

## 절제 불가능한 결장직장암의 원격전이 환자에서 표적치료제를 포함한 선행항암화학요법 후 시행한 근치적인 절제술

연세대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>내과학교실

김진수 · 민병소 · 허 혁 · 김남규 · 최진섭 · 손승국 · 조장환 · 안중배<sup>1</sup> · 노재경<sup>1</sup>

### Curative Resection Following Neoadjuvant Chemotherapy Including a Molecularly Targeted Agent in Patients with Unresectable Colorectal Distant Metastases

Jin Soo Kim, M.D., Byung Soh Min, M.D., Hyuk Hur, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Jin Sub Choi, M.D., Seung Kook Sohn, M.D., Chang Hwan Cho, M.D., Joong Bae Ahn, M.D.<sup>1</sup>, Jae Kyung Roh, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** A colorectal carcinoma is the fourth most common malignancy in the world. Unfortunately, only approximately 20% of the liver metastases are resectable at the initial presentation. Neoadjuvant chemotherapy has been used for downsizing in unresectable disease. In addition, the use of newer biologic agents, such as cetuximab and bevacizumab, has much improved responses in patients with unresectable colorectal liver metastases. The aim of this study was to report on patients who had received a curative resection following neoadjuvant chemotherapy including a molecularly targeted agent for unresectable colorectal liver metastases. **Methods:** Following the neoadjuvant chemotherapy using cetuximab plus FOLFIRI (irinotecan and infused fluorouracil plus leucovorin) or bevacizumab plus FOLFOX (oxaliplatin and infused fluorouracil plus leucovorin), 10 patients with initially unresectable colorectal liver metastases underwent a curative surgical resection between September 2005 and June 2007. **Results:** One patient underwent a right lobectomy, three patients a segmentectomy and five a wedge resection with or without radiofrequency ablation. With a median postoperative follow-up of 14 months (range, 1 to 22

months), five recurrences (50%) occurred. The common toxic effects were grade 2/3 skin toxicity (60%), grade 4 hematologic toxicity (20%), grade 3 gastrointestinal toxicity (10%), and grade 3 neurologic toxicity (10%). **Conclusions:** Our preliminary data suggests that neoadjuvant chemotherapy including a molecularly targeted agent may improve resectability in patients with initially unresectable colorectal liver metastases although a high recurrence rate exists. Randomized prospective studies comparing neoadjuvant chemotherapy including a targeted agent in cases of unresectable colorectal liver metastases are warranted. **J Korean Soc Coloproctol 2008;24:184-191**

**Key Words:** Colorectal cancer, Liver metastasis, Molecularly targeted agent, Curative resection  
결장직장암, 간 전이, 표적치료제, 근치적 절제술

### 서 론

결장직장암은 미국에서 암 관련 사망률이 2번째로 높고 국내에서도 4번째로 높은 암이며 해마다 그 발생률이 증가하는 추세이다. 결장직장암 환자들은 그 병의 진행과정 중에 약 50%에서 간 전이를 경험하며 근치적인 절제를 하지 않으면 중앙 생존기간이 6~12개월밖에 되지 않는다.<sup>1</sup> 하지만 간 전이가 있는 환자들 중 10~25%에서만 근치적 절제술을 시행할 수 있으며 근치적인 절제가 시행된 경우 5년 생존율은 약 30~35%로 보고되고 있다.<sup>1-3</sup>

최근 근치적인 절제가 어려운 간 전이 환자를 대상으

접수: 2007년 10월 21일, 승인: 2008년 4월 18일  
책임저자: 김남규, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250번지  
연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-2228-2117, Fax: 02-313-8289  
E-mail: namkyuk@yuhs.ac

Received October 21, 2007, Accepted April 18, 2008  
Correspondence to: Nam Kyu Kim, Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-2117, Fax: +82-2-313-8289  
E-mail: namkyuk@yuhs.ac

