

## 수술전 S1과 cisplatin 병합 동시 항암화학-방사선요법 후 병리학적 완전관해를 확인한 진행성 위암 1예

연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>방사선종양학교실, <sup>3</sup>병리학교실, <sup>4</sup>외과학교실

김승업<sup>1</sup> · 성진실<sup>2</sup> · 표주연<sup>3</sup> · 김호근<sup>3</sup> · 형우진<sup>4</sup> · 송시영<sup>1</sup>

### A case of pathologic complete remission of advanced gastric cancer induced by concurrent chemoradiation with S1 and cisplatin

Seung Up Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jinsil Seong, M.D.<sup>2</sup>, Joo Youn Pyo, M.D.<sup>3</sup>,  
Hogeun Kim, M.D.<sup>3</sup>, Woo Jin Hyung, M.D.<sup>3</sup> and Si Young Song, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Radiation Oncology, <sup>3</sup>Pathology and <sup>4</sup>Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Although the required extent of lymph node dissection remains controversial, surgery is the cornerstone of the treatment of advanced gastric cancer. However, only approximately 30% of patients are diagnosed as operable, and an R0 resection will be achieved in only 40~60% of these. Since R0 resection and the treatment response of the primary cancer or resected specimen are significant prognostic factors in locally advanced gastric cancer, various preoperative treatment modalities have been attempted to induce downstaging and improve complete nodal resection. Several recent studies revealed that preoperative chemoradiation therapy can prolong patient survival by improving the R0 resection rate and treatment response.

Here, we present an advanced gastric cancer patient with serosal penetration involving multiple perigastric and celiac lymph nodes who underwent radical surgery and entered complete remission after S1 and cisplatin-based concurrent chemoradiation therapy. Pathology revealed total necrosis of the tumor cells, and fibrous nodules in 2 out of 47 resected lymph nodes indicated dead cancer cells due to chemoradiation therapy. Subsequently, the patient received an additional six rounds of postoperative adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur (UFT) and cisplatin. Follow-up imaging showed no evidence of tumor recurrence. (Korean J Med 76:343-347, 2009)

**Key Words:** Advanced gastric cancer; Neoadjuvant concurrent chemoradiation; Radical gastrectomy; Complete remission

### 서 론

전세계적으로 위암은 5번째로 흔한 악성 종양이며 암으로 인한 사망 원인 중 2위를 차지하고 있다<sup>1)</sup>. 우리나라의 경우 1999년부터 2002년까지 연평균 암 발생자수는 약 6만 여 명이었고, 그 중 가장 많이 발생한 암은 위암으로 전체의

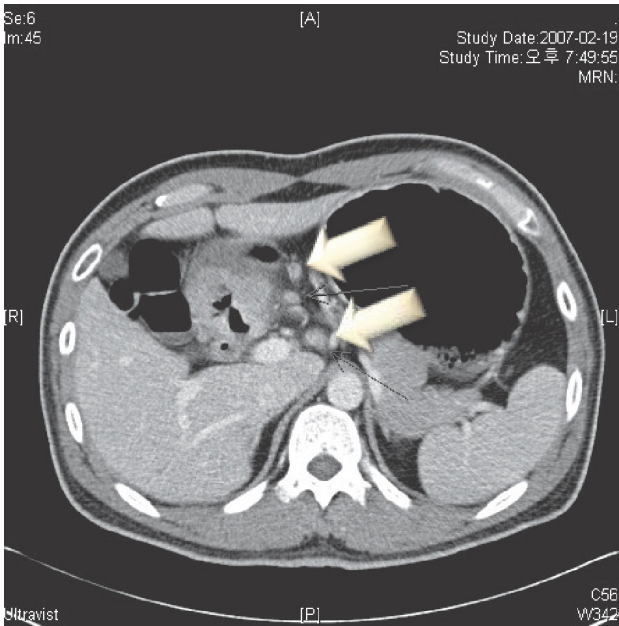
23.5%를 차지하고 있으며, 2005년에는 폐암에 이어서 인구 10만 명당 22.6명(16.8%)이 사망하여 2번째로 사망이 많은 암이다<sup>2)</sup>. 이처럼 위암이 발생률과 사망률의 많은 부분을 차지하고 있어 위암의 조기 진단과 그에 따른 치료는 중요하다.

