결과를 그대로 받아들이기 어려운 실정이다.

그러나 최근 Sakuramoto 등(4)의 TS-1을 이용한 보조적 항암화학요법 치료는 완전 절제술 후 보조적 항암화학요법 치료의 유용성에 대해서 긍정적인 영향을 미치고 있다고 할 수 있다. 그러나 이러한 보조적 항암화학요법 치료가 위암의 표준 치료로 자리매김하기 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요한 실정이다. 그리고 이러한 환자의 대부분은 수술 가능한 병기에서의 수술 및 수술 후 항암화학요법 치료로서 유일한 완치의 기회를 주는 수술의 대상을 넓히는 데는 한계가 있다. 이점에서 수술 전 항암화학요법 치료는 이론적으로 유일한 완치치료법인 수술의 대상자를 확대할 수 있는 의미 있는 시도라고 할 수 있다. 수술 전 항암화학요법 치료 또는 항암화학방사선 치료는 이미 직장암(5), 유방암(6), 식도암(7) 등에서 유용성을 인정받고 있으나 위암에서는 현재까지 논란의 여지가 남아 있다.

### 본 론

위암의 치료에 있어서 수십 년간 수술의 역할에 대해서 이견이 있을 수 없다. 하지만 새로운 약제를 통한 항암화학요법 치료의 발달로 인하여 항암화학요법 치료를 수술에 추가하는 것이 위암의 치료에 부가적인 이득이 있지 않겠나 하는 점이 새삼 주목을 받고 있다. 과연 수술 전 항암화학요법이 현재 추천할 만 한가? 라는 질문은 과거에도 있었으며 그 동안 몇몇 연구가 이에 대한 해답을 얻기 위해 진행되어 왔다. 수술 전 항암화학요법 치료의 장점은 이론적으로 다음과 같은 면에서 생각해 볼 수 있다. 첫째, Micrometastasis를 차단하여 전신 재발을 막을 수 있다는 것이다. 둘째, Downstaging를 통해서 완전 절제율을 높일 수 있다는 점이다. 셋째, 수술 전 항암화학요법의 반응을 수술 시 확인하여 수술 후 보조적 치료로 검증된 약제 선택을 할 수 있다는 점이다. 넷째, 보조적 요법이 필요하다면 수술 전 시기가 수술 후 보다는 영양학적인 면에서 우월하다는 것이다. 그리고 약제 전달에 있어서도 수술 전 시기가 수술 후 시기 보다 혈관 등 좋은 암 주변 환경을 갖고 있는 것은 사실이다.

그러나 이러한 수술 전 항암화학요법은 간과해서는 안 되는 몇 가지 단점이 있다. 첫째, 완치를 기대할 수 있는 치료인 수술시기의 연기이다. 수술의 연기로 인해서 환자는 유일한 완치의 기회를 놓칠 수도 있다. 이 기간에 병이 진행되는 경우에는 수술의 적응증이 되지 않아 결국 환자에게 치명적인 결과를 유도할 수 있다. 둘째 수술 전 항암화학요법 치료가 수술 전 후의 유병률과 치사율을 높일 수 있다는 점이다. 실제 시행되었던 임상 시험에서 많은 환자들이 항암화학요법 치료의 독성, 또는 다른 이유에 의하여 수술을 거부하는 사례도 있어 이러한 점은 수술 전 항암요법 치료의 단점으로 여겨진다. 그 동안 많은 1상, 2상 연구들(8-10)에서 많게는 50% 내외의 downstaging 효과를 보고 하고 있다. 과연 수술 전 항암화학요법 치료가 충분한 환자에서 downstaging의 효과를 보여주고 있는지는 기존의 연구를 통해 확인할 필요가 있다. 결론적으로 말하면 수술 전 항암화학요법 치료의 효과 중 가장 중요한 downstaging의 효과는 위암에서 아직 논란의 여지가 있다.

Kelsen 등(11)의 연구에 의하면 수술 전 FAMTX (fluorouracil, doxorubicin, metrotrexate)를 3회 시행하고 수술 후 다시 복강 내 5-FU+ cisplatin / 정맥 내 5-FU 주입을 시행하였다. 그리고 치료 시작 전에 내시경적 초음파(EUS-1)를 시행하고 수술 직전에 내시경적 초음파(EUS-2)를 다시 한 번 시행하였다. 이 연구에 의하면 치료 시작 시점의 내시경적 초음파(EUS-1)에서 보였던 임상병기와 수술 후 병리학적 병기와와의 단순비교에서는 downstaging의 효과를 보인다. 치료 시작 시점의 임상병기에서 T2 Nany 인 환자가 2명에서 수술 후 병리학적 병기에서 22명, 치료 시작 시점의 임상병기 T3 Nany가 38명에서 수술 후 병리학적 병기가 19명으로 그 효과는 확인할 수 있었다(Table 1). 여기에서 간과해서는 안될 것은 이것은 임상병기와 병리학적 병기와와의 단순비교라는 것이다. 임상병기와 수술 후 얻을 수 있는 병리학적 병기와는 실제 다른데 이 연구에서도 이를 확인할 수 있다. 즉, 수술직전에 시행한 내시경 초음파(EUS-2)를 이용한 진단병기와 수술 후 병리학적 진단병기와 비교해 보면 전체적으로 병리학적 진단병기보다 overstaging된 경우는 46%, understaging이 된 경우는 5%, match된 경우는 49%의 경우에 해당되었다(Table 2). 50% 이상에서 수술 직전의 임상병기와 수술 후 병리학적 병기와는 상이한 결과를 보여주고

있다.