로 냉동치료, 고주파열치료, 극초단파응고술 같은 보조적인 치료법이 연구되고 있으나, 근치적 절제술의 대안으로는 받아들여지고 있지 않다.<sup>4,6</sup> 따라서 근치적 절제가 불가능한 대장직장암의 간 전이 환자들에게 유일한 치료 방법은 항암화학요법이며 여러 연구에서 항암화학요법 후 간 전이의 크기 감소 및 절제 가능성을 보고하고 있다. 최근, irinotecan, oxaliplatin 같은 약제의 사용으로 항암화학요법이 발전하면서 최초 진단 시 절제 불가능한 간 전이 환자에서 항암화학요법 후 12~22%에서 절제 가능하다는 보고가 있다.<sup>7-9</sup> 또한 vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)의 단클론 항체인 bevacizumab과 epidermal growth factor receptor (EGFR)의 단클론 항체인 cetuximab의 출현으로 항암화학요법 후 간 전이의 절제율이 더욱 향상되고 있다.<sup>10,11</sup>

이에 저자 등은 최초 진단 시 절제 불가능한 원격 전이를 보이는 결장직장암 환자들에서 표적치료제를 포함한 선행항암화학 요법 후 근치적인 치료를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

**방 법**

2005년 9월부터 2007년 6월까지 본원에서 절제 불가능한 결장직장암을 진단받고 생물학적인 표적치료제를 포함한 항암화학요법을 시행한 46명의 환자들 중 근치적인 절제술이 가능했던 10명의 환자를 대상으로 하였다. 대상환자의 선정은 병리조직학적으로 결장 및 직장의 선암으로 확진되고, 과거에 항암화학요법을 받은 적이 없고, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 활동도가 2 미만이며 연령이 18세 이상 75세 미만으로 일반 혈액 검사상 혈색소가 10 g/dl 이상, 백혈구가 3,500/mm<sup>3</sup> 이상, 호중구가 1,500/mm<sup>3</sup> 이상, 혈소판이 100,000/mm<sup>3</sup> 이상이며, 간기능 검사상 AST와 ALT가 정상치의 5배 이하이고, 혈청 총 bilirubin 수치가 1.5 mg/dl 이하이며, 신기능 검사상 혈청 creatinine 수치가 1.3 mg/dl 이하인 경우로 하였다. 간 전이의 절제 불가능은 외과, 내과, 방사선 종양학과, 영상의학과, 진단병리과 전문의로 구성된 본원의 대장암 위원회에서 판정하였는데 전이 병소의 크기와 개수에 상관없이 간내 주요혈관 및 간문의 침범이 있는 경우, 간 절제 후 남아있는 기능이 25~30% 미만으로 간부전이 염려되는 경우로 정의하였다(Table 1).

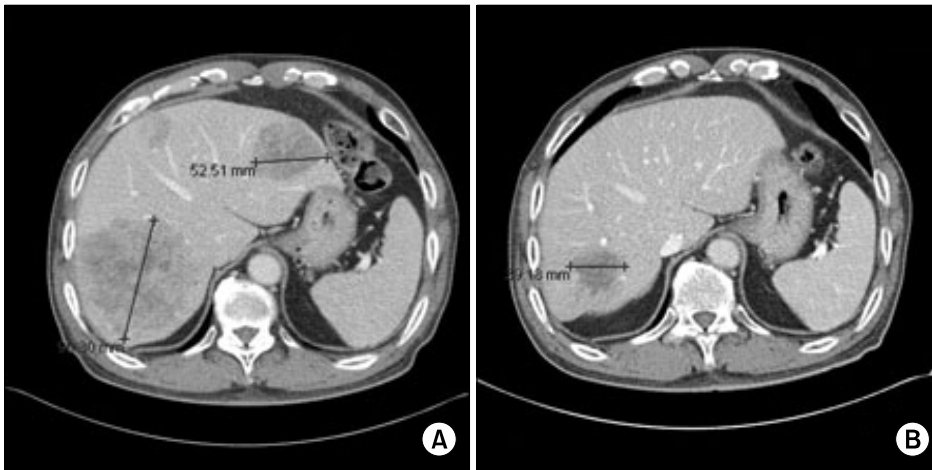
모든 환자들은 항암화학요법을 시행하기 전 결장직장암과 간 전이의 상태를 평가하기 위해 이학적 검사,

