

절제 가능한 위암에서의 수술 전후 치료법

박 숙 련 · 강 윤 구 | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 종양내과

Perioperative treatments for resectable gastric cancer

Sook Ryun Park, MD · Yoon-Koo Kang, MD

Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Although surgical resection remains the only curative treatment for gastric cancer, locoregional and distant recurrence are still common after surgical resection with curative intent underscoring the importance of a multimodal approach. In recent decades, there have been notable improvements in multidisciplinary treatments for gastric cancer that influence clinical decision and treatment algorithms; these include surgery, chemotherapy, and radiotherapy. Notably, multimodal and multidisciplinary approaches to gastric cancer have developed in various ways according to geographical regions in the context of variations in disease incidence, etiology/epidemiology, clinical features, and treatment outcome. Differences in surgical techniques, curative resection rate, survival outcomes after curative resection, and relapse patterns between the East and West lead to different perioperative multidisciplinary strategies. In Western countries, low rates of curative resection and high rates of locoregional recurrence following suboptimal surgery, in addition to systemic spread after surgery, provide a rationale for perioperative chemotherapy (preoperative and postoperative chemotherapy) and postoperative chemoradiation. In contrast, Eastern countries have focused on reducing systemic failures by emphasizing postoperative chemotherapy after curative resection. To further improve perioperative treatment in localized gastric cancer, more sophisticated risk stratification and novel therapeutic strategies such as molecularly targeted agents need to be investigated, based on an understanding of the molecular pathogenesis of the disease.

Key Words: Stomach neoplasms; Perioperative treatment; General surgery; Drug therapy; Chemoradiotherapy

서론

위암은 최근 그 발생 빈도가 감소하고 있으나 여전히 전 세계적으로 매년 약 백만 명의 신환이 발생하고 있고 그 중

약 75%의 환자가 사망하는 치명적인 암이다[1]. 수술적 절제가 유일한 근치적 치료법이지만, 근치적 절제술 이후에도 재발이 흔하게 발생하기 때문에 최근에는 다양한 치료방법을 병합하는 다학제적 치료접근이 강조되고 있다. 지난 십여 년 간 국소성 위암에서, 수술, 항암화학요법, 방사선요법을 포함하는 다학제적 치료방법에 괄목할 만한 발전이 있었고, 이는 임상적 치료방법 결정 및 치료가이드라인 설정에 지대한 영향을 끼치게 되었다.

주목할 점은, 위암은 발생빈도, 위험요인, 임상 및 병리적 특성 등의 역학에 있어 동양과 서양에 큰 차이를 보이고 있

Received: January 12, 2015 Accepted: January 26, 2015

Corresponding author: Yoon-Koo Kang

E-mail: ykkang@amc.seoul.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고, 국소성 위암에서 근치적 절제술, 무병생존율, 전체생존율 등의 수술적 치료성과 재발양상에 있어서도 전 세계적으로 지역적 차이가 매우 크다[2-6]. 이러한 차이로 인해 국소성 위암에 대한 수술 및 수술 전후 치료방법으로서 다학제적 치료 접근이 세계적인 지역에 따라 다른 발전방향을 띄게 되었다. 국소성 위암에서 다양한 수술 전후 치료전략을 이해하기 위해서는 가장 기본적인 치료방법인 수술적 치료의 차이점에 대한 이해가 필수적이다.

수술적 치료

수술적 절제가 국소성 위암의 일차적 치료법임은 분명하나 표준적 수술방법에 대해서는 오랫동안 동양과 서양간에 이견이 있어왔고 이는 진단 당시 병기의 차이와 함께, 동서양 간의 수술 후 생존율 차이의 주요 원인으로 지목되어 왔다[4,5]. 서양에서는, 잠재적으로 근치적 절제가 가능하거나 혹은 근치적 절제가 된 국소성 위암에서 수술 단독 치료로 25-30%의 5년 전체생존율이 보고되는 데 비해[7-10], 한국, 일본 등의 동양에서는 근치적 절제술 단독으로 60-70%의 5년 전체생존율이 보고된다[11-14]. 근치적 절제술 후 병기별 위암 생존율을 비교하였을 때도 동양은 서양에 비해 높은 생존율을 보이며 이는 연령, 성별, 체 질량지수, 암 분화도, 암 위치, 위절제술 종류, 항암제 치료 등 다양한 요인을 보정한 후에도 유지된다[4,5]. 또한 근치적 절제술 후 재발양상에서도 동서양 간 차이를 보이는데, 서양에서는 처음 재발 부위로서 국소재발 빈도가 더 흔하다(20-30% 대 10% 미만)[7,9,10,12,14].

