

진행성 위암의 항암 약물 요법에 대하여

충남대학교 의과대학 내과학교실, 소화기내과

문희석, 정현용

Oncological Treatment of Advanced Gastric Cancer

Hee Seok Moon, Hyun Yong Jeong

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

Gastric cancer is not a single, uniform disease, but rather heterogeneous in nature. It is generally not possible to cure patients with inoperable advanced or metastatic stomach cancer. In the absence of chemotherapy, the median survival time is 3 to 6 months. Therefore, several studies have confirmed the superiority of chemotherapy to the best supportive treatment, in terms of improving the quality of life and prolonging life. Various chemotherapies have been used in the past to treat advanced gastric cancer. Recently, various target therapies and immunotherapy have been introduced. However, compared to other malignancies, the quality of life and life expectancy remain relatively poor in patients with gastric cancer. We expect to overcome these difficulties in the future, with better elucidation of the molecular biology of gastric cancer.

Key Words: Stomach cancer, Chemotherapy, Target therapy, Immunotherapy

서론

국내 암 등록 사업에 의하면 위암은 발생률에서는 2위, 암연관 사망률에 있어서는 폐암과 간암에 이어 3위를 차지하고 있다.¹ 한편 전세계적으로 위암은 발생률에 있어서는 5위, 암연관 사망률은 3위에 해당하고 있다.² 지역적으로는 동아시아, 동유럽, 남미 지역에서 전체 위암 발생의 3분의 2를 차지하는 치명적인 악성 질환이다. 과거에 비해 건강검진으로 진행성 위암의 비율은 점차 줄고 있으나 위암 유병률은 여전히 큰 변화 없이 높게 유지되고 있다. 위암의 치료에 있어서 원격전이 없는 일부 국소 위암의 경우에는 적응증에 해당되는 경우 내시경 절제 그리고 수술이 완치가 가능한 유일한 치료법

이다. 그러나 여전히 많은 수의 환자에서는 진단 당시 이미 수술 절제가 불가능한 국소 진행성 위암 또는 전이성 위암으로 진단되며, 이 경우 항암화학요법이 일차적인 표준치료라고 할 수 있다. 그리고 수술 후 병리학적으로 IIb 이상인 경우 추가적 공고 항암화학치료가 재발의 위험도와 전체 생존율을 호전시키는 것으로 보고되고 있어 권고되고 있다. 그러나 전이 및 절제 불가능한 진행성 위암의 치료에 많은 연구와 발전이 있으나, 여전히 1년 미만의 매우 불량한 중앙 생존기간을 보이고 있다. 근래에 위암의 분자유전학적인 특징이 알려지면서 치료 영역에 표적 치료와 면역 치료가 도입되고 있고, 새로운 병합 치료와 Neo-adjuvant chemotherapy에 대한 임상 연구가 진행되고 있다. 이에 저자들은 진행성 위암에서 전신 항암화학요법에 대한 기존의 연구를 정리 및 소개하고자 한다.

Received: Jun. 11, 2018 Accepted: Jun. 13, 2018
Corresponding author: **Hyun Yong Jeong**, MD, PhD
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Chungnam National University Hospital, Chungnam National
University School of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-Gu,
Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7143, Fax: +82-42-280-4553
E-mail: jeonghy@cnu.ac.kr

본론

1. Preoperative Chemotherapy

수술 전 항암 치료의 전략은 주로 서구에서 시행되고 있으

Table 1. Results of phase III preoperative chemotherapy trials in gastric and GE junction cancer

Study	Treatment	No. of patients	R0 resection rate (%)	Pathologic CR rate	Survival		Local failure*
					Median	Overall	
Cunningham et al. ³	PeriopECF+surgery	250	69	0%	24 months	5-year 36%	14%
	Surgery	253	66	N/A	20 months	5-year 23%	21%
Ychou et al. ⁴	Periop 5FU/Cis+surgery	109	87	NS	NS	5-year 38%	24%
	Surgery	110	74	N/A	NS	5-year 24%	26%
Schumacher et al. ⁵	Preop 5FU/LV/Cis+surgery	72	82	7.1%	64.6 months	2-year 73%	NS
	Surgery	72	67	N/A	52.5 months	2-year 70%	

Cis: cisplatin, CR complete response, ECF epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil, LV leucovorin, N/A not applicable, NS not stated

며 영국에서 진행된 3상 연구인 Medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy (MAGIC) Trial에서³ 503명의 위암 환자를 대상으로 수술 전후 epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil (ECF)를 투여한 군과 수술 단독군을 비교하였을 때 5년 생존율이 각각 36%와 23% (p=0.009)로 의미있게 수술 전후 항암치료군에서 향상됨을 보고하였다. 224명의 식도위선암 환자를 대상으로 시행된 FFCD 9703 연구에서⁴ 수술 전후 5-FU/cisplatin 투여군과 수술 단독군을 비교하였고 5년 무병 생존기간과 전체 생존율에 있어서 34% vs 19%, p=0.003과 38% vs 24%, p=0.02로 의미있는 차이를 보여주었다. 한편 EROTC 40954 연구는⁵ 144명의 식도위접합부선암과 위암선암 환자를 대상으로 5-FU/Leucovorin/cisplatin을 수술 전 투여한 군과 수술 단독군을 비교하였고, 생존율에 있어서 의미있는 차이를 보여주지 못하였다(Table 1).

2. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer

많은 임상 연구결과를 토대로 위암의 치료에서 수술과 방사선 치료는 국소적인 치료에 적합하고 항암화학요법은 지역적 림프절 전이 조절에 유효한 것으로 밝혀졌다. 상대적으로 위암은 초기에서도 림프절 전이가 높은 양상을 보인다. 따라서 국소적 그리고 지역적 림프절 전이 치료를 위해서 수술 후 항암화학요법 또는 항암화학방사선 치료가 각각 적용되고 있다. 특히 수술 후 치료의 장점은 림프절 전이가 없는 초기 환자에서 선택적으로 부작용이 많은 항암치료를 피할 수 있으며, 특히 병기 I기인 경우는 수술 단독만으로도 높은 치료 완치율을 기대할 수 있어 불필요한 항암치료를 회피할 수 있는 장점이 있다.

1) Postoperative Chemotherapy

최근에 보고된 절제 가능한 위암에서 수술 후 항암치료에

대한 메타 분석에서 전체 생존율(HR 0.82; 5% CI 0.75-0.90; p<0.001)과 무병생존기간(HR 0.82; 95% CI 0.75-0.90, p<0.001)이 향상됨을 보고하였고, 5년 생존율에서도 6% 내외의 증가를 보고하였다.⁶ 최근에 한국과 일본을 중심으로 수술 가능한 진행성 위암환자를 대상으로 2개의 대규모 연구가 시행되었다. 우선 fluoropyrimidines 계열의 경구 제재인 TS-1 단독 공고요법에 효용성에 대한 Japanese S-1 연구가 있다.⁷ 이 연구에서는 병기가 2기내지 3기인 1,059명을 대상으로 수술 후 1년동안 TS-1을 투여한 군과 경과 관찰만 시행한 군으로 무작위 배정을 하였고, 5년 생존율(71.7 vs. 61.1% HR 0.67, 95% CI 0.54-0.83)에서 통계적인 유의한 증가를 보고하였다. 또 다른 연구로는 한국이 주도적으로 시행한 CLASSIC trial로⁸ 1,035명의 2-3기의 진행성위암 환자에서 D2 절제술 후 6개월간 capecitabine과 oxaliplatin 투여군과 경과 관찰군을 비교하였다. 이 연구에서 5년 생존율(78 vs. 69% HR 0.66, p=0.0015)과 무병생존기간(68% vs. 53%, HR 0.58, p<0.0001)에서 유의한 향상을 보고하였다. 최근에 일본에 진행된 fluoropyrimidine에 taxane을 병합하여 진행한 SAMIT 연구가 보고되었다.⁹ 이 연구는 수술 후 T4a 또는 T4b 병기로 진단된 1,433명을 대상으로 5-FU제제 단독과 taxane과의 병합치료군을 비교하였고, 3년 무병생존기간 (54.0 vs 57.2%, p=0.273)에 있어서 두 군간 통계적인 차이가 없음을 발표하였다(Table 2).

2) Postoperative Chemoradiation Treatment

556명의 식도위접합부암과 위암 환자의 수술 후 5-FU/leucovorin과 radiotherapy를 시행한 군과 수술 후 경과 관찰군을 비교한 Intergroup 0116 연구에서는¹⁰ 3년 생존율에서(51 vs. 40%, p=0.005) 의미있는 차이를 보고하였다. 이 연구는 54%의 환자에서 D1/D2의 완벽한 림프절 절제가 이루어지

Table 2. Results of phase III postoperative chemotherapy trials in gastric cancer

Study	Treatment	No. of patients	Survival		Local failure
			Median	Overall	
Sasako et al. ⁷	Surgery	530	NR	5-year 61%	2.8%
	Surgery+S-1	529	NR	5-year 72%	1.3%
Noh et al. ⁸	Surgery	515	NR	5-year 78%	44%
	Surgery+Capeox	520	NR	5-year 69%	21%
Tsuburaya et al. ⁹	Adjuvant UFT or S-1	723	NS	3-year* 54%	NS
	Adjuvant paclitaxel → UFT or S-1	710	NS	3-year* 57%	NS

Capeoxcapecitabine/oxaliplatin, CR complete response, N/A not applicable, NR not reached, UFT tegafur/uracil

Table 3. Results of phase III postoperative chemoradiation trials in gastric and GE junction cancer

Study	Treatment	No. of patients	Disease-free survival		Overall survival		Local failure*
			Median	Overall	Median	Overall	
MacDonald et al. ¹⁰	Surgery	275	19 months	3-year 31%	27 months	3-year 41%	29%
	Postop 5FU/LV → 5FU/RT → 5FU/LV	281	30 months	3-year 48%	36 months	3-year 50%	19%
Lee et al. ¹¹	Cape/cis	228	NS	3-year 74%	NS		8.3%
	Cape/cis → chemoRT → cape/cis	230		3-year 78%			4.8%

