

다발성 간 전이가 동반된 진행성 위암의 고식적 항암치료 1례

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실, 소화기내과

신해진 · 정현용 · 문희석 · 성재규 · 강선형

A Case of Palliative Chemotherapy of Advanced Gastric Cancer with Multiple Hepatic Metastasis

Hae Jin Shin, Hyun Yong Jeong, Hee Seok Moon, Jae Kyu Sung, Sun Hyung Kang

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

We report a case of a 55-year-old man who diagnosed with advanced gastric cancer (AGC), with A review of the literature. A 55-year old man was transferred to our hospital for further evaluation and treatment after being diagnosed with adenocarcinoma through endoscopic biopsy during a regular health examination. An abdominal computed tomography (CT) showed AGC, stage IIA (T3N3M0), while an endoscopic examination showed AGC, Borrmann type 2. The patient is currently under observation after undergoing radical subtotal gastrectomy with gastroduodenostomy and subsequent administration of oral chemotherapeutic agents. As an abdominal CT response assessment performed after surgery revealed new metastasis to the liver, the patient received palliative chemotherapy as progressive disease was suspected. After receiving chemotherapy in the order of FOLFOX (5-fluorouracil (5-FU)) + Leucovorin + Oxaliplatin), FOLFIRI (5-FU + Leucovorin + Irinotecan), EAP-II (Etoposide + Doxorubicin + Cisplatin), ELF (Etoposide + Leucovorin + 5-FU), TS-1 (Tegafur + Gimeracil) + Cisplatin, an abdominal CT response assessment showed progressive disease for which the regimen was altered to PFL (Paclitaxel + 5-FU + Leucovorin). The patient has currently completed his second cycle of chemotherapy and after an abdominal CT response assessment, further course of therapy will be decided.

Key Words: Advanced gastric cancer, Palliative chemotherapy

서론

위암은 전 세계적으로 5번째로 흔한 종양이며, 3번째의 암 사망 원인으로 매년 951,000명의 환자가 발생하고, 723,000명이 위암으로 사망한다.¹ 국내에서는 1년에 약 32,000명의 새로운 환자가 발생하여 2번째로 흔한 종양이며, 폐암 및 간암에 이어 3번째의 암 사망 원인이다.²

서양에서 위암은 진단 당시 진행된 병기가 많아 예후가 불량하여 5년 생존율이 20-30% 내외에 불과하다.^{3,4} 이에 비

하여 우리나라나 일본에서는 국가 조기검진의 시행으로 조기 위암의 발견이 많아지면서 5년 생존율이 향상되어 60-70%에 이르고 있다.^{2,3}

위암의 치료에 있어서 원격 전이가 없는 국소성 위암의 경우는 수술적 치료가 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 생존 기간을 보이고 있는 것이 사실이다.

최근에 위암의 분자 유전학적인 특징이 일부 알려지게 되면서 치료 영역에 표적 치료제가 도입되고 있고, 새로운 병합 치료와 수술 전 항암화학요법에 대한 임상 연구가 활발히 진행되고 있어 획기적인 치료법이 개발될 것으로 기대된다.

Received: May 25, 2015. Accepted: June 21, 2015
Corresponding Author: **Hyun Yong Jeong**, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, 282, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-7159, Fax: +82-42-257-5753
E-mail: jeonghy@cnuh.co.kr

이번에 저자들은 T3N3M0 (Stage IIA)의 진행성 위암에서 수술적 치료 후 추적 관찰 도중에 간에 다발성의 전이성 병변들이 새롭게 확인된 환자에서 고식적인 항암화학요법의 실제 임상에서의 적용을 보고하고자 하는 취지에서 본 증례를 준비하였고, 비교적 전신 상태가 양호하고 고통이 아니라면 여러 종류의 다양한 고식적인 항암화학요법에도 큰 부작용 없이 시행할 수 있음을 본 증례 및 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

55세 남자가 건강 검진 위내시경 조직 검사에서 중등도 분화도의 선암으로 진단되어 추가적인 검사 및 치료를 위하여 본원으로 전원되었다. 환자는 고혈압이나 당뇨병과 같은 특이적인 과거력은 없었고, 평소 복용 중인 약물도 없었다.