전 세계적으로, 위암 수술방법의 주요 차이는 림프절 절제 범위인데, 서양에서는 위 주위 림프절만 절제하는 제한된 D1 림프절절제술을 주로 시행하였고, 한국과 일본 등의 동양에서는 위 주위 림프절뿐 아니라 총간동맥(common hepatic artery), 좌위동맥(left gastric artery), 복강동맥(cealic artery), 비장동맥(splenic artery) 등을 포함하는 확장된 D2 림프절절제술을 표준 수술요법으로 시행해 왔다. 생존율 향상과 수술 합병증 및 사망률 측면에서 최적의 림프

절 절제 범위를 결정하기 위해 D1 림프절절제술과 D2 림프절절제술을 비교하는 여러 3상 임상연구가 진행성 위암에서 시행되었다. 서양에서 시행된 2개의 대규모 무작위배정 임상연구(MRC ST01, Dutch D1D2)에서 D2 림프절절제술은 생존율의 향상을 가져오지 못했는데, 이러한 결과는 D2 림프절절제술이 D1에 비해 수술 사망률의 증가를 가져왔기 때문이며(4-6.5% 대 10-13%), 이는 당시 D2 절제술의 일부로서 흔히 시행된 췌장, 비장 절제술에 따른 위험도와 수술 시행 병원 및 외과의들의 적은 수술 건수에 따른 D2 림프절절제술에 대한 경험부족 등이 원인으로 지목되고 있다[15-18]. 이들 임상연구들에서 보고된 수술 사망률과 수술 이환율(D1 림프절절제술 25-28% 대 D2 절제술 43-46%)은 한국, 일본 등에서 보고하는 수술 합병증(D2 림프절절제술에서 1% 미만의 수술 사망률과 약 20%의 수술 이환율)에 비해 매우 높은 수치이다[19,20]. 그러나, MRC ST01 임상연구에서, 췌장 혹은 비장절제술을 시행하지 않고 D2 절제술을 시행했던 환자들만 분석했을 때는, D1 절제술에 비해 생존율의 향상이 있었고[16], Dutch D1D2 임상연구에서도, 최근 15년 추적관찰 시 D2 절제술은 D1 절제술에 비해, 국소 재발(12% 대 22%) 및 위암 사망률(37% 대 41%, $P=0.01$)에서 더 우월한 치료성적을 보였으며 췌·비장 절제술을 시행하지 않고 D2 절제술을 시행한 경우, D1 절제술에 비해 통계적으로 우월한 15년 전체생존율(35% 대 22%, $P=0.006$)을 보였다[21]. 이 후 Italian Gastric Cancer Study Group에서 D1과 D2 림프절절제술을 비교하는 다기관 무작위배정 임상연구를 진행하였는데, 본 연구에서는 췌장, 비장 절제술을 D2 림프절절제술의 일부로서 무조건 시행하지 않고 필요한 경우에만 시행하였고, D2 림프절절제술에 대한 특수 교육을 받은 외과의들만 참여하였다[22]. D1과 D2 절제술 간에 수술 사망률(3.0% 대 2.2%, $P=0.722$)과 이환율(12.0% 대 17.9%, $P=0.178$)의 차이는 없었고, 또한 이 결과는, 이전 MRC ST01과 Dutch D1D2 임상연구에서 보고된 수술 사망률과 이환율에 비해 매우 낮은 수치로서, 경험 있는 특수화된 병원에서 시행된다면 D2 림프절절제술이 서양에서도 안전하게 시행될 수 있는 근치적 치료법임을 시사한다.

