

EDITORIAL

국소 진행성 위암에서 선행항암화학요법의 효과

정진태

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer

Jin Tae Jung

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Article: Clinical Outcome of Doublet and Triplet Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer (*Korean J Gastroenterol* 2016;68:245-252)

국가암정보센터에 따르면 위암은 2013년 30,184명, 10만 명당 59.7명으로 갑상선암에 이어 2위를 차지하고 있으며, 사망률은 2014년 8,917명, 10만 명당 17.6명으로 폐암, 간암에 이어 3위를 차지한다.¹

수술 전 선행항암화학요법은 전이는 없지만 근치적 수술이 불가능한 위암 환자에서 종양의 크기를 줄여 절제가 가능한 병기로 낮출 수 있고, 진단 당시 미세 전이를 치료할 수 있으며, 사용한 항암제의 반응을 평가하여 수술 후 보조항암화학요법에 대한 정보를 제공해 줄 수 있으나, 항암제에 내성을 가진 종양은 근치적 절제를 할 수 있는 기회를 놓칠 수 있다는 단점이 있다. 최근에는 직장암, 식도암 및 두경부암에서 수술 전 선행항암화학요법이 널리 사용되고 있으며, 위암에서도 선행항암화학요법의 효과를 알아 보기 위한 많은 임상연구들이 있었다.

현재까지 발표된 외국 연구들을 살펴보면 Dutch Gastric Cancer Group이 처음으로 수술 전 선행항암화학요법의 효과를 보고하였는데, 선행항암화학요법군은 4주기의 5-fluorouracil, doxorubicin, methotrexate (FAMTX)를 사용하였으며 전체 59명의 환자가 등록되어 선행항암화학요법군은 29명, 수술단독군은 30명이었다. 결과는 선행항암화학요법군과 수술단독군에서 근치적 절제율은 차이가 없었으며, 83개월 추

적관찰 동안에 선행항암화학요법군의 중앙생존기간이 18개월로 수술단독군의 30개월보다 짧았으나 통계적인 차이는 없었다.² 이 연구의 단점은 저조한 환자 등록으로 인해 연구가 조기 종료되어 선행항암화학요법의 효과를 충분히 파악하는데 한계가 있었다는 점이다. MAGIC 연구(MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy trial)는 수술적 절제가 가능한 2기 이상의 위암 또는 하부 식도암 환자 503명을 대상으로 수술 전후 항암화학요법군과 수술단독군을 비교하였는데, 수술 전후 항암화학요법군은 수술 전 3주기와 수술 후 3주기의 epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil (ECF)를 사용하였으며 수술 전후 항암화학요법군은 250명, 수술단독군은 253명이었다. 4년의 추적관찰기간 동안에 항암화학요법군의 5년 생존율은 36%로 수술단독군의 23%보다 높았으며, 항암화학요법군에서 무진행 생존기간이 길고 재발률도 낮았다. 또한 항암화학요법군이 T 및 N 병기의 감소를 보였으며 수술 후 합병증은 차이가 없었다.³ 이 연구의 단점은 수술 전후 항암화학요법군의 42%만이 6주기의 항암치료를 받았으며 43%만이 D2림프절 절제술을 시행했다는 것이다. 유럽에서 시행한 EORTC 40954 연구(European Organization for Research and Treatment of Cancer 40954 trial)는 위암 또

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정진태, 42472, 대구시 남구 두류공원로 17길 33, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jin Tae Jung, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea. Tel: +82-53-650-4217, Fax: +82-53-624-3281, E-mail: jungjt@cu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

는 위-식도접합부암 환자 144명을 대상으로 수술 전후 항암 화학요법군과 수술단독군을 비교하였는데, 선행항암화학요법은 2주기의 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin을 사용하였으며 항암화학요법군은 72명, 수술단독군은 72명이었다. 연구 결과 항암화학요법군의 근치적 절제율은 81.9%로 수술단독군의 66.7%보다 의미 있게 높았으며, 림프절 전이율도 61.4%로 수술단독군의 76.5%보다 낮았다. 수술 후 합병증은 차이가 없었으며 4.4년의 추적관찰 동안 생존율의 차이는 없었다.⁴ 이 연구도 제한된 환자 등록으로 연구가 조기 종료되었다. 프랑스에서 시행된 FNCLCC/FFCD 연구(the Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer and the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive trial)는 절제가 가능한 하부식도암, 위-식도접합부암, 위암 환자 224명을 대상으로 수술 전후 항암화학요법군과 수술단독군을 비교하였는데, 항암화학요법군은 수술 전 2-3주기의 5-fluorouracil, cisplatin (FP)와 수술 후 3-4주기의 FP를 사용하였으며, 항암화학요법군은 113명, 수술단독군은 111명이었다. 5.7년의 추적관찰 동안 5년 생존율 및 무병 생존율은 항암화학요법군 38%와 34%, 수술단독군 24%와 19%로 항암화학요법군에서 높았으며, 근치적 절제율도 항암화학요법군은 84%로 수술단독군의 73%보다 높게 나타났으나 수술 후 합병증은 두 군 간에 차이가 없었다.⁵ 이 연구의 단점은 대상 환자 중 위암 환자의 비율이 25%로 낮다는 점이다.