**Table 1.** Definition of unresectability

Criteria for unresectability	Definition
Location	Contiguity with cardinal structures of the liver (at least two hepatic veins, the inferior vena cava or the liver hilum)
Size	Remaining liver after resection would be insufficient to maintain normal function (25~30%)

흉부단순촬영, 대장내시경 검사, 혈청 암태아성항원 (CEA), 복부 전산화단층촬영, 간 자기공명영상을 시행하였고, 경우에 따라 골반자기공명영상 및 경직장초음파 검사를 추가하였다. 간 전이의 재평가는 항암화학요법의 6~8번째 주기 후 2개월 간격으로 이학적 검사, 흉부단순촬영, 혈청 암태아성항원, 복부 전산화단층촬영을 실시하였고, 간 전이의 절제가능성을 고려할 때에는 간 자기공명영상을 시행하였다. 혈청 암태아성항원은 항암화학요법의 매 주기마다 측정하였다. 재평가 후 본원의 대장암 위원회에서 종양의 치료반응과 절제 가능성을 다시 판정하였으며 전이 병소의 크기와 개수에 상관없이 최초 절제 불가능한 기준을 만족하지 않으며 근치적 절제술 및 고주파열치료로 1 cm 이상의 절제연이 확보될 수 있을 때로 정의하였다. 간 전이의 수술은 간담체 외과 전문의에 의해 시행되었고 종양의 크기와 개수에 따라 쇄기절제술, 분절절제술, 엽절제술 등이 선택되었으며 고주파열치료에 의한 병소의 파괴도 근치적인 절제술로 간주하였다. 폐 전이가 있는 경우라도 전이 병소의 절제가 가능하면 대상 환자에 포함시켰다.

항암화학요법은 cetuximab + FOLFIRI (5-FU, folinic acid, irinotecan, 8예), bevacizumab + FOLFOX (5-FU, folinic acid, oxaliplatin, 2예) 2가지 치료방법을 이용하였고 2가지 용법 모두 2주 간격으로 투여하였다. Cetuximab + FOLFIRI 항암화학요법의 투여 방법은 irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>와 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>를 제1일에 급속 정주하고 이어서 5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup>를 제1일과 2일에 46시간 동안 지속 정주하였다. Folinic acid 400 mg/m<sup>2</sup>는 제1일에 정주하였다. Cetuximab은 최초 400 mg/m<sup>2</sup>을 정주하고 이후 250 mg/m<sup>2</sup> 용량으로 매주 마다 정주하였다. Bevacizumab + FOLFOX 항암화학요법의 투여 방법은 oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup>와 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>를 제1일에 급속 정주하고 이어서 5-FU 1,200 mg/m<sup>2</sup>를 제



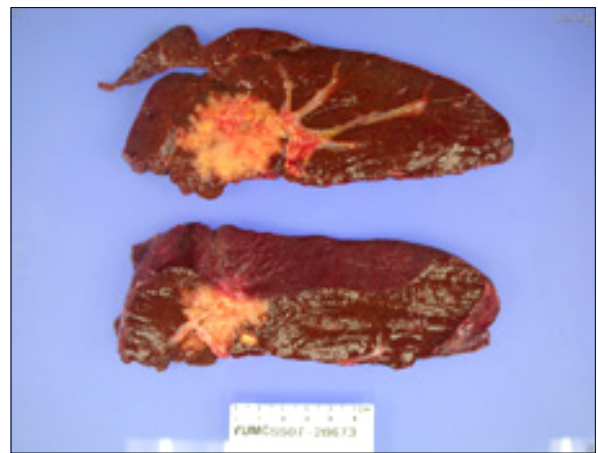
**Fig. 1.** Abdominal CT scan images before (A) and after (B) the chemotherapy. Huge metastatic liver mass dramatically decreased after the neo-adjuvant chemotherapy (case 9).