동양에서는 D2 림프절절제술이 이미 표준적으로 시행되

고 있었기 때문에 D1과 D2 절제술을 비교하는 임상연구는 매우 드물지만, 위암수술에 매우 숙련된, 대만 연구자들에 의해 시행된 한 임상연구에서 D1과 D3 림프절절제술(현재 일본 기준에 따르면 D2 절제술에 해당됨)을 비교하였다[23]. 광범위 절제술은, D1 절제술에 비해 유의한 전체생존율의 향상을 가져왔고(5년 생존율, 59.5% 대 53.6%, $P=0.041$), 이는 숙련된 외과의에 의해 시행된다면 D2 절제술이 D1 절제술에 비해 우월한 치료성적을 가져올 수 있음을 시사한다.

한편, 일본에서는 D2 림프절절제술보다 더 광범위한 D3 절제술(D2 + 대동맥주위 림프절 절제)이 생존율의 향상을 가져올 수 있을지에 대한 3상 임상연구(JCOG 9501)가 시행되었고, D3 절제술은 D2 절제술에 비해 5년 전체생존율(70.3% 대 69.2%)과 5년 무재발생존율(61.7% 대 62.6%)의 향상을 가져오지 못했고, 오히려 수술 이환율, 수술시간 및 수술 중 출혈의 증가를 초래하였다[19,24].

이상을 요약하면, 오랜 기간 지속된 논란 끝에, 위암의 근치적 절제술에 있어 림프절 절제 범위에 대해 동양과 서양 간에 마침내 합의가 이루어진 듯하다. 서양에서는 치료성적 향상을 위해 D1 림프절보다는 더 광범위 절제술의 필요성을 인정하게 되었고 동양에서는 D2 림프절보다 더 광범위한 절제술이 추가적인 생존율의 향상을 가져오지 않음을 받아들이게 되었다. D2 림프절절제술이 위암 관련 생존율과 적절한 병기 결정에 미치는 영향을 고려할 때 D2 절제술은 전 세계적으로 표준적 수술법으로 정립되어야 하며 현재 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에서도 이를 권장하고 있다.

수술 전후 치료법

동서양 간에 수술기법, 근치적 절제술, 근치적 절제술 후 생존율, 재발양상 등의 차이로 인해, 국소성 위암의 치료성적을 향상시키기 위한 다학제적 수술 전후 치료전략 역시 동서양 간 상당한 차이점이 있어 왔다. 상대적으로 근치적 절제율이 낮고 제한된 수술로 인해 국소 재발률이 높은 서양에서는 수술 전 항암화학요법을 포함하는 수술 전후 항암화학

요법 혹은 수술 후 항암화학방사선요법의 치료전략을 개발한 데 반해 한국, 일본 등의 동양에서는 근치적 절제술 후 전신 재발을 줄이기 위한 방편으로 수술 후 보조 항암화학요법 전략에 주력하였다.

1. 수술 후 보조 항암화학방사선요법

수술 후 보조 항암화학방사선요법은, 완전 절제된 IB-IV (M0) 병기의 위 혹은 위식도접합부 선암 환자 556명에서 수술 단독과 보조 항암화학방사선 요법을 비교한 무작위배정 3상 임상연구(SWOG 9008/Intergroup 0116) 결과에 근거하여 미주 지역의 표준적 치료법으로 정립되었다[7]. 보조 항암화학방사선 요법은 4주 간격의 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) × 5주기 + 제2-3주기 동안 방사선 병용(45 Gy)으로 구성되었다. 재발위험이 상당히 높은 환자들이 본 임상연구에 등재되었는데 2/3 이상의 환자들이 pT3-4 병기를 가졌고, 85%의 환자들이 pN+ 소견이 있었다. 5년의 중앙 추적 관찰기간 동안, 중앙 전체생존기간은 수술 단독군에서 27개월, 보조 항암화학방사선요법군에서 36개월이었고(위험도, 1.35; 95% 신뢰구간, 1.09-1.66; $P=0.005$), 중앙 무재발생존기간은 각각 19개월, 30개월(위험도, 1.52; 95% 신뢰구간, 1.23-1.86; $P<0.001$)로서, 보조 항암화학방사선요법은 통계적으로 유의하게 생존율을 향상시켰다. 이러한 생존율의 향상은, 10년 이상 추적관찰 후에도 지속되었다(전체생존율 위험도, 1.32; 95% 신뢰구간, 1.10-1.60; $P=0.0046$; 중앙 무재발생존율 위험도, 1.51; 95% 신뢰구간, 1.25-1.83; $P<0.001$) [8].