Cape capecitabine, cis cisplatin, ECF epirubicin/cisplatin/infusional 5-fluorouracil, LV leucovorin, NS not stated, RT radiotherapy

지 않았다는 점에서 제한이 있으나, 방사선 치료가 위암의 국소 재발 방지에 주요한 역할을 확인할 수 있는 연구로 평가될 수 있다. 한국에서 Lee 등은¹¹ 458명의 D2 이상의 수술을 받은 병기 IB-IV환자를 대상으로 한 ARTIST 연구를 발표하였다. 이 연구는 D2 수술 후 Capecitabine/Cisplatin과 방사선 치료를 시행한 군과 6차례의 항암치료만을 투여한 군으로 나누어 분석을 하였고, 3년간 무병생존율에서(78.2% vs. 74.2%, p=0.09) 통계적인 차이는 없었으나, 림프절 양성인 396명을 추가 분석한 3년 무병생존율(77.5% vs. 72.3%, p=0.04)에서는 의미있는 차이를 보고하였다. 현재 미국에서는 식도위접합부암과 위암의 수술 후 항암방사선 치료를 표준치료법으로 선택적으로 시행하고 있으나, 우리나라를 포함한 동아시아의 경우 D2 위암 수술이 보편적으로 시행되고 있으며, 수술 후 항암 방사선 치료에 대한 환자의 낮은 순응도 그리고 ARTIST연구에서 수술 후 항암치료에 추가적인 방사선 치료의 효과면에서 3년 무병 생존기간의 증가가 단지 5%에 불과하다는 연구결과로 수술 후 화학방사선치료 보다는 화학치료가 선호되고 있다. 향후 위암에서의 항암방사선 치료에 대한 추가적인 연구가 필요하겠고, 현재 우리나라에서 시행되고 있는 ARTIST II연구 결과가 기대된다 (Table 3).

3. Palliative Chemotherapy

많은 대규모 연구에도 불구하고 절제 불가능한 진행성 및 전이성 위암에서의 최선의 항암화학요법에 대한 합의는 아직까지 부족한 실정이다. 일반적으로 단일 제재투여 보다는 여러 약제를 병합하는 경우가 더 나은 반응을 보이고 있으나, 이에 따른 부작용의 발생도 같이 증가함을 보고하고 있다.

1) 절제 불가능한 진행성 및 전이성 위암에서의 1차 항암화학요법

수술적인 절제가 불가능하거나 전이성 또는 재발성 위암에서의 항암화학요법은 암을 완치하기 보다는 암에 의한 통증 및 연하 장애 등의 증상완화와 생명연장을 위한 보존적 (Palliative)인 치료를 목적에 두고 있다. 대다수의 연구에서 평균 6개월 정도의 생존기간 연장과 삶의 질 향상에 효과가 있었으며, 이를 근거로 하여 절제 불가능한 진행성 및 전이성 위암환자에서 항암화학요법이 권고되고 있다. 5-fluorouracil (5-FU), cisplatin, epirubicin, etoposide, methotrexate, mitomycin C, doxorubicin 등의 항암제를 단독으로 사용하는 경우 중양 반응률이 높지 않고, 반응 지속시간도 짧기 때문에 대부분 2제 이상을 병합한 복합항암화학요법이 투여되고 있다. 2000년대 초반까지 FAM (5-FU, doxorubicin, mitomycin C), FAMTX (5-FU, doxorubicin, methotrexate), ELF

(etoposide, leucovorin, 5-FU), ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU), FP (5-FU, cisplatin) 등의 다양한 복합요법이 사용되었다. Webb 등이¹² 보고한 256명의 위암환자를 대상으로 한 ECF (epirubicin, cisplatin, infusional fluorouracil)와 FAMTX를 비교한 3상 임상연구에서 ECF가 우월한 생존기간(중양값 8.9개월 vs 5.7개월; $p=0.0009$), 종양 반응률(45% vs 21%; $p=0.0002$)과 무진행 생존기간(중양값 7.4개월 vs 3.4개월; $p=0.0006$)을 보고하였고, 이를 근거로 ECF는 가장 기본적인 항암요법으로 영국과 일부 유럽에서는 최근까지 표준 항암화학요법으로 간주되고 있다. 하지만 5-FU는 지속 정주에 따른 입원 및 중심 정맥관 삽입의 필요성과 이에 따른 합병증 및 환자의 불편감을 유발하며, cisplatin은 심한 구역과 구토, 신장기능의 저하가 발생할 수 있고, 이를 예방하기 위한 항암제 주입 전후 수액투여의 필요성으로 역시 환자의 불편감을 유발한다는 문제점이 있다. 이를 해결하기 위해 2000년대에 접어들면서 지속 정주되는 5-FU 대신 5-FU의 경구용 유도체인 capecitabine (xeloda[®])과 TS-1으로 대체되었고 cisplatin에 비하여 부작용이 적은 platinum제제인 oxaliplatin이 소개되었다. 그 외에도 irinotecan과 taxane제제 (docetaxel, paclitaxel) 등의 새로운 항암제가 도입되면서 진행성 위암의 치료 성적을 향상시키기 위한 다양한 치료 전략이 시도되고 연구되고 있다.