1일과 2일에 46시간 동안 지속 정주하였다. Folinic acid 200 mg/m<sup>2</sup>는 제1일에 정주하였다. Bevacizumab은 5 mg/kg 용량으로 제1일에 정주하였다. 두 가지 요법 모두 전처치로 dexamethasone과 항구토제를 사용하였으며 cetuximab이나 bevacizumab 사용 전에 항히스타민 제제를 전처치로 사용하였다.

근치적인 절제술 후 수술 전 항암화학요법이 12주기 미만이거나 절제연이 충분치 않아 재발의 위험이 있는 경우는 종양내과 전문의의 판단에 따라 추가적인 보조항암요법의 시행을 결정하였고 보조항암화학요법을 시행한 경우는 항암화학요법이 끝날 때까지 매 2주마다 외래에서 추적 관찰하였으며 모든 환자는 3개월 간격으로 추적 관찰하였다.

## 결 과

대상 환자들의 평균 연령은 61.2세(52~74세)였고 남자가 9예, 여자가 1예였다. 직장암이 3예, 에스결장암이 7예였고, 모든 환자에서 최초 원발병소는 근치적 절제가 가능하였으며 동시성 간 전이가 9예, 이시성 간 전이가 1예였다. 폐 전이가 동반된 경우가 2예 있었고 간 절제 시 폐 전이병소는 쇄기절제술로 절제하였다. 절제 불가능의 이유로는 간내 주요혈관의 침범이 2예, 간의 절제범위가 큰 경우가 8예였고, 전이 병소의 개수는 평균 7.9개(3~14개), 최대크기는 평균 5.0 cm (1.3~12.7 cm)였다. 암태아성항원 수치는 9예에서 최초 진단 시 정상보다 높았는데(12.5~2,169.2 ng/ml) 이 중 8예에서 항암요법 후 정상으로 감소하였으며(0.68~3.5 ng/ml) 1예에서 항암화학요법과 수술 후에도 높은 암태아성항원 수치를 보였다(36.94, 18.76 ng/ml).



**Fig. 2.** Liver resection specimen shows a subcapsular tumor nodule (case 9).

항암화학요법은 수술 전 평균 9.2주기(6~12주기)로 시행하였는데 항암화학요법 후 모든 환자에서 간 전이종양의 크기가 줄거나 숫자가 감소하여 근치적 절제술이 가능하였고(Fig. 1), 1예에서는 간 전이의 완전 관해 소견을 보였다(case 4). 수술은 항암화학요법이 종결되고 평균 5.5주(1.5~12주) 후에 시행되었으며, bevacizumab을 사용한 경우는 수술 후 간부전 및 상처 치유지연을 예방하기 위해 8주 이상의 휴지기를 두었다. 간 전이의 임상적 완전관해 소견을 보인 경우 최초 진단 시 간에 12개의 원격전이 종양이 있었고 8번 구역에 3.3 cm 크기의 종양이 있었으나 14차례의 항암화학요법 후 시행한 자기공명영상에서 보이는 병변이 없었다. 수술 중 초음파촬영에서도 병변이 관찰되지 않아 원발병소에 대한 전방절제술만을 시행하였으나 수술 13개월 후 간에 재발이 발생하여 tomotherapy를

시행하였다. 간 절제술은 1예에서 우엽절제술을 시행하였고 3예에서 분절절제술을 시행하였으며 5예에서 쇄기절제술을 시행하였다(Fig. 2).