그러나 본 연구는 수술적 치료의 적절성에 대한 문제점이 제기되어 왔는데, 비록 연구계획 상 D2 림프절절제술이 권유되었으나 실제 약 10%의 환자에서만 D2 림프절절제술이 시행되었고 50% 이상의 환자에서는 D0 림프절절제술이 시행되어 대부분의 환자들에서 불충분한 수술이 이루어졌다[7]. 재발률 측면에서, 보조 항암화학방사선요법군은 수술 단독군에 비해 낮은 재발률을 보였으나 그 감소 효과는 원격 재발보다는(16% 대 18%) 주로 국소 재발(24% 대 47%)에 국한되어 있었고, 이는 보조 항암화학방사선요법이 국소 재발률을 낮춤으로써 불충분한 수술적 절제를 보완함을 통해 생

존율을 향상시켰을 가능성을 시사한다[8].

한국, 일본 등의 동양에서는 D2 림프절절제술이 표준수술요법으로 시행되면서 수술 단독으로도 국소재발률이 낮기 때문에 수술 후 방사선요법의 역할이 제한적이다. 한국에서 근치적 D2 절제술을 시행 받은 IB-IV(M0) 병기 위암 환자 458명에서, 보조 항암화학요법(capecitabine/cisplatin [XP]×6주기)과 보조 항암화학방사선요법(XP×2주기 → capecitabine+방사선요법 45 Gy/5주 → XP×2주기)을 비교하는 무작위배정 3상 임상연구(ARTIST)가 최근 발표되었는데, 양 치료군 간에 무병생존율(위험도, 0.740; 95% 신뢰구간, 0.520-1.050; $P=0.0922$) 및 전체생존율(위험도, 1.130; 95% 신뢰구간, 0.775-1.647; $P=0.5272$)의 차이는 없었다[25]. 이는 D2 림프절절제술이 표준요법으로 시행되고 있는 한국, 일본 등에서는 보조 항암화학방사선요법이 표준적 치료로 권유되기 어려움을 나타낸다. 그러나 ARTIST 연구의 시험적 하위 집단 분석에서, 림프절 전이가 있는 환자들에서 보조 항암화학방사선요법은 무병생존율을 향상시켰음을 시사하였고 이에 따라, D2 림프절절제술 후 림프절 전이가 있는 II-III기 위암 환자를 대상으로 항암화학요법 S-1 단독요법 대 S-1/oxaliplatin 병용요법 대 항암화학방사선요법(S-1/oxaliplatin+방사선요법)을 비교하는 무작위배정 3상 임상연구(ARTIST 2)가 현재 진행 중이다(NCT0176146).

한편, 서양에서는 수술 후 보조 항암화학방사선요법의 치료성적을 향상시키기 위해 병용하는 항암화학요법을 강화하는 전략을 시도하였다. 미주의 CALGB 80101 3상 임상연구는 보조항암화학방사선요법의 항암제로서 기존의 5-FU/LV와 이보다 더 강화된 epirubicin/cisplatin/5-FU (ECF)를 비교하였는데, ECF 요법의 항암화학방사선요법은 무병생존율(위험도, 1.00; 95% 신뢰구간, 0.79-1.27; $P=0.99$)이나 전체생존율(위험도, 1.03; 95% 신뢰구간, 0.83-1.34; $P=0.80$)의 향상을 가져오지는 못했다[26].