그 외에도 Barone 등(8)의 연구에서도 임상 병기와 수술 병기가 일치한 경우는 60%에 불과하였다. 즉 downstaging effect 이라고 생각 된 것이 실제로는 많은 경우가 임상적 진단병기와 병리학적 진단병기의 차이였던 것으로 생각이 된다. 이를 보면 위암에서의 수술 전 항암화학 요법치료의 downstaging 효과가 뚜렷하다고 할 수 없다. 실제적인 downstaging 효과를 보기 위해서는 같은 방법의 진단병기로 확인하는 것이 중요하다. 그러나 임상에서 수술 후 병리학 적 진단병기와 비교할 수 있는 임상병기를 진단하기가 현실적으로 매우 어렵다.

무작위 연구 중 수술 전 항암화학요법의 효과를 보여준 강 등(12)의 연구에 의하면 수술 전 항암화학치료 및 수술 군이 수술 단독 군보다 완전 절제율이 높고 수술 후 병기에서 두 군에서 확실히 차이가 있었으나(p=0.006) 전체 생존율에는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 이 연구결과를 자세히 보면 이 연구는 장기간에 걸쳐서 107명의 환자를 대상으로 하였으며 일부 환자는 pancreas를 침범한 환자를 대상으로 하였고 수술 전 또는 수술 후 항암화학요법에 의한 효과의 차이인지를 알기 어렵다. 그리고 대상환자가 적어 통계학적인 의미를 두기가 어렵다. 이 연구로서 수술 전 항암화학요법의 효과를 검증하기는 어렵다.

무작위 3상 연구 중 유일한 논문으로 보고된 수술 전 항암화학요법 치료의 효과를 보고자 했던 연구로 Dutch trial (13)에 의하면 수술 단독 군보다 FAMTX를 3회 썼던 군에서 중앙생존기간이 18.2개월로 수술군의 30.3개월보다 오히려 감소하였고 5년 생존율은 21%로 수술 단독군의 34% 보다 감소한 성적을 보였다. 이 연구는 환자의 저조한 등록과 연구의 목적과 상반된 결과에 인하여 중간에 중단되었다. 3상 연구에서 오히려 결과가 예측한 바와 반대로 나왔던 것이다.

최근의 서구에서는 Magic 연구(14)로 인하여 수술 전 항암화학요법의 효과를 긍정적으로 보고 있다. 그러나 이 연구는 받아들이기에는 여러 가지 면에서 비판을 받고 있는데 첫째 대상환자에 식도암, EG junction 암 등을 포함하고 있어 대상 환자 군이 이질적이며 둘째는 연구를 진행하면서 많은 환자들이 임상시험에서의 중도 탈락으로 인하여 최종 자료 분석에서 누락되어 결론을 도출하는데 문제가

**Table 1.** Predicted TNM of EUS-1 versus pathologic-proven TNM(11)

TNM stage	EUS-1	pTNM
T1	0	2
T2Nany	2	22
T3Nany	38	19
T4Nany	3	1

**Table 2.** EUS-2-predicted versus pathologic-proven tumor stage(11)

EUS-2	pT stage			
	T1	T2	T3	T4
T1	0	1	0	0
T2	2	4	0	0
T3	0	14	14	1
T4	0	0	1	0

있으며 수술 방법도 D2이외의 방법을 허용 하였고 림프절 절제 범위를 수술의가 정하도록 하여 임상 시험 기간 동안 수술 방법의 일관성을 확보하지 못하였다. 또한 결과 분석에서 보면 EG junction 암에서만 효과가 있었고 5년 생존율도 기존의 연구에 비하여 낮아 수술 전 항암화학요법 치료가 효과적인 치료라고 하기에는 문제가 있다. 수술 전 항암화학요법 치료의 효과를 확인하기 위해서는 먼저 정확한 임상적 병기 진단이 중요하다. 이 연구에서 처음 계획된 시험 계획에 맞춰 완료한 환자는 40%에 불과하다. 이는 수술 전 항암화학요법치료가 독성이 심할 수 있음을 보여 주는 증거가 될 수 있다. 또한 이를 다 감수한다 하더라도 Magic study는 수술 전 항암화학요법의 효과를 입증하기 위한 연구라기 보다는 수술 전 후의 항암화학요법과 수술의 효과를 확인하는 연구이다. 이 연구에서도 임상적 병기와 병리적 병기를 비교한 연구로서 이는 초반에 언급했듯이 같은 방법에 의한 병기가 아니어서 병기의 하락을 확인하는 데는 문제가 있다. 그러므로 이 연구의 결과는 힘든 항암화학요법 치료와 수술을 충분히 견딜 수 있는 환자들만이 수술 전 후 항암요법치료가 효과적임을 보여 주고 있다.

