

## 위암 환자에서 방사선치료의 역할

전북대학교 의과대학 내과학교실, 소화기내과

양희찬, 김상욱

### Role of Radiotherapy in Gastric Cancer

Hee Chan Yang, Sang Wook Kim

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Biomedical Research Institute,  
Chonbuk National University Hospital and Medical School, Jeonju, Korea*

The incidence of gastric cancer has steadily declined and the overall mortality rate from gastric cancer has similarly decreased. However, compared to other malignancies, the quality of life and life expectancy remain relatively poor in patients with gastric cancer. For gastric cancers, surgical resection is the main treatment, but the optimal therapeutic strategy for locally advanced gastric cancer remains undefined. For many patients with gastric cancer, not only chemotherapy but also radiotherapy plays a crucial role in both the curative and palliative settings. In this article, we review the evidence for the different treatment paradigms with a particular focus on the role of radiotherapy.

**Key Words:** Stomach cancer, Radiotherapy

## 서론

전세계적으로 위암의 발생률은 5위에 해당하지만 동아시아, 동유럽, 남미 지역에서 전체 위암 발생의 3분의 2를 차지하고 있다.<sup>1</sup> 이러한 위암은 우리나라의 경우, 발생률 2위와 암연관 사망률 3위를 차지하고 있다.<sup>2</sup> 물론 과거에 비해 진행성 위암의 비율은 감소하였지만 여전히 많은 경우, 위암 진단 시 수술적 절제가 불가능한 상태로 진단된다. 하지만 아직까지 이러한 절제 불가능한 진행성 위암의 치료에 있어 최적의 치료 전략은 정해져 있지 않다. 현재까지 이러한 한계를 극복하기 위하여 위암 환자에 있어 항암치료와 방사선치료에 대한 많은 연구가 진행되었다. 이에 저자는 진행성 위암에서 방사선치료의 역할에 대해 기존의 연구를 정리 및 소개하고자 한다.

## 본론

### 1. Historical Management of Gastric Cancer and Role of Radiotherapy

최근 림프절 침범이 없는 점막고유판(lamina propria)이나 점막근육판(muscularis mucosae)에 국한된 조기위암의 경우 내시경적 점막 절제술을 통해 많은 치료가 이루어지고 있다. 하지만 깊은 조직침범이나 림프절 전이를 가진 위암 환자들의 경우, 내시경적 점막 절제술은 제한된다. 이러한 위암에 대해 확립된 완치가 가능한 유일한 치료는 근치적 수술이다.<sup>3</sup> 위암의 수술적 치료에서 위절제술과 함께 림프절제술의 역할이 중요하다. 림프절제술의 범위는 주로 일본 위암협회(Japanese Gastric Cancer Association system)에서 제시한 분류에 따라 필요한 림프절 절제 범위를 결정한다.<sup>4</sup> 즉, D1 절제술은 station 1-6의 림프절(perigastric lymph nodes)을 제거하는 것을 의미하며, D2 절제술은 station 7-11의 림프절(celiac, common hepatic, and splenic lymph nodes)까지 제거하는 것을 의미한다. 질병과 관련된 morbidity와 mortality는 D1 절제술이 D2 절제술보다 낮은 것으로 알려져 있다. 그러나 네덜란드

Received: Nov. 12, 2018 Accepted: Nov. 28, 2018  
Corresponding author: **Sang Wook Kim**, MD, PhD  
Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Hospital, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea  
Tel: +82-63-250-2302, Fax: +82-63-254-1609  
E-mail: clickm@jbnu.ac.kr  
ORCID ID: 0000-0001-8209-540X

진행된 한 무작위 연구 결과를 보면, 15년 동안 위암 수술 환자를 추적 관찰한 결과, D2 절제술이 국소구역 재발(local-regional recurrence, LRR) 억제 효과가 있는 것으로 보고하였다.<sup>5,6</sup> 하지만 어떠한 림프절 절제수술을 시행하여도 수술 후 국소구역 재발의 발생과 낮은 생존율로 인해 위암의 치료에 있어 수술 이외에 추가적인 항암치료와 방사선치료에 대한 연구가 지속되어 왔다.