2. 수술 전후 항암화학요법

수술 전 항암치료의 주요 목적은, 종양의 크기 혹은 병기 감소를 통해 완전 절제를 용이하게 하고, 전신 미세 전이에

대한 전신적 치료를 가능한 조기에 하려는 데 있다. 수술 전 항암제 치료를 포함하는 수술 전후 항암화학요법 전략은, 진단 당시 국소적 진행성 위암이 흔하고 따라서 근치적 절제율이 상대적으로 낮은 서양에서 주로 추구되었다. 절제 가능한 위/위식도접합부/하부 식도 선암에서 수술 단독과 수술+수술 전후 항암화학요법을 비교하는 2개의 무작위배정 3상 임상연구(MAGIC, FNCLCC/FFCD)가 유럽에서 진행되었다[9,10]. 영국의 MAGIC 연구는 임상적 2기 이상의 암(위암 74%, 하부식도암 11%, 위식도접합부암 15%)으로 진단된 503명의 환자들을 수술 단독과 수술 전후 항암화학요법군(수술 전후 ECF 각각 3주기)으로 무작위 배정하였는데, 근치적 절제율은 양 군간 유의한 차이는 없었지만(수술 단독군 66.4% 대 수술 전후 항암화학요법군 69.3%), 수술 전후 항암화학요법군은 수술 단독군에 비해 통계적으로 유의하게 향상된 무진행생존기간(위험도, 0.66; 95% 신뢰구간, 0.53-0.81; $P<0.001$)과 전체생존기간(위험도, 0.75; 95% 신뢰구간, 0.60-0.93; 5년 전체생존율 36.3% 대 23.0%; $P=0.009$)을 보였다[9]. 또한 수술 전후 항암화학요법군은 유의한 종양크기 감소(종양 직경의 중앙값, 3 cm 대 5 cm; $P<0.001$)와 병리적 병기 감소효과(T1-2 병기, 36.8% 대 51.7%, $P=0.002$; N0-1병기, 70.5% 대 84.4%; $P=0.01$)를 보였다. 프랑스의 FNCLCC/FFCD 연구는 절제 가능한 암(위암 25%, 하부식도암 11%, 위식도접합부암 64%)으로 진단된 224명의 환자들을 수술 단독과 수술 전후 항암화학요법군(cisplatin/5-FU, 수술 전 2-3주기+수술 후 3-4주기, 총 6주기)으로 무작위 배정하였는데, 수술 전후 항암화학요법군은, 수술 단독군에 비해 통계적으로 유의한 무질병생존율(5년 무질병생존율, 34% 대 19%; 위험도, 0.65; 95% 신뢰구간, 0.48-0.89; $P=0.003$)과 전체생존율(5년 전체생존율, 38% 대 24%; 위험도, 0.69; 95% 신뢰구간, 0.50-0.95; $P=0.02$)을 보였다[10]. 또한 수술 전후 항암화학요법은 통계적으로 유의한 근치적 절제율의 증가(84% 대 74%, $P=0.04$)와 병리적 림프절 양성율 감소(67% 대 80%, $P=0.054$)의 경향을 보였다. 이러한 MAGIC과 FNCLCC/FFCD 3상 임상연구 결과에 근거하여, 수술 전후 항암화학요법은, 서양에서 국소성 위암의 표준요법 중 하나로 정립되었는데, NCCN 가

이드라인에서는, 1) 수술 전 항암치료 없이 바로 근치적 절제가 시행된 pT3 이상 혹은 pN+의 국소성 위암의 경우에는 수술 후 보조 항암화학방사선요법을 권장하며, 2) 처음 진단된 임상적 T2 이상의 국소성 위암의 경우에는 수술 전후 항암화학요법+수술을 권장하고 있다.