수술 방법에 대한 논란이 있으나 여전히 수술은 위암 치료의 기본이다. 최근 정기적인 내시경 검사를 비롯한 위암

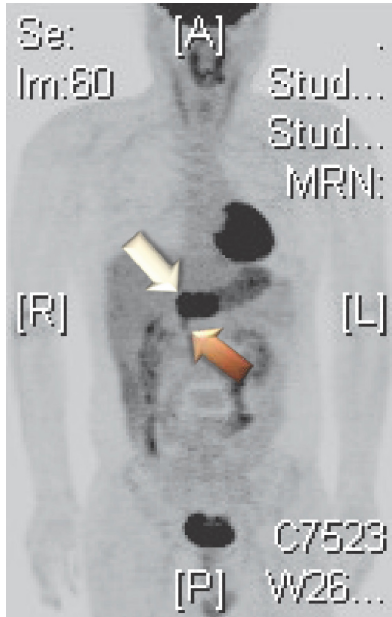
• Received: 2007. 10. 3

• Accepted: 2008. 1. 24

• Correspondence to: Si Young Song, M.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsan-no, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail: sysong@yuhs.ac



**Figure 1.** Computed tomography (CT) showed advanced gastric carcinoma of the stomach antrum with metastatic lymphadenopathy in the left gastric, celiac trunk, and right gastroepiploic areas (white arrow).



**Figure 2.** Positron emission tomography (PET)-CT showed intense fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in the known stomach antral lesion indicating stomach cancer (white arrow) and focal uptake in the infrapyloric area indicating perigastric lymph node metastasis (gray arrow).

의 조기 진단을 위한 노력이 활발하지만 아직까지 약 30%의 환자에서만 진단 당시 수술이 가능하며 R0 절제술과 D2 림프절절제술을 시도할 수 있다<sup>3)</sup>. 위암은 예후가 매우 불량하나 최근 수술 기법, 수술 전후의 항암화학요법과 방사선요법의 발전으로 국소재발률이 감소하였으며 생존기간도 향상되었다. 특히, 여러 연구에서 근치적 목적으로의 R0 절제술과 수술 후 원발병소 또는 절제된 조직의 치료반응 여부 등 병기축소가 예후에 영향을 끼치는 중요한 인자로 밝혀지면서 이를 향상시키기 위한 다양한 방법들이 시도되고 있으며 그 중에서 수술 전 동시 항암화학-방사선요법에 대한 연구가 최근 활발히 진행되고 있고 일부 연구에서 원발병소 또는 절제된 조직에서 17~30%의 완전관해율과 50~90%의 R0 절제술율을 보고하였다<sup>4,6)</sup>.

저자들은 장막을 침범하고 위 주위림프절과 복강림프절까지 파급된 진행성 위암을 수술 전 동시 항암화학-방사선요법을 시행한 뒤 현저히 호전되어 근치적 수술을 시행하여 완전관해가 입증된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