(1) Oral Fluoropyrimidinesbased Chemotherapy (TS-1 and Capecitabine)

우선 TS-1에 관한 연구를 보면 Boku 등은¹³ 절제 불가능한 위암 환자 704명을 대상으로 한 3상 연구로 5-FU단독 투여군, IP (irinotecan+ cisplatin) 투여군 및 TS-1단독 투여군을 비교 분석하였다. 5-FU, IP, S-1군에서 종양 반응률은 각각 9%, 38%, 28%였고 무진행 생존기간의 중양값은 2.9개월, 4.8개월, 4.2개월, 종양 전체 생존기간은 각각 10.8개월, 12.3개월, 11.4개월로 보고하였다. 약제에 따른 부작용 측면에서 5-FU와 TS-1군에서는 경미하였으나, IP군에서 부작용의 빈도가 더 높았다. 이 연구를 통해서 IP 병용요법은 5-FU단독 투여에 비하여 전체 생존기간의 의미있는 향상을 증명하지 못하였고, 약제 부작용이 심한 반면 TS-1단독 투여의 경우는 전체 생존기간에 있어서 비열등성과 우월성을 동시에 증명하였다. 또한 이 연구를 통해 TS-1을 기반으로 한 다양한 임상연구가 진행되었다. 비슷한 시기에 진행된 Koizumi 등은¹⁴ 절제 불가능한 진행성 위암 환자 305명을 대상으로 TS-1과 SP (TS-1, cisplatin) 5주 간격 투여를 비교 분석하였으며, S-1군

과 SP군의 종양 전체 생존기간은 각각 11개월과 13개월로 SP군이 우월하였으며(HR 0.77;95% CI 0.61-0.98; $p=0.04$), 무진행 생존기간의 중양값에서도 4개월과 6개월로 SP가 우세하였다(HR 0.57;95% CI 0.44-0.73; $p<0.0001$). 이 임상연구결과 진행성 및 전이성 위암에서 TS-1단독 보다는 TS-1을 근거로 한 병합항암화학요법이 더 우월함을 증명되었고, 이를 토대로 일본에서는 SP가 진행성 및 전이성 위암의 표준 치료법으로 인정되고 있다. 다음으로 Capecitabine에 대한 연구를 살펴보면 316명의 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 환자를 대상으로 진행된 ML17032연구는 기존의 FP (5-FU, cisplatin) 요법과 5-FU를 capecitabine (xeloda[®])로 대체한 XP을 비교 연구하였다.¹⁵ 종양 반응률은 FP군과 XP군에서 각각 29%와 41%로 XP에서 높았으며, 무진행 생존기간에서도 FP와 XP에서 5.0개월과 5.6개월 그리고 종양 전체 생존기간에서도 9.3개월 및 10.5개월로 비슷한 연구 결과를 바탕으로 FP에 비하여 XP가 비열등함을 보고하였다. 치료 독성면에서도 두 치료군 모두 10% 미만의 중증 부작용을 보고하였고, 이 연구를 바탕으로 XP항암 요법이 기존의 FP와 동등한 치료 효과와 낮은 부작용을 보이며 오히려 정맥 카테터 사용과 입원의 필요성이 적어져 환자의 편의 측면에서 우월함을 보고하였다. REAL-2연구는 유럽에서 진행성 위암 치료에 가장 흔히 사용되는 ECF 항암화학요법에서 5-FU대신에 capecitabine (xeloda[®])로, cisplatin 대신에 oxaliplatin으로 대체하여 기존의 ECF와 ECX, EOF,EOX 4가지 요법을 각각 비교한 3상 임상 연구이다.¹⁶ 이 연구는 절제 불가능한 전이성 위암, 식도위점합부선암 및 식도암 1,002명의 환자를 대상으로 하여 전체 생존기간에 있어서 capecitabine의 5-FU에 대하여, oxaliplatin의 cisplatin에 대한 각각의 비열등성을 증명하고자 하는 것을 일차 목적으로 하여 진행되었다. ECF, ECX, EOF, EOX군의 종양 전체 생존기간은 각각 9.9개월, 9.9개월, 9.3개월, 11.2개월이었으며, capecitabine을 사용한 군(ECX, EOX)의 전체 생존기간(중양값 10.9개월)은 5-FU를 사용한 군(ECF, EOF)의 전체 생존기간(중양값 9.6개월)에 비하여 열등하지 않았고, oxaliplatin을 사용한 군(EOF, EOX)의 전체 생존기간(중양값 10.4개월)도 역시 cisplatin을 사용한 군(ECF, ECX)군의 전체 생존기간(중양값 10.0개월)에 비하여 열등하지 않은 것으로 보고하였다. 치료 독성측면에서는 capecitabine과 5-FU는 유사하였고, oxaliplatin은 cisplatin에 비하여 3과 4도의 중증 호중구감소증, 신장 독성, 탈모 및 혈전색전증의 빈도는 낮았으나, 3과 4도의 설사와 말초 신경증은 상대적으로 더 높았다.