그러나 MAGIC과 FNCLCC/FFCD 연구들은 몇 가지 중요한 비판들이 있어 왔는데, 수술 전 임상적 병기 결정의 부정확성으로 인해 조기 병기의 위암 환자들이 불필요한 수술 전 항암제 치료를 받을 가능성, 수술 후 항암화학요법 투여를 완료한 환자가 35-40%에 불과하다는 점, 그리고 수술기법의 적절성에 대한 의문(수술 단독군의 근치적 절제율이 70% 전후에 불과하고 25% 전후의 불량한 5년 전체생존율, D2 림프절절제율이 40-60%에 불과함) 등이 그 예이다. 이러한 이유로, 현재 수술 전 항암화학요법은 한국, 일본 등의 동양에서는 표준 요법으로 시행되고 있지는 않다. 그러나 D2 림프절절제술을 표준요법으로 시행하는 한국, 일본 등의 동양에서, 수술 전후 항암화학요법의 치료 효과를 평가하는 무작위배정 3상 임상연구들이 현재 진행 중이다. 한국의 PRODIGY 연구는(NCT01515748), 절제 가능한 cT2-3/N+ 혹은 T4/any N 위암 환자들을 대상으로 수술 전후 항암화학요법(수술 전 docetaxel/oxaliplatin/S-1 3주기 → 수술 → 수술 후 S-1)과 수술 후 보조항암화학요법(수술 후 S-1)을 비교하며, 일본의 한 연구는(NCT00182611) 수술 전후 항암화학요법(수술 전 S-1/cisplatin → 수술 → 수술 후 S-1)과 수술 후 보조항암화학요법(S-1)을 비교한다.

한편, 유럽에서는 수술 전후 항암화학요법의 치료효과를 향상시키기 위해, 수술 후 항암화학요법에 방사선치료를 추가하는, 즉 수술 전 항암화학요법과 수술 후 보조항암화학방사선요법을 병용하는 치료전략을 현재 3상 임상연구로 진행하고 있다(CRITICS; NCT00407186).

3. 수술 후 보조 항암화학요법

수술 후 보조 항암화학요법은, 근치적 절제율이 높고 D2 림프절절제술 시행으로 국소 재발률이 낮은 한국, 일본 등의 동양에서 주로 추구해온 치료전략이다. 지난 수십 년간 보조 항암화학요법에 관한 많은 3상 임상연구가 시행되었으

나 대상 환자군의 이질성, 적은 환자수, 수술 질의 차이, 사용된 항암제의 차이 등으로 인해 상충되는 연구 결과가 있어 왔다. GASTRIC (Global Advanced/adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) group에 의해 발표된 메타분석에 의하면, 보조항암화학요법은 수술 단독에 비해 전체생존율(위험도, 0.82; 95% 신뢰구간, 0.76-0.90; $P<0.001$)과 무질병생존율(위험도, 0.82; 95% 신뢰구간, 0.75-0.90; $P<0.001$)을 유의하게 향상시켰다[27]. 최근, D2 림프절절제술 후 보조 항암화학요법의 치료효과를 증명한 2개의 대규모 3상 임상연구(ACTS-GC, CLASSIC)가 각각 일본과 한국에서 발표되었다. 일본의 ACTS-GC 연구에서는, 근치적 절제술이 시행된 1,059명의 II/III기 위암 환자들이 수술 단독군과 수술 후 보조 항암화학요법군(S-1, 1년 투여)으로 무작위 배정되었는데, 보조 항암화학요법은 전체생존율(5년 전체생존율, 71.7% 대 61.1%; 위험도, 0.669; 95% 신뢰구간, 0.540-0.828)과 무재발생존율(5년 무재발생존율, 65.4% 대 53.1%; 위험도, 0.653; 95% 신뢰구간, 0.537-0.793)을 유의하게 향상시켰다[11,12]. 한국을 중심으로 시행된 CLASSIC 연구에서도, 근치적 절제술이 시행된 1,035명의 II/III기 위암 환자들이 수술 단독군과 수술 후 보조 항암화학요법군(capecitabine/oxaliplatin, 6개월)으로 무작위 배정되었는데, 보조 항암화학요법은 전체생존율(5년 전체생존율, 78% 대 69%; 위험도, 0.66; 95% 신뢰구간, 0.51-0.85)과 무병생존율(5년 무병생존율, 68% 대 53%; 위험도, 0.58; 95% 신뢰구간, 0.47-0.72)을 유의하게 향상시켰다[13,14]. 이들 연구결과에 근거하여 현재 한국, 일본 등에서는 2기 이상의 위암에 대해 근치적 절제술 후 보조 항암화학요법이 표준 치료법으로 정립되었고, NCCN 가이드라인에서도, D2 림프절절제술을 시행 한 pT3 혹은 pN+ 위암의 경우 보조 항암화학요법을 권유하고 있다.