수술 전 간 전이병소의 절제연을 1 cm 이상 확보하려고 하였으나 수술 후 간 전이의 실제 절제연은 평균

0.9 cm (0.1~3)였다. 수술적으로 완전히 병소를 제거하기 어려운 경우는 고주파 열치료를 시행하였다. 고주파 열치료는 4예에서 평균 3.8개(1~8)의 병소에 대하여 시행하였고 4예 모두 수술 1주일 후 복부전산화단층촬영을 하여 전이병소의 제거를 확인하였다.

**Table 2.** Summary of patients who underwent liver resection after neoadjuvant chemotherapy

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9	Case 10
Sex/age	M/58	M/73	M/74	M/57	M/60	F/57	M/61	M/52	M/67	M/53
Metastasis presentation	Synchronous	Synchronous	Metachronous	Synchronous	Synchronous	Synchronous	Synchronous	Synchronous	Synchronous	Synchronous
Primary tumor	Sigmoid	Rectum	Sigmoid	Sigmoid	Sigmoid	Sigmoid	Rectum	Sigmoid	Rectum	Sigmoid
pTN stage	pT3N2	pT3N1	pT3N1	pT3N0	pT3N2	pT3N1	pT3N0	pT3N0	pT3N1	pT3N1
Unresectability	Size	Size	Location	Size	Location	Size	Size	Size	Size	Size
Number of liver metastasis	5	5	3	12	5	10	13	7	5	14
Length of largest metastasis (cm)	12.7	4.8	3.9	3.3	3.0	3.0	4.0	1.3	10	4.3
Extrahepatic metastasis	Yes (lung)	Yes (lung)	No	No	No	No	No	No	No	No
Chemotherapy regimen	FOLFIRI* Cetuximab	FOLFIRI Cetuximab	FOLFIRI Cetuximab	FOLFIRI Cetuximab	FOLFIRI Cetuximab	FOLFIRI Cetuximab	FOLFIRI Cetuximab	FOLFOX <sup>†</sup> Bevacizumab	FOLFIRI Cetuximab	FOLFOX Bevacizumab
Number of cycle	10	12	6	14	8	8	6	12	10	6
CEA (ng/ml)										
Initial	987.83	2,169.2	12.5	289.15	18.85	546.6	3.17	11.88	20.51	163.6
Preop.	1.25	36.94	2.47	3.50	2.21	2.53	0.68	2.42	2.73	0.99
Postop.	0.72	18.76	1.35	2.09	1.11	0.96	0.99	1.40	1.0	0.80
Toxicity	Skin (G2)	Skin (G3) Neutropenia (G4)	Skin (G3)	Skin (G2)	Skin (G2) Diarrhea (G3)	Neutropenia (G4) Neuropathy (G3)	Skin (G3)	None	None	None
Operation (liver)	Rt. lobectomy	Segmentectomy	Wedge resection	Observation	Segmentectomy	RFA, Wedge resection	RFA, Wedge resection	Wedge resection	RFA <sup>‡</sup> , Segmentectomy	RFA, Wedge resection
Operation complication	Wound dehiscence	Wound dehiscence	Intestinal obstruction	None	None	None	None	None	None	None
Interval between end of CTx and operation (wk)	1.5	3.5	6.5	3	5	5	7	12	3	8.5
Follow up, months	22	22	19	17	17	11	5	4	1	1
Recurrence, months (organ)	10 (liver)	17 (lung)	14 (liver)	13 (liver)	13 (liver)	NED <sup>§</sup>	NED	NED	NED	NED
Treatment after recurrence	Segmentectomy after CTx <sup>  </sup>	Wedge resection	RFA	Tomotherapy	CTx					

\*FOLFIRI = irinotecan+5-fluorouracil+leucovorin; <sup>†</sup>FOLFOX = oxaliplatin+5-fluorouracil+leucovorin; <sup>‡</sup>RFA = radiofrequency ablation; <sup>§</sup>NED = no evidence of disease; <sup>||</sup>CTx = chemotherapy.