1994년 영국 위암 그룹(British Stomach Cancer Group)은 무작위배정을 통해 수술 받은 위암 환자를 관찰, 수술 후 방사선치료(adjunct radiotherapy)와 수술 후 항암치료(adjunct chemotherapy)로 나누어 연구를 진행하였다.<sup>7</sup> 연구에서 평균 5년 생존율은 17% 있었으며, 세 군 사이에 전체생존기간(overall survival ; OS)의 유의한 차이는 없었다. 그러나 수술 후 방사선치료 또는 항암치료의 보조 요법을 시행한 군에서 국소구역 재발(LRR)이 크게 감소하는 것을 관찰하였고, 특히 방사선치료의 경우 국소구역 재발(LRR)을 27%에서 10%로 감소하였다. 이는 수술 후 추가적인 치료가 더 나은 결과를 가져올 수 있음을 시사하였다. 이후 중국에서 위 분문부 위암 환자에서 근치적 절제술 전 선행 방사선치료(neoadjuvant radiotherapy)의 역할에 대한 무작위 임상시험이 진행되었다.<sup>8</sup> 이 연구에서는 위 분문부나 위식도 접합부에 위치한 위암 환자에서 수술만 시행한 군과 수술 전 방사선치료 시행 후 수술한 군을 비교하였고, 결과적으로 수술 전 방사선치료를 시행한 군에서 5년동안 약 10%의 위험 감소 소견이 관찰되었다.

## 2. The Role of Radiotherapy in Adjuvant Setting

위암치료에 있어 수술 후 방사선치료의 이점은 2001년도 Intergroup 0116 trial이 발표된 후 더욱 명확해졌다.<sup>9,10</sup> 이 연구에서는 3차 American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual에 따라 stage Ib 이상의 환자를 수술 후 관찰군과 수술 후 방사선화학요법(adjunct chemoradiotherapy) 치료군으로 무작위 배정하였다. 항암요법은 5-Fluorouracil (5-FU)와 leucovorin를 5주기 시행하였으며, 방사선치료는 종양과 국소 림프절에 45 Gy 선량을 화학요법의 두 번째와 세 번째 주기와 동시에 시행하였다. 결과는 수술 후 방사선항암요법 치료군에서 평균생존기간이 크게 개선되었다. 수술만을 받은 환자들의 경우, 평균 생존기간이 27개월인데 비해, 보조치료요법을 받은 환자들의 경우 평균 생존기간이 36개월로 증가하였으며, Local relapse (2% vs 8%)와 Regional relapse (22% vs 39%)에서도 유의한 차이를 보였다. 이 연구에서는 주변 림프절의 전이를 가진 환자들이 다수였던 것을

고려할 때 수술 후 림프절 전이 환자에서 보조 방사선항암요법이 효과가 있을 것으로 기대되었다.

하지만 이러한 긍정적인 결과에도 불구하고, 연구에 대한 제한점도 있었다. 보조요법을 받은 환자의 33%는 grade 4의 급성 독성이 발생하였고, 치료 관련 사망이 4명 관찰되었으며 방사선항암요법 치료를 받는 환자들에서 독성 비율이 유의하게 높게 나타났다. 또한 연구에 포함된 대부분의 환자에게 시행한 림프절 절제술에 한계가 있었다. 연구 계획시 D2 림프절 절제술이 추천되었지만, 등록된 환자 중 단지 10%만이 D2 림프절 절제술을 받았고, 36%의 환자만이 D1 림프절 절제술을 받았으며, 나머지 54%는 D0 림프절 절제술을 받았다.

이러한 한계를 해결하기 위해, 한국에서 무작위 연구(Korean randomized phase III ARTIST trial)가 시행되었다.<sup>11</sup> 대상은 7차 AJCC stage IB-IIIc 대상으로 R0 제거술과 D2 림프절 절제술을 시행받은 환자에서 6주기의 capecitabine과 cisplatin 치료(XP)를 받은 항암치료 군과 2주기의 XP와 방사선치료 후 2주기의 XP 치료(XPRT)를 한 방사선항암치료 군을 비교 분석하였다. 두 군의 중간 추적 관찰기간(median follow-up)은 5년이었으며, 두 군간의 무병 생존기간 (Disease free survival ; DFS) 또는 생존기간(OS)에 유의한 차이는 없었으나 방사선항암치료 군에서 DFS간 향상되는 경향이 관찰되었다.(hazard ratio, 0.74; p=0.09) 하위그룹 분석에서도 방사선항암요법이 림프절 전이 환자와 intestinal type의 위암 환자에서 DFS가 유의하게 증가하였다.

이상의 연구 결과를 보면, D1 또는 D0 림프절 절제술을 받은 환자의 경우 점막근육판(muscularis mucosae)의 침범이나 림프절의 전이와 같은 위험인자가 있다면 환자의 경우, 수술 후 보조 방사선항암요법이 일상적으로 사용되어야 함을 제시한다.