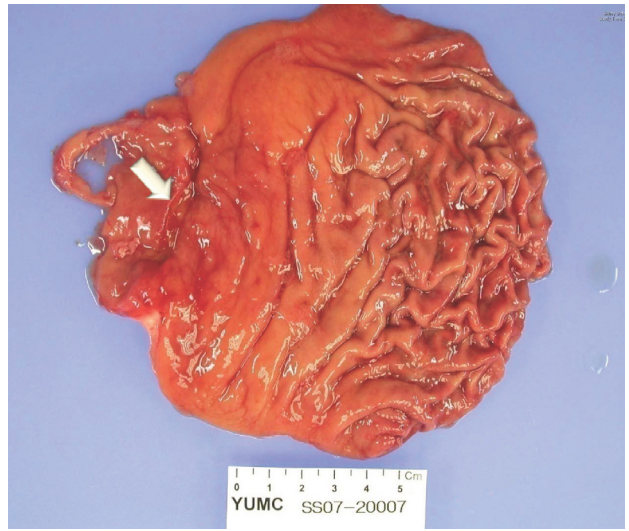
## 증 례

42세 남자 환자는 최근 1년간 공복 시 상복부 통증이 있어 개인 병원에서 시행한 상부 위장관 내시경 검사 결과 진행성 위암 소견을 보여 전원 되었다. 가족력, 음주력, 흡연력 그리고 과거병력에는 특이 사항이 없었다. 내원 당시 혈압은 110/60 mmHg, 맥박수 87회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.8℃였다. 전신무력감을 호소하였고, 만성 병색을 보였다. 결막의 빈혈이나 공막의 황달 소견은 없었고, 경부나 흉부 소견은 정상이었다. 복부 진찰도 정상이었다. 혈색소 13.3 g/dL, 백혈구 11,670/mm<sup>3</sup>, 혈소판 350,000/mm<sup>3</sup>이었다. 간기능 검사에서 총 단백 7.2 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, AST 18 IU/L, ALT 15 IU/L, alkaline phosphatase 75 IU/L였으며 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간은 100%였다. CEA는 1.92 ng/mL, CA 19-9는 7.0 U/mL였다.

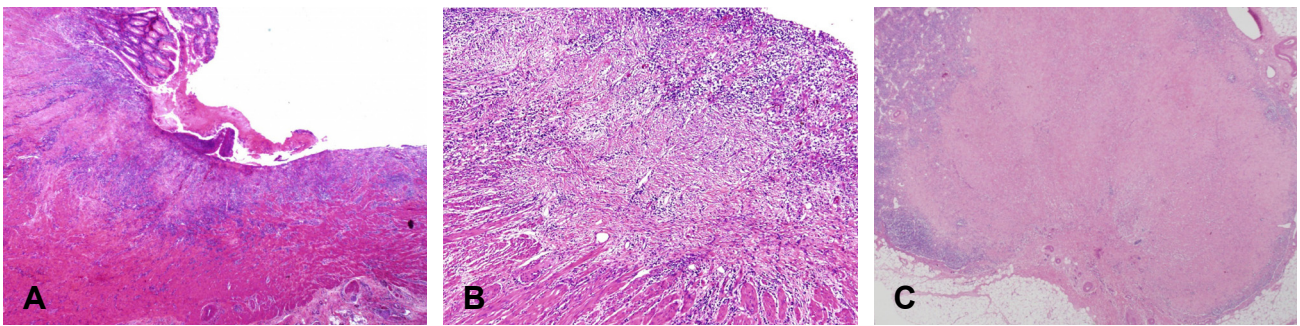
본원에서 시행한 복부전산화단층촬영에서 위의 전정부에 위암 소견이 관찰되었으며 타 장기 전이 소견은 없었으나 주변 림프절과 복강 림프절의 다발성 전이가 관찰되었다(그림 1). 췌장으로의 침윤이 의심되어 초음파 내시경검사를 시행하였으나 췌장 침범 소견은 보이지 않았다. 양전자방출단층촬영에서도 위 부위에 FDG 섭취의 증가가 나타났으나 타 장기 전이는 관찰되지 않았다(그림 2). 내시경 검사에서 Borrmann 3형 종괴가 위 전정부에서 관찰되었다(그림 3).



**Figure 3.** Endoscopy showed advanced Borrmann type-3 gastric cancer.



**Figure 4.** The gross specimen showed a small ulcerative lesion in the antrum.



**Figure 5.** Photomicroscopic findings. A, B. Near total necrosis of tumor cells with intense inflammatory cell infiltration throughout the bowel wall was seen (H&E stain,  $\times 12.5$ ,  $\times 40$ ). C. A fibrous nodule indicating dead cancer cells was seen in a lymph node (H&E stain,  $\times 12.5$ ).