Ajani 등(15)에서 시행된 2상 연구에서 국소 진행성 위암에서 수술 전 항암화학요법 치료와 동시 항암화학방사선 치료를 시행 시 26%의 병리적 완전 관해와 77%의 완전 절제율을 얻을 수 있었다. 이 연구에서 병리적 완전 관해를 보였던 환자는 1년 생존율이 82%로 병리학적 완전관해를 보이지 못한 환자의 69%로 차이를 보여주어 병리학적 완전 관해의 중요성을 알 수 있다. 하지만 이 연구는 수술 군에 있어 D2 절제율이 50%에 불과하고 모든 병기의 위암이 포함되어 있어 결과를 해석함에 있어 조심해야 한다. 결론적으로 이 연구는 2상 임상 연구로 비교할 대조 군이 없고 높은 병리학적 완전관해 및 완전 절제율 등을 보였다고 하지만 검증할 수 있는 추가 연구가 필요한 실정이다.

**결 론**

현재까지 수술 전 항암화학치료는 어디까지나 임상시험 범주에서 시행되어야 하고 환자에게 임상에서 권고할 수 있는 근거를 보여주는 무작위 3상 연구는 없다. 물론 다양한 약제가 현재 시장에 나오고 있으며 많은 표적치료제가 다른 고형암에서 항암제와 같이 사용시 상승효과를 보이고 있어 이러한 약제를 가지고 수술 전 항암화학치료를 한다면 또 다른 연구결과를 보여줄 수 있을 것이다. 현재까지의 연구 결과를 볼 때 임상에서 환자에게 수술 전 항암화학치료를 권하기 위해서는 좀 더 연구 결과를 기다려 봐야 할 것이다.

**REFERENCES**

1. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med

1995;333:32-41.  
 2. Ng K, Meyerhardt JA, Fuchs CS. Adjuvant and neoadjuvant approaches in gastric cancer. Cancer J 2007;13:168-174.  
 3. Macdonald JS, Smalley SR, 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;345:725-730.  
 4. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007;357:1810-1820.  
 5. Glynne-Jones R, Harrison M. Locally advanced rectal cancer: what is the evidence for induction chemoradiation? Oncologist 2007;12:1309-1318.  
 6. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Br J Surg 2005;92:14-23.  
 7. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 2004;53:925-930.  
 8. Barone C, Cassano A, Pozzo C, D'Ugo D, Schinzari G, Persiani R, et al. Long-term follow-up of a pilot phase II study with neoadjuvant epirubicin, etoposide and cisplatin in gastric cancer. Oncology 2004;67:48-53.  
 9. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P, Ajani JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. Ann Surg 1999;229:303-308.  
 10. Melcher AA, Mort D, Maughan TS. Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) as neoadjuvant chemotherapy in gastro-oesophageal cancer. Br J Cancer 1996;74:1651-1654.  
 11. 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.  
 12. YK Kang DC, YH Im, CM Kim, JI Lee, NM Moon, JO Lee. A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. Proc ASCO 1996;15:215.  
 13. Songun I, Keizer HJ, Hermans J, Klementsitsch P, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). Eur J Cancer 1999;35:558-562.  
 14. 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.

15. 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.

**= Abstract =**

**Preoperative Chemotherapy in Advanced Stomach Cancer (Cons)**

**Sang Cheul Oh, M.D.**

Department of Oncology and Hematology, Korea University, Seoul, Korea

Surgery is the only curative modality for the treatment of gastric cancer. There has been no drastic improvement in the treatment of gastric cancer with chemotherapy. Clinical trials have attempted to demonstrate the benefit of the preoperative chemotherapy for gastric cancer. The benefit of the use of preoperative chemotherapy or chemoradiotherapy has been demonstrated for other solid cancers such as breast cancer, esophageal cancer and rectal cancer. Despite the rationale of the use of preoperative chemotherapy for patients with gastric cancer, the evidence of positive results with the use of preoperative chemotherapy has not been clear. Recently the British Medical Research Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy (MAGIC) study demonstrated the survival benefit of preoperative and postoperative chemotherapy. However, this study had several problems with the use of a heterogeneous population of patients, the method of surgery and the use of perioperative chemotherapy. Further studies with new drugs are warranted to determine the role of pre-operative chemotherapy for patients with gastric cancer. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2008;8:65-69**)

---

**Key Words:** Preoperative chemotherapy, Gastric cancer