국내의 연구로는 Sym 등⁶이 절제 불가능한 국소 진행성 이거나 전이성 위암 환자 49명을 대상으로 docetaxel + cisplatin + capecitabine으로 4-6주기의 선행항암화학요법 후 수술을 시행한 2상 연구가 있다. 36명에서 수술을 시행하였으며, 31명(63%)에서 R0 근치적 절제를 시행할 수 있었다. Park 등⁷은 위암 또는 위-식도접합부암 환자 41명을 대상으로 수술 전 선행항암화학요법의 효과를 알아보기 위한 2상 연구를 하였는데, 선행항암화학요법은 3주기의 docetaxel, oxaliplatin, S-1을 사용하였으며 40명(97.6%)에서 R0 근치적 절제를 시행할 수 있었다.

최근에 절제 가능한 위-식도접합부암 및 위암에서 선행항암화학요법의 효과에 대한 메타분석이 발표되었는데, 12개의 무작위 연구가 포함되었으며 전체 1,755명의 환자 중 선행항암화학요법군은 863명, 수술단독군은 892명이었다. 선행항암화학요법은 총 생존기간, 무진행 생존기간 및 근치적 절제율이 수술단독군에 비해 통계적으로 이득이 있었으며, 5년 생존율도 선행항암화학요법은 42%로 수술단독군의 30%보다 높았다.⁸

이번에 발표된 Kim 등⁹의 연구는 국소진행성 위암 환자에서 수술 전 선행항암화학요법과 수술단독의 치료성적을 비교했다는 점에서 의미 있는 보고이다. 국내에서 선행항암화학요

법의 효과에 대한 2상 연구들의 발표는 있었지만 수술단독군과 비교한 연구는 거의 없었는데, 저자들은 수술 전 선행항암화학요법이 중양의 병기를 낮출 수 있음을 이번 연구에서 확인하였다. 선행항암화학요법의 궁극적인 목표는 총 생존기간이나 5년 생존율을 수술단독군보다 향상시키는 것인데, 이번 연구에서 선행항암화학요법군은 총 생존기간이 48.8개월로 수술단독군의 42.8개월에 비해 길었으나 통계적 의의는 없었다. 이 연구의 한계는 후향적인 연구로 대상 환자의 위암 병기가 다양하다는 것, 선행항암화학요법군이 41명으로 수술단독군의 342명에 비해 적다는 것, 사용된 항암제도 2가지 종류로 다양하다는 것이다. 총 생존기간 및 무병 생존기간은 선행항암화학요법군과 수술단독군 간에 차이가 없어 앞서 발표된 메타분석의 결과와 상반되었는데, 국내의 위암 수술은 D2 림프절 절제술을 표준치료로 하고 있어 항암화학요법의 영향이 적다는 점과 연구대상 환자 중 위-식도접합부암 환자의 포함 비율이 관련이 있을 것으로 생각한다.

현재까지 다양한 연구결과들을 종합해도 위암에 있어 수술 전 선행항암화학요법의 역할에 대한 명확한 결론을 내리기는 힘든 실정이다. 좀더 많은 환자수를 대상으로 동일한 병기에서 동일한 약제를 사용하는 대규모의 전향적인 임상연구가 필요한데, 이를 위해서는 내시경 초음파 검사, 진단 목적의 복강경 검사 등을 이용한 정확한 임상 병기의 결정이 선행되어야 하며 기존 연구들을 분석하여 가장 효과적인 항암제를 선택하는 것이 필수적인 요소이다. 단순히 위암 환자에서 선행항암화학요법의 효과를 보는 것보다는 맞춤형 치료의 일환으로 선행항암화학요법에 최적의 효과를 나타내는 적절한 위암 병기 선정 및 약제 선택 등이 향후 임상연구를 통해서 확립할 과제라고 생각한다.

REFERENCES

1. Cancer inspected through statistics. [Internet]. Goyang: National Cancer Information Center; 2013 [cited 2016 Nov 9]. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040101000000.
2. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:643-649.
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. 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.

5. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
6. Sym SJ, Chang HM, Ryu MH, et al. Neoadjuvant docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1024-1032.
7. Park I, Ryu MH, Choi YH, et al. A phase II study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 (DOS) chemotherapy followed by surgery and adjuvant S-1 chemotherapy in potentially resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:815-823.
8. Jiang L, Yang KH, Guan QL, Chen Y, Zhao P, Tian JH. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable cancer of the gastric and gastroesophageal junction: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:387-394.
9. Kim JS, Kang SH, Moon HS, Sung JK, Jeong HY, Sul JY. Clinical outcome of doublet and triplet neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Korean J Gastroenterol* 2016;68: 245-252.