본원으로 전원 당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 65회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃이었다. 계통적 문진상에서 특별한 증상을 호소하지는 않았고, 신체 검사상에서도 경부에 만져지는 림프절이나 종괴는 없었으며, 복부도 부드럽고 편평하였으며 만져지는 종괴 또한 없었다. 내원 시 시행한 말초혈액 소견은 백혈구 7,900/mm³, 혈색소 14.2 g/dL, 혈소판 242,000/mm³이었으며, 혈청생화학 검사는 AST/ALT 24/30 IU/L, ALP 82 IU/L, 총빌리루빈 0.8 mg/dL, 총단백질 7.2 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, BUN 20.1 mg/dL, 크레아티닌 0.82 mg/dL, CRP 0.1 mg/dL로 정상 범위였다. 단순 흉부 및 복부 촬영에서는 특이 소견은 없었다.



Fig. 1. Endoscopic findings. Endoscopic finding of an ulcerofungating lesion (Borrmann type 2) that infiltrated pre-pyloric antrum along greater curvature, with its surface covered with exudates and spontaneous bleeding.

본원에서 재시행한 위내시경 검사에서 전정부 대만측에서 유문륜에 이르기까지 약 4 cm 크기의 궤양용기성(ulcerofungating) 병변이 관찰되었는데, 병변의 변연부는 미약하게 언덕양의 둔덕과 함께 결절양을 나타내며, 거칠고 불규칙한 표면과 함께 용기성 병변을 보였고, 지저분한 삼출물과 백태가 부착되어 있었으며, 일부에서는 자발 출혈이 동반되어 있었으나, 유문륜은 침범하지 않은 것으로 판단되었다. 내시경적인 진단은 궤양용기형의 진행성 위암이었다(Fig. 1).

복부 전산화단층촬영에서는 위의 전정부에서 유문부에 이르기까지 대만을 따라서 위벽의 비후와 함께 조영 증강이 관찰되었다. 다발성의 림프절(perigastric, common hepatic, portocaval lymph nodes) 비대가 있었으나, 관찰 가능한 범위 내에서 원격 전이는 확인되지 않았다(Fig. 2). 이로써 환자의 최종 영상학적 병기는 T3N3M0[IIA]로 진단하였고, 외과에서 수술적 치료(radical subtotal gastrectomy with gastroduodenostomy)를 시행하였다(Fig. 3).

최종 병리 진단에서는 4.6×3.3×0.9 cm 크기의 중등도 분화도를 갖는 장형의 유두상 선암으로 확인되었다. 종양 색전으로 인한 림프혈관 침윤이 관찰되었으나 절제면은 깨끗하였고, 소만과 대만 부위의 림프절 전이는 없었다. 이로써 수술 후 최종 병리학적 병기는 pT2N0M0[IB]로 진단하였다. 추가 면역조직화학염색에서는 HER2/neu를 포함한 모든 검사에서 음성이었다.

환자는 이후 수술 후 항암화학요법으로 경구 항암제인 Doxifluridine을 복용하면서 외래에서 정기적으로 위내시경, 복부 전산화단층촬영을 시행하면서 추적 관찰을 시행하였다. 수술적 치료를 시행하고 경과 관찰 도중 2년 3개월 뒤에 외래에서 시행한 복부 전산화단층촬영에서 의미 있는 크기의 림프절 종대는 없었으나, 간의 8번, 7번, 5번 분절 구역에 각각

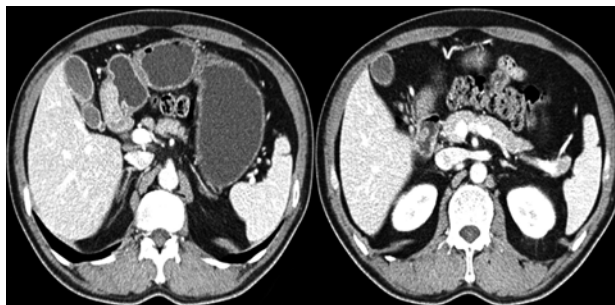


Fig. 2. CT scan showed a focal wall thickening in pyloric antrum along greater curvature with transmural enhancement and smooth outer border (AGC [T3N3M0], stage IIA), with variable sized multiple perigastric, common hepatic, portocaval lymph nodes enlargement.