## 3. Role of Chemoradiotherapy in Perioperative Chemotherapy

Intergroup 0116 trial 이후 수술 후 항암방사선치료의 효과가 입증된 이후 다른 치료 전략들이 연구되기 시작하였다. 2006년 의학연구협의회(Medical Research Council)는 MAGIC trial를 통해 수술 전후 항암요법(perioperative chemotherapy)에 대해 연구하였다.<sup>12</sup> 이 연구에서는 수술 전 3주기의 epirubicin, cisplatin과 5-FU (ECF)를 시행받고, 수술 후 다시 3주기의 ECF를 시행하였다. 연구 결과 수술 전후 항암요법이 일차 종양의 병기를 낮추었고, 생존기간(OS)과 무진행 생존 기간

(progression free survival)이 증가함을 보고하였다. 특히 수술 전 항암치료를 받고 수술한 환자의 경우 R0 제거술을 받는 경향이 보고되었다. 이후 프랑스에서 진행된 FNLCC/FFCD 및 EORTC 40954 trial에서도 비슷한 결과를 보고하였다.<sup>13,14</sup>

이후 이러한 연구들을 메타 분석한 결과, 생존기간, R0 수술율과 일차 종양 병기 감소에서 수술 전 항암치료의 긍정적인 효과를 확인하였다.<sup>15</sup> 그 결과, 국소 진행성 위암에서 수술 후 방사선항암요법과 수술 전후 항암요법 사이에 무엇이 우월한지에 대한 논쟁이 지속되었다.

이에 대해 최근 발표된 CRITICS trial이 치료방향을 결정하는데 도움이 될 것으로 판단된다.<sup>16</sup> 이 연구는 수술 전 항암치료를 받은 환자를 대상으로 수술 후 항암치료와 방사선 항암치료를 비교한 연구이다. 환자들은 수술 전 항암치료로 ECF 또는 epirubicin, oxaliplatin과 5-FU (EOF) 3주기 시행받았고, 수술 후 무작위배정을 통해 ECF, EOF 3주기 또는 XP를 이용한 방사선항암요법으로 구성된 치료를 하였다. 5년간의 생존율은 두 군에서 모두에서 약 41%였으며, 두 군간에 우월성의 증거는 없었다. 이러한 결과를 보면, 수술 전 항암치료를 받은 환자에서 R0 제거술이 시행되었다면 추가적인 수술 후 방사선항암요법 치료를 권고하지 않는다.

수술 후 경계 절제면 양성 환자와 육안적인 잔류종양이 있는 환자에 대한 방사선항암요법의 역할은 전향적 연구가 없는 상태이다. 하지만 네덜란드의 후향적 연구를 살펴보면, R1 제거술 이후 추가적 방사선항암치료를 받은 환자에서 2년 후 LRR (6% vs 26%)과 OS (66% vs 29%)에서 이득이 있었다.<sup>17,18</sup> 이는 수술 전 방사선치료를 받지 않은 절제면 양성 환자와 육안적인 잔류종양 환자에게 수술 후 방사선요법 치료가 도움이 될 것으로 판단된다.

#### 4. Role of Radiotherapy in Neoadjuvant Setting

소화기암을 비롯하여 많은 부위의 암에서 수술 전 방사선 항암요법이 대안으로 제시되고 있다. 특히 국소 진행성 직장암과 식도암의 경우, 수술 전 방사선항암요법 치료가 많이 이용되고 있는 현실이다. 위암의 경우에서도 위식도 접합부와 위 분문부 위암의 경우 특히 도움이 될 수 있다. Siewert Type I-III 위식도 접합부 선암에 대한 연구인 POET trial는 수술 전 항암요법과 수술 전 방사선항암요법을 비교 연구하였다.<sup>19</sup> 항암요법으로 cisplatin, leucovorin과 5-FU를 사용하였고, 방사선항암요법은 cisplatin과 etoposide와 함께 30 Gy의 방사선을 조사하였다. 비록 연구는 조기 종료되었지만, 수술 전 방사선치료를 추가함으로써 생존기간의 향상 경향

**Table 1.** Major Trials of Chemoradiotherapy for Adenocarcinoma of the Stomach and Gastroesophageal Junction

Trial	Year	Patients: N Stage Location	randomization	Primary outcome
INT-0116 <sup>9,10</sup>	1991-1998	556; Stage Ib+; Stomach/GEJ	1. Surgery 2. Surgery → CRT	Median OS 35 months 27 months 5-year OS
MAGIC <sup>12</sup>	1994-2002	503; Stage II+; Stomach/GEJ	1. Surgery 2. ECF → Surgery ECF	23% 36% 3-year OS
POET <sup>19</sup>	2000-2005	119; T3/T4 NX M0; Cardia/GEJ	1. PLF Surgery 2. PLF → CRT → Surgery	28% 47% (NSS) 3-year DFS
ARTIST <sup>11</sup>	2004-2008	458; Stage Ib+; Stomach/GEJ	1. Surgery (D2) → XP 2. Surgery (D2) → XP/CRT/XP	74.2% 78.2% (NSS) 5-year OS
CRITICS <sup>16</sup>	2007-2015	788; Stage Ib+; Stomach/GEJ	1. ECC → Surgery → ECC 2. ECC → Surgery → CRT	41.3% 40.9%

5-FU indicates 5-fluorouracil; CRT, chemoradiotherapy; CT, chemotherapy; DFS, disease-free survival; ECC, epirubicin, cisplatin, capecitabine; ECF, epirubicin, cisplatin, 5-FU; GEJ, gastroesophageal junction; OS, overall survival; PLF, cisplatin, leucovorin, 5-FU; RT, radiotherapy; XP capecitabine, cisplatin.