총 5주간의 동시 항암화학-방사선요법 (S1 120 mg, D1-D14/cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup>, D1, 3주 간격으로 2회, 총 4,500 cGy의 외부방사선 조사를 5주간 나누어 매일 시행)으로 치료하였다. 치료 종료 후 1개월 경과 후에 시행한 추적 복부전산화단층촬영에서 위암과 림프절의 부분 반응 소견이 관찰되었고, 이후 근치적 목적으로 부분 위 절제술을 시행하였다 (그림 4).

병리학적 검사에서 원발병소의 종양은 완전히 괴사되어 암세포를 관찰할 수 없었으며 절제된 47개의 림프절 중 2개에서 림프절에서 암세포가 괴사된 부위로 생각되는 섬유성 결절(fibrous nodule)들이 관찰되어 완전 관해를 확인할 수 있었다(그림 5A-5C).

환자는 수술 후 추가적인 전신 항암화학요법을 시행하여

현재 6차까지의 전신 항암화학요법을 종료하고 추적 복부 전산화단층촬영 소견에서 재발 소견 없이 6개월째 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

근치적 절제술은 위암의 가장 기본적인 치료법이다. 하지만 위암을 진단 받은 환자들 중에서 약 30% 정도만 수술이 가능하며, 부적절한 병기결정이나 이미 진행된 위암의 상태, 또는 외과의사의 경험 부족 등도 원인이 되겠지만<sup>7,9)</sup>, 수술이 가능한 환자 중에서도 약 40~60%만이 수술 후 병리학적 병기와 더불어 생존기간에 영향을 끼치는 중요한 예후인자인 R0 절제술이 가능하다<sup>10, 11)</sup>.

1969년 Moertel 등<sup>12)</sup>이 복합 항암화학-방사선 요법이 진

행성 위암과 췌장암 환자에 있어서 방사선 단독 요법보다 생존기간 향상에 도움을 주는 것으로 보고하여 그 이후로 동시 항암화학-방사선 요법이 위장관 종양의 치료에 주목되고 있다. 특히, 직장암과 식도암에서 수술 전 동시 항암화학-방사선요법이 효과적일 뿐만 아니라 위암에서 수술 후 보조적인 치료 방법으로 사용되었을 경우에도 효과를 보임에 따라 수술이 가능한 진행성 위암의 경우 수술 전에 시행하는 동시 항암화학-방사선요법에 대한 관심이 높아지고 있다.

이처럼 수술 전 항암화학-방사선요법을 시도하는 것의 이론적인 근거로는 종양의 크기를 감소시켜 수술을 용이하게 하여 R0 절제가 가능하게 만드는 것, 국소 재발률을 낮추는 것, 수술 중 복강 내 암세포가 파종되는 것을 예방하는 것, 수술 전 조직이 더욱 산화되어 있으며 방사선 요법은 산화가 더 잘된 조직에 효과적이라는 것, 그리고 치료에 대한 순응도가 수술 후보다 수술 전 치료에서 더 좋다는 것을 들 수 있다. 하지만 수술 전 치료로 인해서 수술을 받을 수 있는 기회를 놓치게 되는 경우가 있을 수 있으며, 수술 전 치료의 부작용으로 인해 수술을 받을 수 없게 되어 버리는 경우가 있다는 점도 상기해야 한다.