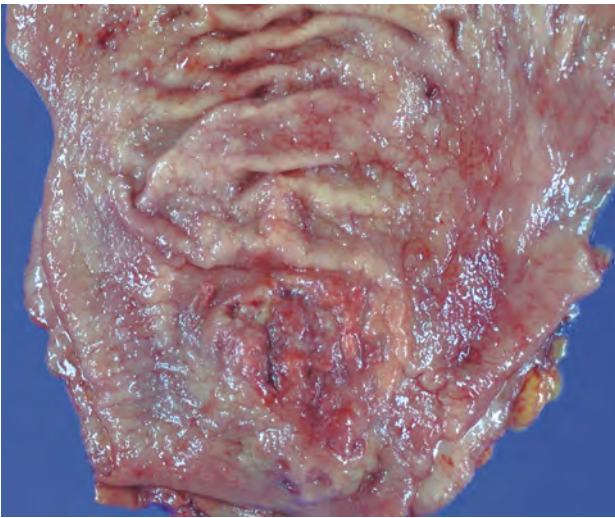


Fig. 3. Macroscopic finding of resected specimen showing an ulcerofungating mass, measuring 4.6×3.3×0.9 cm in size, with lymphovascular invasion.

3.8 cm, 1.5 cm, 1 cm 크기의 전이성 병변들이 새롭게 확인되었다(Fig. 4). T3N3M0(Stage IIA)의 진행성 위암에서 수술적 치료 후 추적 관찰 도중에 간에 다발성의 전이성 병변들이 새롭게 확인되었기 때문에 매우 양호한 전신 상태를 고려하여 고식적인 항암화학요법만을 시행하기로 하고 DP (Docetaxel + Cisplatin) 복합 항암화학요법을 시행하였다.

이후의 반응 평가 복부 전산화단층촬영에서도 간의 전이성 병변들의 크기가 증가하여 진행(progressive disease)으로 판단되어 항암화학요법 약제를 FOLFOX(5-FU + Leucovorin + Oxaliplatin), FOLFIRI (5-FU + Leucovorin + Irinotecan), EAP-II (Etoposide + Doxorubicin + Cisplatin), ELF (Etoposide + Leucovorin + 5-FU), TS-1 + Cisplatin, PFL (Paclitaxel + 5-FU + Leucovorin)로 지속적으로 변경하여 투여하였으나, 각각의 약제 투여가 끝난 후의 반응 평가 복부 전산화단층촬영에서도 여전히 간의 전이성 병변들의 크기가 증가하여 진행(progressive disease)으로 판단되었다. 마지막으로 시행한 PFL (Paclitaxel + 5-FU + Leucovorin) 복합항암화학요법 후의 복부 전산화단층촬영에서는 간의 5번, 7번, 8번 분절 구역의 전이성 병변들의 장경 길이의 합계는 8.9 cm에서 9.3 cm으로 증가하였고, 숫자 역시 증가하여 전반적인 반응 평가는 진행(progressive disease)으로 판단되었다(Fig. 5). 현재 환자는 특별히 호소하는 증상 없이 비교적 양호한 전신 상태로 외래 추적 관찰 중으로, 환자의 전신 상태가 양호하여 또 다른 종류의 복합 항암화학요법 치료를 고려 중에 있는 상태이다.

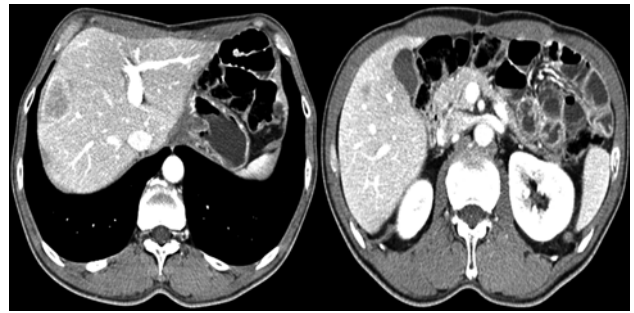


Fig. 4. Follow-up CT scan. Low attenuating metastatic lesions in liver (S8, S7, S5) were found.

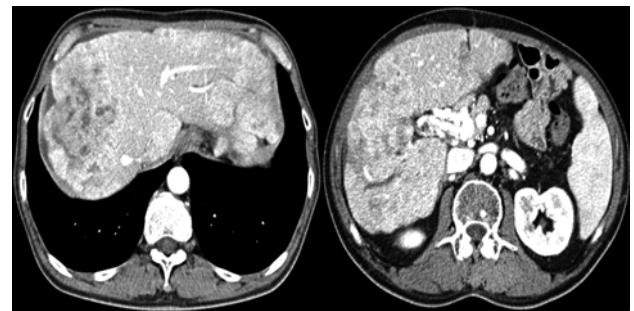


Fig. 5. Follow-up CT scan. Interval aggravation of multiple variable sized metastases in both hepatic lobes since last CT.