결론적으로 이 임상 연구를 통하여 5-FU를 capecitabine으로, cisplatin을 oxaliplatin으로의 대체 가능성을 증명하였다.

(2) Oxaliplatin Combinations

Oxaliplatin을 포함한 다양한 phase II 연구(FOLFOX, EOF, XELOX, S1 plus oxaliplatin)가 진행되었고, 대체로 oxaliplatin이 포함된 복합화학요법은 40-67%의 반응률과 8-15개월의 평균 생존기간을 보고하고 있다. 우선 다기관 3상 연구인 AIO연구는¹⁷ 절제 불가능 혹은 전이성 위암 및 식도위접합부암 220명을 대상으로 FLO (5-FU, leucovorin, oxaliplatin)와 FLP (5-FU, leucovorin, cisplatin)을 비교하였고 무진행 생존기간의 중앙값은 FLO군과 FLP군 각각 5.8개월과 3.9개월로 차이가 없었으나(p=0.153), 65세 이상의 환자군에서는 6.0개월과 3.1개월로 의미있는 차이가 있었다(p=0.029). 중앙전체 생존 기간에서는 FLO군과 FLP군에서 10.7개월과 8.8개월로 역시 통계적인 차이가 없었고, 65세 이상 환자에서는 13.9개월과 7.2개월로 FLO군이 다소 좋은 경향을 보여주었다(p=0.081). 치료 독성의 경우에는 구역, 구토, 탈모, 피로, 혈전-색전증, 신장독성 측면에서는 FLO군에서 통계적으로 적었으나, 말초신경증의 경우는 FLO군에서 유의하게 높았다. 앞서 기술한 REAL-2연구에서 EOX (epirubicin, oxaliplatin, capecitabine)군이 ECF (epirubicin, cisplatin, infusional FU)군에 비하여 평균생존기간(median 11.2 versus 9.9 months, HR 0.80, 95% CI 0.66-0.97)의 유의한 향상을 보고하였다.¹⁶

(3) Irinotecan Containing Regimens

Irinotecan은 대장암에서 주로 사용되었고, 따라서 대부분의 FOLFIRI 병합투여 요법에 대한 연구는 대장암에서 진행되었다. FFCD 9803 연구는¹⁸ 136명의 진행성 위암환자에서 FOLFIRI 요법 투여군과 fluoropyrimidine/leucovorin에 cisplatin이 투여되었거나, 투여되지 않은 군을 비교한 연구로 FOLFIRI 요법 투여군에서 상대적으로 높은 반응률(40% versus 13%, 27%)과 긴 무병 생존기간(6.9 versus 3.2, 4.9 months)와 전체 생존율(11.3 versus 6.8, 9.5 months)을 보고하였다. 또한 프랑스에서 416명의 진행성 식도위접합부선암과 위선암 환자에서 FOLFIRI요법과 ECX (epirubicin, cisplatin, capecitabine) 병합요법을 비교 분석하였고 평균 무병생존기간, 전체 생존율에서 FOLFIRI요법이 다소 높았으나, 통계적으로 의미있는 차이는 없다고 보고하였다.¹⁹ irinotecan이 포함된 복합화학요법의 phase II (capecitabine, S1, cisplatin, docetaxel) 연구를 종합해 보면 평균 42-44%의 반응률

과 10-12개월의 평균 생존기간을 보고하고 있다.

(4) Taxane Based Combinations

Paclitaxel과 cisplatin 복합요법에 대한 여러 연구가 진행되었으나, 대부분의 연구에 참여한 환자군이 매우 적고 다른 항암요법과의 대조연구가 적은 한계가 있다. 대체로 43-49%의 평균 반응률을 보이고, 9-13개월의 평균 생존기간을 보고하고 있으며, 호중구 감소증과 같은 혈액학적인 독성의 빈도가 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다. docetaxel의 경우 cisplatin, infusional FU, irinotecan, capecitabine과의 복합요법에 대한 여러 연구가 진행되었으며, 그 중에 V325 연구는 근래에 개발된 몇몇 세포 독성 항암제를 기존의 fluoropyrimidine/platinum 근간의 항암화학요법에 병합함으로써 생존율을 향상시키고자 하는 배경에서 출발을 한 임상연구로 전이성 또는 재발성 위암 및 식도위접합부암 457명의 환자를 대상으로 하여 CF (cisplatin, 5-FU)와 docetaxel을 CF에 추가한 DCF (docetaxel, cisplatin, 5-FU)을 비교 분석하였다.²⁰ DCF군과 CF군의 중앙 반응률은 각각 37%와 25%였고 (p=0.01), 무진행 생존기간의 중앙값은 5.6개월과 3.7개월 (p<0.001), 중앙 전체 생존기간은 9.2개월과 8.6개월(p=0.02)로 DCF군에서 우월하였으나, 3과 4도의 중증 호중구감소증과 발열성호중구 감소증에서 유의하게 높은 치료 독성을 보고하였다. 이 연구결과를 토대로 DCF (docetaxel, cisplatin, infusional FU)은 진행성 위암치료에 있어 미국과 유럽에서 ECF (epirubicin, cisplatin, infusional fluorouracil)와 더불어 1차적인 치료 약물로 사용되고 있다.