1996년에 Walsh 등<sup>13)</sup>에 의해서 복합 항암화학-방사선 요법의 유용성에 대한 3상 임상시험의 결과가 발표되었지만 연구의 방법론적인 문제와 수술을 받은 환자들의 생존기간이 비정상적으로 단축되어 그 의미를 확대하기는 어렵고, Ajani 등<sup>4, 5)</sup>은 최근 유도항암화학요법, 동시 항암화학-방사선요법 그리고 수술의 3단계 치료 전략을 제안하였고, 수술이 가능했던 환자를 대상으로 2상 임상시험 결과를 보고하였다. 대상 환자들이 모두 D2 림프절절제술을 시행받지 않았고, 병리학적 완전관해를 원발병소에만 국한한 것이 문제점이긴 하지만 이 방법으로 R0 절제술이 70~78%에서 가능하였으며 20~30% 환자에서는 원발병소의 완전관해를 보였다고 보고하였다. Wydmański 등<sup>6)</sup>도 수술 전 동시 항암화학-방사선요법으로 94%의 R0 절제술율과 17.5%의 절제된 조직에서의 병리학적 완전관해율을 보고하였다. 최근 국소적으로 진행된 위암에서 수술 전 항암화학 단독 요법과 수술 전 동시 항암화학-방사선요법의 효과를 비교하는 3상 시험이 있었고<sup>14)</sup>, 수술 전 동시 항암화학-방사선요법을 받은 환자들에서 수술 후 병리학적 완전관해율, 중앙생존기간, 그리고 3년 생존율에서 통계학적인 의미에 도달하지는 못했지만 향상된 경향을 보였다.

이번 증례도 수술 전 항암화학-방사선 치료법이 국소재발 뿐만 아니라 생존기간을 연장시킬 수 있다는 보고들에 근거

하여 수술 전 동시 항암화학-방사선요법을 시도하였고<sup>12, 15, 16)</sup>, 이후 근치적인 위 절제술 및 D2 림프절절제술을 시행하여 원발병소 뿐만 아니라 전이소견을 보였던 림프절에서도 병리학적인 완전관해 소견을 관찰하였고 이러한 점은 원발병소나 일부 D2 림프절절제술로 충분히 절제되지 않은 조직에 국한하여 치료 반응을 정의했던 외국의 보고와는 다른 점이다.

아직 우리나라에서는 1992년에 조 등<sup>17)</sup>이 수술 전 항암화학요법을 시행한 환자들을 대상으로 병리학적인 관점에서 분석한 자료 이외에 아직까지 수술 전 동시 항암화학-방사선요법에 대해서는 발표된 자료가 없지만 앞에서 언급한 대부분의 외국 보고들은 모든 환자를 대상으로 D2 림프절절제술을 시행하지 못한 약점이 있어 진행성 위암인 경우 대부분 D2 이상의 림프절절제술을 시행하고 있는 우리나라에 그대로 적용시키기는 어려울 뿐만 아니라 외국의 환자들은 대부분 분문부나 위-식도 경계부에서 발생한 암 환자를 대상으로 하고 있어 역시 모든 수술 가능한 위암 환자에 적용하기에는 문제가 있다. 따라서 적절한 환자군 선택, 효과적인 항암약물과의 복합요법 그리고 D2 림프절절제술의 수술 방법을 포함한 수술 전 동시 항암화학-방사선요법에 대한 대규모의 전향적인 연구가 절실하다.

최근 진행성 위암에 있어 수술 전 방사선 요법 이외에 항암화학요법도 다방면으로 연구되고 있다. Oxaliplatin, irinotecan, taxanes (docetaxel, paclitaxel) 그리고 capecitabine 등과 같은 약물들이 그 예이며<sup>18, 19)</sup>, 향후 이러한 약물들과 방사선 요법을 복합하여 수술 전의 동시 항암화학-방사선요법의 효과를 높일 수 있는 방법에 대한 연구가 더 필요하며, 수술 전과 후의 항암화학-방사선 요법의 효과를 비교하는 연구도 진행되어야 할 것이다.