고 찰

전이성 위암에서 치료의 근간은 항암화학요법이다. 전이성 위암 환자에서는 fluoropyrimidine계 항암제(5-FU, capecitabine, TS-1), anthracycline계(epirubicin, doxorubicin), platinum계(cisplatin, oxaliplatin), taxane계(docetaxel, paclitaxel) 및 topoisomerase I 억제제(irinotecan) 등이 널리 사용되고 있다. 이들 약제들을 병용하여 치료하는 복합치료와 단독 치료를 비교한 메타분석에서는 단독치료에 비해 복합치료군에서 향상된 종양 반응률 및 유의한 생존 기간의 연장을 보여 주어 환자의 전신 상태가 괜찮다면 우선적으로 복합 항암화학요법을 고려해야 한다.⁵

2000년대에 들어서면서 5-FU의 새로운 경구용 약제(capecitabine 및 TS-1), oxaliplatin, taxane계 항암제 그리고 irinotecan 등이 위암의 치료에 시험되었다. Capecitabine 및 TS-1은 경구로 편리하게 투여할 수 있으며, oxaliplatin은 신기능 보전을 위한 별도의 보조치료가 필요 없다는 점에서 환자에게 투여의 편익을 제공할 수 있다. 한편, 5-FU/leucovorin/irinotecan 또는 TS-1/irinotecan 등 cisplatin을 포함하지 않은

요법도 시도되었는데, cisplatin 포함 복합 항암화학요법과 비슷한 임상적 효과를 보여주었다.⁶ 전이성 위암 환자의 생존기간을 더 연장시키기 위하여 5-FU/platinum에 docetaxel을 추가한 docetaxel/5-FU/cisplatin 요법이 시행되었는데 비록 전체 생존기간은 향상시켰지만, grade III/IV의 과립구 감소증과 발열 또는 설사가 각각 약 30%의 환자에서 관찰되어, 이 연구에서 사용된 용량으로는 별로 사용되고 않고 있다.⁷

유럽에서는 epirubicin을 추가한 epirubicin/cisplatin/5-FU 요법이 널리 사용되어 왔으나, 최근 연구에서 epirubicin/cisplatin/capecitabine 요법이 5-FU/leucovorin/irinotecan 요법에 비해 효과는 비슷하지만, 부작용이 더 많은 것으로 나타났다.⁸ 따라서 3제요법은 과도한 독성 등을 고려할 때 2제요법보다 더 낫다고 할 수 없으며, 임상 현장에서의 적용에는 신중을 기해야 할 것이다.

HER2는 human epidermal growth factor receptor (HER family)의 한 종류로 세포막 관통 단백질이며, HER2의 과발현 또는 유전자 증폭은 비정상적인 세포 내 신호전달을 초래하여 세포증식 및 생존에 관여하는 것으로 알려져 있고, 위암에서의 HER2 과발현 빈도는 연구자마다 차이는 있지만 10% 전후로 보고되고 있다.⁹ HER2 양성(+)은 면역조직화학염색에서 강양성(3+)이거나, 또는 중등도 양성(2+)이면서 fluorescence in situ hybridization 양성으로 정의한다. 이러한 HER2를 표적으로 하는 약제에는 HER2 수용체를 차단하는 단클론항체인 trastuzumab, pertuzumab 등이 있고, 저분자물질로 tyrosine kinase 억제제인 lapatinib이 있다. ToGA 연구에서는 HER2 양성 진행성 위암 환자 594명을 대상으로 항암화학요법(5-FU/cisplatin 또는 capecitabine/cisplatin)군과 항암화학요법에 trastuzumab을 병용한 군을 비교하였는데, trastuzumab 병용군에서 생존 기간의 연장은 물론, 반응을 개선과 무진행 생존율의 연장을 보여주었다.¹⁰ 이러한 차이는 면역조직화학염색에서 강양성(3+)을 보이거나, 또는 중등도 양성(2+)이면서 fluorescence in situ hybridization 양성인 환자에서 더 뚜렷한 차이를 보여 주었다.