한편, 보조 항암화학요법을 강화함으로써 치료성적을 향상시키려는 시도가 이루어졌는데, 이태리의 ITACA-S 3상 임상연구는 근치적 절제술(최소 D1 림프절절제술 이상)을 시행한 N+ 혹은 T2b 이상의 위암 환자 1,100명을 대상으로 수술 후 5-FU/LV 요법과, 이보다 강화된 요법(irinotecan/5-FU/LV → docetaxel/cisplatin)을 비교하였다

[28]. 그러나 강화된 항암화학요법은 무질병생존율(위험도, 1.00; 95% 신뢰구간, 0.85–1.17; $P=0.974$)이나 전체생존율(위험도, 0.98; 95% 신뢰구간, 0.82–1.18; $P=0.865$)을 향상시키지 못하였다. 한국의 AMC 0201 3상 임상연구는 D2 림프절절제술을 시행 받은 II–IV(M0) 위암 환자 855명에서 mitomycin-C/doxifluridine (3개월) (Mf)과 mitomycin-C/doxifluridine (12개월)/cisplatin (MFP)을 비교하였는데, 역시 항암제 투여 기간 중대와 cisplatin 추가를 통한 항암제 요법 강화는 생존율 증가를 가져오지 못하였다(5년 무재발생존율, 61.1%[Mf군] 대 57.9%[MFP군], $P=0.39$; 5년 전체생존율, 66.5%[Mf군] 대 65.0%[MFP군], $P=0.33$) [29]. 그러나 AMC 0101 3상 임상연구에서는, 수술 후 항암화학요법의 조기 투여(수술 다음날)와 수술 중 복강 내 cisplatin 주입 방법을 도입하였는데, 이는 유의한 무재발 생존율(위험도, 0.70; 95% 신뢰구간, 0.54–0.90; $P=0.006$)과 전체생존율(위험도, 0.71; 95% 신뢰구간, 0.53–0.95; $P=0.02$)의 증가를 보였다[30]. 이들 연구 결과는, 보조항암 화학요법의 조기 시작과 추가적인 복강 내 항암제 주입이 향후 보조항암화학요법 치료성적을 향상시키는 한 전략이 될 수 있음을 시사한다.

결론

절제 가능한 국소성 위암에서 다학제적 치료접근은 필수적인 치료전략으로 자리매김하였으나 전 세계적으로 역학, 임상양상, 수술방법이나 수술 결과 및 예후 등의 차이로 인해 동서양 간에 지역적으로 다른 치료전략이 개발되어 왔다. 미주 지역에서는 수술 후 보조 항암화학요법이나 방사선요법, 유럽에서는 수술 전후 항암화학요법이, 한국, 일본 등에서는 수술 후 보조 항암화학요법이 표준요법으로 흔히 사용되어 왔다. 생존율을 추가 향상시키려는 전략 또한 세계적으로 지역마다 다른 양상을 취하고 있다. 최근 종양의 유전학적, 분자적 특성에 대한 이해가 깊어지고 분자적 표적 치료제 개발이 활발히 이루어지고 있으므로, 위암의 분자적 특성에 따른 재발 위험도 분류와 이에 따른 표적 치료제의 수

술 전후 치료전략에의 도입에 대한 활발한 연구가 시행되어야 할 것이다.