항암화학요법의 발전과 더불어 최근 IMRT (intensity-modulated radiation therapy) 등 보다 진보된 방사선 조사 방법이 개발되었고, 활발하게 사용되고 있다. 다양한 항암 약물을 조합한 동시 항암 화학-방사선요법에 대한 연구들의 결과를 토대로 향후 진행성 위암의 예후 향상이 기대된다.

## 요 약

위암의 수술 방법에 대해서는 논란의 여지가 있지만 아직까지 수술이 국소적인 진행성 위암의 근치적인 치료로 첫 번째 방법이다. 하지만 위암을 진단 받은 환자들 중에서 약 30%만이 수술이 가능한 진행성 위암으로 진단을 받으며 그 중 약 40~60%만이 R0 절제술이 가능하다. 저자들은 위 주위 림프절과 복강림프절, 장막을 침범한 진행성 위암을 진



단 받은 환자를 5주간의 동시 항암 화학-방사선 요법으로 치료하였고, 근치적인 목적으로 부분 위 절제술을 시행하였으며 조직병리 검사에서 완전히 괴사된 종양 조직을 관찰할 수 있었고, 수술 후 6차례의 추가적인 전신 항암화학요법을 시행하였으며 추적 복부전산화단층촬영에서 재발을 시사하는 소견을 보이지 않았다.

**중심 단어:** 진행성 위암; 수술 전 동시 항암화학-방사선 요법; 근치적 위 절제술; 완전 관해

## REFERENCES

- 1) Hohenberger P, Gretschel S. *Gastric cancer. Lancet* 362:305-315, 2003
- 2) Annual report on the cause of death statistics. Korea National Statistical Office, 2005
- 3) Onate-Ocana LF, Mondragon-Sanchez R, Ruiz-Molina JM, Ochoa-Carrillo FJ, Aiello-Crocifoglio V. *Gastric cancer. Rev Gastroenterol Mex* 62:160-166, 1997
- 4) Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. *Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol* 22:2774-2780, 2004
- 5) Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. *Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. J Clin Oncol* 24:3953-3958, 2006
- 6) Wydmański J, Suwinski R, Poltorak S, Maka B, Miszczuk L, Wolny E, Bielaczyc G, Zajusz A. *The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. Radiother Oncol* 82:132-136, 2007
- 7) Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. *Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg* 218:583-592, 1993
- 8) 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. *Extended lymph node dissection for gastric cancer. N Engl J Med* 340:908-914, 1999
- 9) Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. *The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: fifth edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. Cancer* 88:921-932, 2000
- 10) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin* 48:6-29, 1998
- 11) Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. *Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1357-1362, 1990
- 12) Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. *Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet* 2:865-867, 1969
- 13) Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. *A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med* 335:462-467, 1996
- 14) Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Seegenschmiedt MH, Riera Knorrenschild J, Langer P, Bieker M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. *Preoperative chemotherapy (CTX) versus preoperative chemoradiotherapy (CRTX) in locally advanced esophagogastric adenocarcinomas: first results of a randomized phase III trial [Abstract]. J Clin Oncol* 25:4511, 2007
- 15) Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, Sugarbaker DJ, Dumas P, Gray C, Vena DA. *Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst* 85:1839-1844, 1993
- 16) Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, Pisters PW, Feig B, Dumas P, Evans DB, Rajiman I, Hargraves K, Curley S, Ota DM. *Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol* 17:2403-2411, 1999
- 17) Cho KJ, Jang JJ, Ha CW, Koh JS, Lee JI, Choi DW, Kang YK. *Pathological observations in locally advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. J Korean Cancer Assoc* 24:541-548, 1992
- 18) Wagner AD, Buechner-Stuedel P, Wein A, Schmalenberg H, Lindig U, Moehler M, Behrens R, Kleber G, Kuss O, Fleig WE. *Gemcitabine, oxaliplatin and weekly high-dose 5-FU as 24-h infusion in chemo-naive patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a multicenter phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Ann Oncol* 18:82-87, 2007
- 19) van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. *Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first line therapy for advanced gastric cancer. J Clin Oncol* 24:4991-4997, 2006