항암화학요법 도중 아나필락시스 반응이 발생한 예는 없었고 cetuximab을 사용한 환자에서 여드름양 발진이 있었으나 bevacizumab을 사용한 환자에서는 없었다. 그 외 2예에서 제4도 백혈구 감소증이 관찰되었으나 irinotecan을 20% 감량하여 항암요법을 지속할 수 있었고, 제3도 설사와 손발저림의 신경병증이 각각 1예에서 관찰되었다. 수술 후 합병증은 3예에서 관찰되었는데 장폐색이 1예, 창상열개가 2예 있었다. 나머지 환자들은 특별한 합병증 없이 회복하였다(Table 2). 평균 11.9개월의 추적관찰기간 동안 5예의 재발이 있었는데 재발까지의 기간은 평균 13.4개월(10~17개월)이었고, 폐에 재발된 경우가 1예, 간에 재발된 경우가 4예 있었다. 폐에 재발된 경우 분절절제술을 시행하였고 간에 재발된 경우는 분절절제술 및 추가적인 보조항암화학요법으로 치료한 경우 1예, 보조항암화학요법만으로 치료한 경우 1예, 경피 고주파열치료를 사용한 경우 1예였으며 다른 1예에서는 수술을 권유하였으나 환자가 거부하여 tomotherapy를 시행하였다.

## 고 찰

결장직장암에서 간 전이를 수술적으로 제거한 군과 제거하지 않은 군을 비교한 무작위 전향적인 연구는 없지만 소수의 연구에서 간전이의 자연경과를 전향적 또는 후향적으로 보고한 바가 있다. Stangl 등<sup>12</sup>은 484명의 간전이가 있는 결장직장암 환자들을 대상으로 시행한 전향적인 연구결과 간전이를 치료하지 않은 경우 4년 생존율을 0.9%로 보고하였다. Wanebo 등<sup>13</sup>과 Wilson과 Adson<sup>14</sup>은 각각 후향적인 연구에서 간전이를 수술적으로 제거한 경우 5년 생존율이 각각 28%와 25%로 보고한 반면 치료하지 않은 경우 5년 생존율을 0%로 보고하였다. 따라서 결장직장암 환자에서 간 전이가 있는 경우 전이 병소의 완전절제만이 장기 생존을 기대할 수 있는 유일한 치료 방법이라 하겠다. 그러나 간 전이가 있는 환자들 중 소수에서만 근치적인 절제가 가능한데 최근 보고된 역학적인 조사에 의하면 동시성 간 전이의 6.3%, 이시성 간 전이의 16.9%에서 근치적인 간 절제술이 가능하였다고 하였다.<sup>15</sup>

최근 항암요법은 5-fluorouracil (FU)+leucovorin (LV)만을 사용하는 항암요법에 비해 평균생존율 및 종양 반응률이 월등히 향상되었다.<sup>3</sup> Irinotecan을 포함한 무작위 3상 임상실험에서 5-FU/LV 용법보다 평균 생존율이 높다는 보고가 있었고,<sup>16-18</sup> oxaliplatin과 5-FU/LV를 사용한 환자군에서 5-FU/LV만을 사용한 환자군에

비해 거의 두 배 이상 종양 반응률이 높다고 보고하였다.<sup>19-21</sup> 이렇게 항암화학요법의 치료성적이 향상되는 것과 더불어 절제 불가능한 간 전이 병변에 대하여 선행항암화학요법 후 절제할 수 있는 가능성이 점차 대두되었다.<sup>2</sup> Folprecht 등<sup>22</sup>은 결장직장암의 절제 불가능한 간 전이 환자를 대상으로 이루어진 임상실험과 후향적인 연구들을 모두 분석해 본 결과 항암치료 후 반응률과 절제율의 강한 상관관계를 보고하였다. Bismuth 등<sup>7</sup>은 최초 진단 시 절제 불가능한 결장직장암의 간 전이 환자 330명을 대상으로 oxaliplatin/ 5-FU/LV를 이용한 선행항암화학요법을 실시한 결과 53예(16%)에서 간 절제가 가능하였고 수술 후 사망은 없었으며 14예(26%)에서 체액저류, 출혈, 담즙누출, 패혈증, 신부전 등의 합병증을 보고하였다. Adam 등<sup>8</sup>도 절제 불가능한 간 전이 환자 701명을 대상으로 선행항암화학요법을 시행한 결과 95예(13.6%)에서 간 절제가 가능하였고 수술 후 사망은 없었으며 22예(23%)에서 체액저류, 감염, 출혈, 담즙누출 등의 합병증을 보고하였다.