2) 1차 항암화학요법에 실패한 절제 불가능한 진행성 위암에서 구제항암화학요법

1차 항암화학요법에 반응이 없거나 치료 중에 악화되는 진행성 혹은 전이성 위암환자에서 구제 항암치료와 최선의 지지요법간을 비교하는 임상 연구가 최근에 보고되었다. 이들 연구를 살펴보면 환자의 전신 상태와 약제의 부작용 그리고 환자의 여명을 고려하여 환자별 치료여부를 결정하는 것이 바람직하며, 이를 고려하여 시행하는 경우 전반적으로 구제 항암화학요법이 최선의 지지치료보다 다소 좋은 임상경과를 보고하고 있다. Kang 등은²¹ fluoropyrimidine/platinum을 포함하는 1차 또는 2차 항암화학요법에 반응이 없는 전이성 위암 202명의 환자를 대상으로 docetaxel 60 mg/m² 매 3주 간격 혹은 irinotecan 150 mg/m² 매 2주 간격으로 투여하는 구제항암화학요법과 최선의 지지요법을 비교

한 3상 임상연구결과를 보고하였다. 이 연구에서 구제요법군과 지지요법군에서의 전체 생존기간의 중앙값이 각각 5.3개월과 3.8개월($p=0.007$)임을 발표하였고, 이 연구를 바탕으로 1차 항암화학요법에 실패한 경우 환자의 전신상태가 허락된다면 2차 혹은 3차의 구제항암요법이 최선의 지지요법보다 우월함을 증명하였다. COUGAR-02연구는²² 5-FU/platinum을 근간으로 한 1차 항암화학요법에 반응하지 않은 절제 불가능한 위암 환자 168명을 대상으로 2차 항암약제로 docetaxel 75 mg/m² 매 3주 투여한 군과 최선의 지지요법을 무작위 배정하여 시행한 임상연구이다. 이 연구에서 docetaxel투여군과 최선의 지지요법군 간의 전체 생존 기간은 각각 5.2개월과 3.6개월($p=0.01$)로 docetaxel 군이 유의하게 우월하였고, 삶의 질 측면에서도 항암화학요법이 최선의 지지요법에 비하여 열등하지 않음을 보고하였다.

4. Targeted Therapy and Immunotherapy for Gastric Cancer Treatment

1) Target Agent

최근에 여러 연구를 통해서 암세포의 생존과 진행에 있어서 중요한 다양한 분자적인 표적들이 밝혀지면서 이들을 공격하는 표적치료제가 개발되었다. 하지만 이들 표적치료제의 단독으로는 암세포의 제거 및 억제에 한계가 있기 때문에 기존의 항암화학요법과 병합하여 표적 치료제의 한계를 극복하고 기존의 세포독성 항암요법의 효과를 극대화하려는 노력이 현재 활발히 이루어지고 있다. 현재까지 많은 연구결과가 발표되었으나, 몇몇 연구를 제외하고는 표적치료제의 임상적인 효과는 아직은 미미한 것으로 알려져 있다. 이에 현재까지는 임상적으로 trastuzumab과 ramucirumab이 진행성 및 전이성 위암치료에서 유용한 것으로 보고되고 있다. 하지만 위암에 다양한 분자표적들이 밝혀지고 있어 추가적인 표적약제에 대한 많은 연구들이 진행되고 있다. ToGA연구는²³ 진행성 또는 전이성 위암과 식도위접합부암 환자 총 3,807명을 대상으로 진행한 연구로 표적치료제의 효과를 증명한 첫 3상 임상연구이다. Immunohistochemistry (IHC)와 FISH를 통하여 HER2 (Human Epidermal Factor Receptor 2)가 양성으로 발현된 548명의 환자에서 XP (또는 FP)요법과 XP (또는 FP)+trastuzumab요법을 비교하였을 때 Trastuzumab을 병합한 경우 전체 생존기간의 중앙값은 각각 13.8개월과 11.1개월($p=0.0046$)이며 무진행 생존기간의 중앙값은 6.7개월과 5.5개월($p=0.0002$), 그리고 중앙 반응률은 47%와 35% ($p=0.0017$)로 유의한 향상을 보였고, 치료 독성