찾아보기말: 위암; 수술 전후 치료; 수술; 항암화학요법; 항암화학방사선요법

ORCID

Sook Ryun Park, <http://orcid.org/0000-0003-4724-5016>

Yoon-Koo Kang, <http://orcid.org/0000-0003-0783-6583>

REFERENCES

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-362.
3. De Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:219-240.
4. Strong VE, Song KY, Park CH, Jacks LM, Gonen M, Shah M, Coit DG, Brennan MF. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg* 2010;251:640-646.
5. Markar SR, Karthikesalingam A, Jackson D, Hanna GB. Long-term survival after gastrectomy for cancer in randomized, controlled oncological trials: comparison between West and East. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2328-2338.
6. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137-2150.
7. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
8. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS. 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;30:2327-2333.
9. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC

- Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
10. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Geneve J, Lasser P, Rougier P. 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.
 11. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820.
 12. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. 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;29:4387-4393.
 13. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzen F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321.
 14. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, Kim HH, Choi JH, Kim HK, Yu W, Lee JI, Shin DB, Ji J, Chen JS, Lim Y, Ha S, Bang YJ; CLASSIC trial investigators. 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.
 15. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, Cook P. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial: the Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996;347:995-999.
 16. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial: surgical co-operative group. *Br J Cancer* 1999;79: 1522-1530.
 17. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
 18. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, Taat CW. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345: 745-748.
 19. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy: Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22:2767-2773.
 20. Park DJ, Lee HJ, Kim HH, Yang HK, Lee KU, Choe KJ. Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. *Br J Surg* 2005;92:1099-1102.
 21. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449.
 22. Degiuli M, Sasako M, Ponti A; Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg* 2010;97:643-649.
 23. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, Lui WY, Whang-Peng J. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309-315.
 24. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-462.
 25. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, Sohn I, Jung SH, Choi MG, Lee JH, Bae JM, Kim S, Kim ST, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. 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 Jan 5 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3930>.
 26. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis D, H.J. M, Swanson R, Haller DG, Dragovich T, Alberts SR, Bjarnason GA, Willett CG, Enzinger PC, Goldberg RM, Venook AP, Mayer RJ. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: intergroup trial CALGB 80101. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):4003.
 27. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-1737.
 28. Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, Labianca R, Falcone A, Di Costanzo F, Comella G, Amadori D, Pinto C, Carlomagno C, Nitti D, Daniele B, Mini E, Poli D, Santoro A, Mosconi S, Casaretti R, Boni C, Pinotti G, Bidoli P, Landi L, Rosati G, Ravaoli A, Cantore M, Di Fabio F, Aitini E, Marchet A; ITACA-S (Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma

of the Stomach Trial) Study Group. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. Ann Oncol 2014;25:1373-1378.

29. Kang YK, Chang HM, Yook JH, Ryu MH, Park I, Min YJ, Zang DY, Kim GY, Yang DH, Jang SJ, Park YS, Lee JL, Kim TW, Oh ST, Park BK, Jung HY, Kim BS. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomised phase 3 trial of mitomycin-C plus either short-term doxifluridine or long-term doxifluridine plus cisplatin after curative D2 gastrectomy (AMC0201). Br J Cancer 2013;108:1245-1251.

30. Kang YK, Yook JH, Chang HM, Ryu MH, Yoo C, Zang DY, Lee JL, Kim TW, Yang DH, Jang SJ, Park YS, Lee YJ, Jung HY, Kim JH, Kim BS. Enhanced efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: results from a phase 3 randomized trial (AMC0101). Cancer Chemother Pharmacol 2014;73:139-149.

Peer Reviewers' Commentary

절제 가능한 국소성 위암에서 다학제적 치료 접근은 필수적인 치료 전략으로 자리매김하였으나 전 세계적으로 역학, 임상 양상, 수술 방법이나 수술 결과 및 예후 등의 차이로 인해 동·서양 간에 지역적으로 다른 치료 전략이 개발되어 왔다. 본 논문은 이러한 치료의 차이를 근거와 함께 잘 설명하고 있고 향후 진행되어야 할 치료 방향 즉 위암의 분자적 특성에 따른 재발 위험도 분류와 이에 따른 표적 치료제의 수술 전후 치료 전략에의 도입의 중요성을 제시하였다. 이를 통해 위암의 수술 전후 표준 치료를 잘 이해하고 향후 나아갈 방향으로 연구를 진행하면 치료법 향상에 큰 도움이 되리라 생각된다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 2015년 2월호 정답 (근위축성 측삭경화증의 진단과 치료)

1. ①

2. ③

3. ①

4. ④

5. ①

6. ③

7. ④

8. ④

9. ②

10. ①