진행된 결장직장암에서 생물학적 표적치료제를 포함한 항암화학요법의 사용이 점차적으로 증가하고 있다. IFL (irinotecan+bolus 5-FU/LV)과 bevacizumab을 사용한 군과 IFL과 placebo를 사용한 군을 비교한 연구에서 생존율(20.3개월과 15.6개월)과 치료 반응률(44.8%와 34.8%)의 향상을 보고하였고, bevacizumab을 사용한 군에서 고혈압의 발생빈도가 높았으나 대부분 표준적인 항고혈압제로 치료 가능하였으며 고혈압과 관련된 사망은 없었다.<sup>10</sup> Diaz Rubio 등<sup>23</sup>도 FOLFOX와 cetuximab을 사용한 항암요법에서 비슷한 결과를 보고하였는데 부분적인 치료 반응률이 72%였고, 43명의 환자들 중 10예에서 근치적인 간 절제를 시행하였으며 치료와 관련한 심각한 합병증은 없었다. 또한 cetuximab과 FOLFIRI를 일차 항암치료제로 사용한 연구에서도 전체 치료 반응률이 67%였고, 21명의 환자들 중 4예(19%)에서 근치적인 간 절제를 시행하였으며 심각한 부작용으로 4예(19%)에서 치료를 중단하였다고 보고한 바 있다.<sup>24</sup>

Cunningham 등<sup>25</sup>은 이전에 5-FU/irinotecan 투여했던 환자들을 대상으로 다국적인 무작위 제3상 임상실험을 통해 cetuximab 단독 항암요법과 irinotecan을 포함한 cetuximab 병합 항암화학요법을 비교하였는데 전체 반응률을 각각 12%와 50%로 보고하였다. Cetuximab과 관련한 아나필락시스 반응은 항히스타민 투여로 예방 가능하였고 치명적인 결과를 나타내는 독성은 없었으며 각각의 환자군에서 여드름양 피부발진이 약

80%에서 관찰되었으나 심각한 피부 병변은 단독 요법군에서 5.2%, 병합 요법군에서 9.4%로 보고하였다. 또한 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)의 E3200 연구에서는 이전에 5-FU/irinotecan을 투여한 환자에서 bevacizumab/FOLFOX 병합 요법이 FOLFOX나 bevacizumab 단독 요법보다 우월함을 증명하였는데 전체 반응률을 각각 22.7%, 8.6%, 3.3%로 보고하였다.<sup>26</sup> 이렇듯 표적치료제의 병합요법이 우수한 치료성적을 보임에도 불구하고 아직 절제 불가능한 간 전이 환자들을 대상으로 선행항암화학요법 후 치료성적에 대한 보고는 많지 않다.

Bevacizumab을 사용한 항암요법 후 간 절제를 받은 환자들은 간의 재생능력이 떨어질 수 있다. Ellis 등<sup>11</sup>은 수술 후 합병증이나 간부전이 bevacizumab과 관련이 있다고 보고 간의 지방증, 간염, 수술 후 간부전을 예방하기 위해서 bevacizumab을 투여한 경우는 최소 8주간의 휴식기를 가질 것을 권고하였다. 본 연구에서도 2예에서 수술 전 bevacizumab을 사용하였는데 8주 이상의 휴식기를 가지고 수술하였다. 그러나 cetuximab의 병합요법에서는 수술 후 이러한 부작용은 없는 것으로 알려져 있고,<sup>25</sup> cetuximab이 상처치유와 간 재생에 영향을 미친다는 보고가 없으므로 간 절제를 예상하고 시행하는 선행항암화학요법에서 bevacizumab보다는 cetuximab의 병합요법이 좀 더 설득력이 있는 것으로 생각한다.