의 증가는 없었다. 이 연구 결과를 근거로 하여 HER2양성인 진행성 혹은 전이성 위암환자에서 fluoropyrimidine과 platinum 근간 항암화학요법에 trastuzumab 병용 요법이 1차 표준요법으로 정립되었다. EXPAND연구는²⁴ EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)을 억제하는 단클론 항체인 cetuximab을 이용하여 절제불가능한, 전이성 위암 및 식도위접합부선암 환자 904명을 대상으로 XP (capecitabine, cisplatin) 투여군과 XP에 cetuximab병용군을 비교한 3상 임상연구이다. 이 연구의 보고에 따르면 무진행 생존 기간과 전체 생존기간의 증가는 관찰되지 않았고 오히려 3/4도의 피부 독성이 병용군에서 많았다고 발표하였다. AVAGAST연구는²⁵ VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)를 억제하는 단클론 항체인 bevacizumab을 이용하여 진행성 위암 및 식도위접합부암 774명을 대상으로 XP투여군과 bevacizumab병용군으로 나누어 무작위 배정하여 진행되었다. 연구 결과 중앙 전체생존값은 bevacizumab병용군과 XP투여군 각각 12.1개월과 10.1개월로 통계적인 의미있는 차이는 없으나($p=0.1002$) 무진행 생존율과 중앙 반응률에서는 6.7개월과 5.3개월 ($p=0.0037$)과 46%와 37% ($p=0.0315$)로 bevacizumab병용군에서 다소 양호한 치료 성적을 보고하였다. 치료 독성면에서는 양군에서 큰 차이가 없었으나, 3도 이상의 고혈압 발생이 bevacizumab병용군에서 상대적으로 높게 관찰이 되었다. 한편 암세포의 증식과 혈관생성에 밀접히 연관이 있는 Vascular endothelial growth factoreceptor-2 (VEGFR-2)을 억제하는 human IgG1 monoclonal antibody인 ramucirumab을 이용한 진행성 식도위접합부선암과 위암에 대한 연구가 보고되었다. 다국적 및 다기관이 참여하여 진행된 임상 3상 연구인 REGARD연구에서는²⁶ 일차 항암치료에 악화된 355명의 진행성 및 전이성 식도위접합부선암과 위선암 환자를 대상으로 최선의 보존치료와 Ramucirumab (8 mg/kg IV every 2 weeks) 단독 투여를 비교 분석하였다. 이 연구에서는 전체 생존기간 (5.2 versus 3.8 months, HR 0.78, 95% CI 0.60-0.998)에서 통계적으로 유의한 향상을 보고하였다. RAINBOW연구에서는²⁷ 665명의 전이성 위암과 식도위접합부암 환자들을 대상으로 Ramucirumab을 paclitaxel과 병합하여 연구를 시행하였고 평균 전체 생존기간(9.6 versus 7.4 months HR 0.807, 95% CI 0.678-0.962)에서 의미있는 향상을 발표하였다. 현재 미국 FDA에서는 이 두 연구결과를 토대로 진행성 및 전이성 식도위접합부와 위선암 그리고 fluoropyrimidine 또는 platinum이 포함된 일차치료에 악화된 경우에 ramucirumab의 사용을 허가하였고, 우리나라에서도 같은 기준으로

사용허가를 받았다. 최근에 VEGF-2를 표적으로 한 다른 약제인 Apatinib으로 3차 항암화학요법으로 하여 273명의 위암 환자를 대상으로 한 3상 임상 연구가 완료되었다.²⁸ 이 연구는 apatinib과 위약을 2:1로 무작위 배정을 하여 진행을 하였고 전체생존기간의 중앙값이 6.5개월 대 4.7개월 (HR 0.71, 95% CI 0.54-0.94; p=0.0149)로 apatinib이 우월함을 보고하였다. 이처럼 여러 표적치료 중 일부 연구에서만 긍정적인 효과를 얻을 수 있었던 것은 위암이 매우 tumor Heterogeneity와 mutation load가 높은 질환이며, 환자 선정에 있어서도 적절하지 않았다는 점에 있다. 따라서 향후 표적치료에 있어서 이와 같은 한계점을 극복하고자 하는 다양한 연구가 진행되고 있다.

2) Immune Checkpoint Inhibitor

최근에 각광을 받고 있는 면역치료제의 효과는 암종의 mutation burden과 연관성 있으며, 위암은 상대적으로 mutation burden이 높은 암종으로 알려져 있다. 하지만 위암에 있어서 항상 tumor heterogeneity를 고려해야 하며, 실제로 TCGA 연구에 따르면 MSI 타입의 경우는 antigenicity와 immunogenicity가 높은 반면에 genome stable 타입에서는 antigenicity와 immunogenicity가 매우 낮아 Immune checkpoint inhibitor의 사용 전 환자선정에 필요한 biomarker 개발이 필요할 것으로 사료되며, 또 다른 한편으로는 기존의 세포독성 항암제, 표적 치료제 및 다른 기전의 면역치료제의 병용 투여를 통한 immune modulation을 통한 방법으로 효과를 증대시키는 방법을 모색할 수 있겠다. 최근에 493명의 진행성위암환자에서 3차 이후의 치료에서의 nivolumab에 대한 3상 임상 연구가 진행되었다.²⁹ 이 연구에서는 nivolumab과 위약을 2:1로 무작위 배정을 하여 진행하였고 중앙 생존값은 각각 5.3개월과 4.1개월(HR;0.63%, 95% CI; 0.50-0.78, p<0.0001)이고 1년 생존율에 있어서 각각 26.2%와 10.9%로 nivolumab의 높은 결과를 보고하였다. 현재 이외에도 여러 Immune checkpoint inhibitor를 이용한 보존적(Palliative) 및 수술 후 공고치료(adjuvant) 목적으로 임상 연구가 진행되고 있어 향후 위암에서의 immunotherapy의 적용에 대하여 기대해볼 수 있겠다.