ToGA 연구 결과를 바탕으로 HER2 양성 위암에서 1차 치료로 trastuzumab 병합 항암화학요법이 표준치료가 되었다. HER2 및 epidermal growth factor receptor (EGFR)의 tyrosine kinase 억제제인 lapatinib은 HER2 양성 위암세포에서 trastuzumab 보다 우월한 항암효과를 보여주었기에 lapatinib도 HER2 양성 전이성 위암에서 시험되었다. LOGIC 연구는 1차 치료로서 HER2 양성 위암환자를 대상으로 XELOX 항암제군과 항암제와 lapatinib 병용군을 비교하였는데, 생존 기

간에서 양 치료군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.¹¹

전이성 위암에서 1차 항암화학요법이 생존기간을 연장시키나, 아직까지 1차 항암화학요법의 중앙 반응률은 35-50%, 무진행 생존율은 4-6개월에 불과하다. 따라서 1차 항암화학요법에 불응하거나 실패한 경우 2차 항암화학요법을 고려할 수 있으며, 최근 2차 항암요법에 대한 몇몇 제3상 연구 결과들이 발표되었다.^{12,13}

국내에서는 irinotecan 또는 docetaxel과 최선의 지지요법을 비교한 3상 연구가 있으며, COUGAR-02는 docetaxel을 그리고 AIO 연구는 irinotecan을 최선의 지지요법과 비교한 3상 연구이다. 상기 3개의 연구 모두에서 2차 항암화학요법은 최선의 지지요법에 비하여 의미 있는 생존 기간의 연장을 보여주었으며, 메타분석에서도 2차 항암화학요법을 시행하는 경우 통계적으로 유의한 사망 위험도의 감소가 관찰되었다.¹⁴ 따라서 1차 치료에 불응하거나 실패한 전이성 위암에서 2차 항암화학요법은 환자의 전신 상태를 고려하여 표준 치료로서 시행된다. 그러나 2차 항암화학요법으로 어떤 약제가 더 우월한지에 대해서는 아직까지 명확한 결론이 나지 않은 상태이며, 환자의 전신 상태, 이전 치료력 등을 종합적으로 고려하여 2차 항암화학요법 약제를 선택하는 것이 필요하다.

이번 증례는 T3N3M0 (Stage IIA)의 진행성 위암에서 수술적 치료 후 추적 관찰 도중에 간에 다발성의 전이성 병변들이 새롭게 확인되어 고식적인 항암화학요법의 실제 임상에서의 적용을 보고하고자 하는 취지에서 준비하였고, 비교적 전신 상태가 양호하고 고통이 아니라면 여러 종류의 다양한 고식적인 항암화학요법에도 큰 부작용없이 시행할 수 있음을 본 증례 및 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

전이성 위암에서 1차 항암화학요법은 생존 기간을 연장시키고 삶의 질을 향상시키므로 환자의 전신 상태가 양호하다면 표준 요법으로 시행되어야 하며, 국내에서는 fluoropyrimidine과 platinum의 병합 요법이 가장 흔하게 사용된다. 또한 1차 치료에 실패한 위암 환자에서 2차 항암화학요법은 표준 치료이며, 환자의 전신 상태에 따라 그 시행을 적극적으로 고려해야 한다.

HER2 양성 위암에서는 trastuzumab 포함 복합 항암화학요법을 시행해야 하며, 진행성 위암으로 진단 시 먼저 HER2/neu 과발현 여부를 확인하는 것이 매우 중요하다. 최근 혈관신생 성장인자와 관련된 ramucirumab의 항암효과에 대한 임

상 결과가 보고되었고, 현재 진행성 위암 환자를 대상으로 C-MET, PI3K, FGFR 및 immune checkpoint 등과 연관된 여러 새로운 표적 치료제에 대한 임상 연구가 활발히 진행되고 있으므로 이들 연구 결과가 임상 현장에 적용될 경우 향후 환자들의 생존과 삶의 질을 향상시키며, 더 나아가 환자 개개인의 분자적, 유전적 특성에 맞는 치료를 할 수 있을 것으로 전망되는 바이다.

저자들은 전신 상태가 비교적 양호하고 고령이 아닌 55세의 남자 환자가 T3N3M0 (Stage IIA)의 진행성 위암을 진단 받고 수술적 치료 후 추적 관찰 도중에 간에 다발성의 전이성 병변들이 새롭게 확인되어 고식적인 항암화학요법의 실제 임상에서의 적용을 보고하고자 본 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어: 진행성 위암, 고식적 항암화학요법

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-E386.
2. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011. *Cancer Res Treat* 2014;46:109-123.
3. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc* 2014;47:478-489.
4. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-2909.
5. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD004064.
6. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-1457.
7. 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.
8. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526.
9. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-1529.
10. 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 gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
11. Hecht JE, Bang YJ, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): the TRIO-013/LOGiC Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):LBA4001.
12. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
13. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30:1513-1518.
14. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:2850-2854.