을 보고하였다. 이후 2016년 미국 임상종양학회(annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology)에서 보고된 장기간 추적 관찰 결과, 방사선험암요법 치료가 생존기간의 이점(39.5% vs 24.4%)이 있었으나 유의한 차이를 보이지는 못했다( $p=0.055$ ).<sup>20</sup>

수술 전 방사선험암요법은 지연성 독성발생의 위험성이 있지만, 종양체적의 감소, 환자 순응도 향상, 수술시 방사선 조사된 정상 조직을 제거할 수 있는 점 등의 여러 가지 장점이 있다. 이러한 장점을 고려하여 현재 추가적인 임상시험이 시행되고 있다. 지금까지 소개한 주요 연구에 대한 요약을 표로 정리하였다(Table 1).

### 5. Role of Radiotherapy in Unresectable Gastric Cancer

방사선치료에서 절제 불가능한 위암 환자에 대한 연구 자료는 매우 제한적이다. 그럼에도 불구하고 방사선험암요법의 역할에 대한 연구는 있었다. 20세기 중반에 시행된 무작위 연구에서 절제 불가능한 위암 환자를 대상으로 5-FU와 고식적 방사선요법을 같이 시행한 경우 생존 이득을 보고하였다. 또한, 최근에 일본의 연구에서도 절제 불가능한 국소 진행성 위암에서 방사선험암요법이 33.3%의 절제 가능확률과 13.3%의 pathologic complete response (pCR) 비율을 보고하였다.<sup>21</sup> 이 연구에서는 S-1과 cisplatin과 함께 매일 2 Gy씩, 40 Gy 선량을 원발 종양과 주위 림프절에 조사하였다. 위암 진단 당시 30명의 환자 모두가 질병 관련 증상으로 입원해야 했지만 97%가 치료 1주기 후 퇴원해 수술을 받지 않은 환자 에게도 치료를 통해 효과가 있는 것으로 생각된다.

## 결론

지난 수십 년 동안 위암 환자의 치료에 있어 상당한 발전이 이루어졌지만, 진행성 위암에 있어 치료는 만족스럽지 못한 상태이며, 이러한 진행성 위암 치료의 치료 전략 역시 아직까지 불분명한 상태이다. 이러한 상황 속에서 현재까지 연구된 방사선치료는 수술 전 보조치료를 받지 않은 경우, 림프절 전이가 있는 것으로 밝혀지거나 수술 후 잔여 종양이 있는 경우, 수술적 접근이 어려운 환자들에게 연구되었고, 제한적이지만 그 효과를 보고하고 있다. 최근에는 분자생물학적인 기전을 바탕으로 한 표적치료제와 면역학적인 특징을 고려한 면역치료가 소개되고 있으며, 기존의 치료와 새로운 조합 등에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다. 향후 이러한 연구들이

발전한다면 현재의 어려움을 극복할 수 있을 것으로 기대한다.

## REFERENCES

1. <http://globacan.iarc.fr>: GLOBACAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
2. Cancer inspected through statistics. [Internet]. Goyang: National Cancer Information Center; 2015 [cited 2017 DCB 17]. Available from: [http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer\\_040101000000](http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040101000000).
3. Choi KS, Jung HY, Choi KD, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):942-948. doi: 10.1016/j.gie.2010.12.032.
4. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(5):453-462. doi: 10.1056/NEJMoa0707035.
5. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(12):908-914.
6. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-449. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
7. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet.* 1994;343(8909):1309-1312.
8. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(5):929-934.
9. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-730.
10. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30(19):2327-2333. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136.
11. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28):3130-3136. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3930.
12. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(1):11-20.
13. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26(26):3592-3601. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4535.

- phageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
14. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, 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(35):5210-5218. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6114.
  15. Xiong B-H, Cheng Y, Ma L, Zhang CQ. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest.* 2014;32(6):272-284. doi: 10.3109/07357907.2014.911877.
  16. Verheij M, Jansen EPM, Cats A, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: first results from the CRITICS study. Paper presented at: 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl; abstr 4000).
  17. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2430-2436. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9654.
  18. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? results from a Dutch cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(2):581-588. doi: 10.1245/s10434-014-4032-8.
  19. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):851-856. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
  20. Stahl M, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, et al. Preoperative chemoradiotherapy and the long-term run in curative treatment of locally advanced oesophagogastric junction adenocarcinoma: update of the POET phase III study. Paper presented at: 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl; abstr 4031).
  21. Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(1):173-179.