결론

우리나라에서 위암은 2번째로 호발하고 3번째로 사망에 이르는 매우 치명적인 악성 종양으로 초기에 발견되는 경우

에는 수술과 일부 선택적으로 내시경 절제가 완치를 이루는 유일한 치료로 알려져 있다. 하지만 위암의 경우 초기단계에서도 암의 침윤이 깊거나 림프절 전이 또는 심지어 타 장기로의 전이가 되는 경우가 빈번하며, 진단 당시 이미 절제 불가능한 진행성 상태 또는 전이성 병변이 진단되는 경우를 흔하게 접하게 된다. 임상병기가 2기 이상의 경우 수술 후보조항암 치료가 현재 표준적인 치료로 시행되고 있다. 절제 불가능한 진행성 위암으로 진단되는 경우에는 기존의 항암치료가 최선의 보존적인 치료에 비하여 환자의 삶의 질 및 생존율 증대에 분명한 향상을 모든 연구에서 일관되게 보고하고 있다. 최근에는 분자생물학적인 기전을 바탕으로 한 표적치료제와 면역학적인 특징을 고려한 면역치료가 소개되고 있으며 더 나아가 기존의 항암약물과 최선의 조합 등에 대한 다양한 연구가 진행 및 발표되고 있다. 한편 수술 후 최종 병기가 3기 이상인 경우에 있어서는 여전히 수술 후 보조항암 치료에서 만족할만한 치료 성적 향상을 보여주지 못하고 있고, 이러한 국소 진행된 위암에서 수술 전 선행항암치료에 대한 관심도 증대되고 있다. 소화기내과는 위암의 진단, 병기 결정, 추적 검사, 근치적 내시경 절제, 스탠트 삽입과 경피내시경하 영양관 삽입술 같은 완화치료 등 위암의 거의 모든 영역에 있어서 밀접한 관련이 있고 주도적인 역할을 담당하고 있다. 따라서 소화기 내과의사는 진행성 위암에서의 약물 치료에 대한 많은 관심과 연구, 그리고 논의가 필요하겠다.

요약

위암은 최근에 균일한 성격의 단일 질환이 아니라, 매우 이질적인 질환으로 인식되고 있다. 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암의 경우 일반적으로 완치가 불가능하며 항암치료를 하지 않는 경우 중앙 생존기간이 3-6개월 정도로 알려져 있다. 따라서 항암치료를 하는 경우가 최선의 지지 치료에 비하여 삶의 질이나 생명연장의 측면에서 우월함을 이미 여러 연구를 통해서 확인되고 있다. 지난 기간 동안 다양한 항암치료가 진행성 위암의 치료에 적용되었고, 최근에 여러 표적 치료와 면역치료가 도입되고 있으나, 여전히 다른 암종에 비하여 진행성 위암환자에서는 현저한 생명연장은 아직 저조하고 답보 상태에 있다. 그러나 향후 위암의 분자생물학적인 특성이 자세히 알려지면서 이러한 어려움들은 극복될 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. 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.
2. <http://globacan.iarc.fr>: GLOBACAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
4. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
5. 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;28:5210-5218.
6. Group G, Paoletti X, Oba K et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer; a meta analysis. *JAMA* 2010;303:1729-1737.
7. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;379:315-321.
8. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow up of an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396.
9. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M, et al. Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:886-893.
10. 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;345:725-730.
11. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-273.
12. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophago gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-267.
13. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009;10:1063-1069.
14. Koizumi W, Narahara H, Hara T et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9:215-221.
15. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al: Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III non-inferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
16. Cunningham D, Starling N, Rao S et al: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophago gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
17. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al: Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
18. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study (FFCD9803). *J Clin Oncol* 2004;22:4319.
19. 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. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526.
20. 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.
21. Kang JH, Lee SI, Lim DH et al Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012;30:1513-1518.
22. Cook N, Marshall A, Blazeby JM et al: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in patients with relapsed esophago-gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:(Supplabstr 4023).
23. 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 gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
24. Lordick F, Kang YK, Chung HC et al: Capecitabine and Cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-499.
25. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E et al: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first line therapy in advanced gastric cancer: a randomized double placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29:3968-3976.
26. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase

- 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.
27. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.
28. Qin S. Phase III Study of apatinib in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2014;(suppl: abstr 4003).
29. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu NH et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-2471.