결장직장암의 동시성 간 전이 병소의 수술 시기에 대해서는 아직 정립되지 않았지만, 간 절제술 후 합병증과 사망가능성이 낮기 때문에 주요 간 절제술이 포함되더라도 원발병소와 전이병소의 동시 절제를 시행하는 기관이 많다. 그러나 원발병소와 전이병소의 동시 절제가 간 절제술을 추후에 시행하는 것보다 우수하다는 명확한 근거는 없다. 여러 연구에서 간 전이 병소의 동시절제와 추후 절제 사이에 생존율의 차이가 없다고 보고하고 있고,<sup>27-29</sup> Allen 등<sup>30</sup>은 결장직장암의 원발병소 수술 후 이차적으로 간 절제를 시행한 106명의 환자들을 분석한 결과 선행항암화학요법을 시행한 군에서 그렇지 않은 군보다 예후가 좀 더 좋다고 보고하였다. 즉, 원발병소의 수술 후 간 전이 병소를 제거하는 것은 동시 절제를 시행하는 것에 비해 종양학적으로 차이가 없고, 선행항암화학요법을 시행하는 경우 항암제 투여기간 동안 질병이 더 진행한다고 볼 수 없다. 따라서, 원발병소를 제거한 후 선행항암화학요법 후 간 전이 병소를 제거하는 것은 항암화학요법의 종양 체적을 감소시키고 복막전이와 같은 병변의 존재

가능성을 확인하여 간 절제 대상환자를 선별할 수 있는 장점이 있으나 수술 후 회복기간동안 전이 병소가 진행되는 기회를 제공할 수 있고 이차 수술에 따른 환자의 부담이 가중될 수 있으므로 선행항암화학요법을 시행하는 경우에는 원발병소와 전이병소의 동시 절제가 좀 더 합당하다고 생각한다.

수술적인 절제가 불가능한 간 전이가 있는 결장직장암 환자들의 경우에 전이된 병변에 대해서는 지난 수 십년간 고식적 항암화학요법이 최선의 치료방법이었다. 그러나 oxaliplatin, irinotecan과 같은 새로운 약제 및 bevacizumab, cetuximab과 같은 표적치료제가 등장하면서 이들의 병합요법으로 치료 효과가 향상되어 좀 더 적극적인 치료가 가능하게 되었다. 본 연구에서는 비록 짧은 추적기간과 적은 수의 환자를 대상으로 전신적 선행항암화학요법 후 원격전이의 근치적인 절제를 보고하지만 향후 수술적인 절제가 불가능한 원격전이 환자들에게 표적치료제를 포함한 선행항암화학요법의 필요성을 충분히 제시할 수 있다고 생각한다. 그러나 이러한 전신 항암화학요법 후 좋은 반응을 보여 절제가능성이 있는 환자에게 어느 시기에 수술을 시행할지를 결정하는 것은 향후 해결해야 할 문제이고 이러한 상황에서 보다 효과적인 결정을 내릴 수 있는 지점을 연구하는 것과 최선의 치료를 제공하기 위한 외과 의사, 방사선종양 의사를 비롯한 종양학자들 간의 원활한 의사소통 및 긴밀한 협조는 앞으로 더욱 더 필요하겠다.

## 결 론

결장직장암의 절제 불가능한 원격전이가 있는 46명의 환자를 대상으로 분자생물학적 표적치료제를 포함한 선행항암화학요법을 시행한 결과 10예(21.7%)에서 근치적인 절제술을 시행할 수 있었고 평균 11.9개월의 짧은 추적관찰 기간 동안 10예 모두 생존하였으나 5예(50%)의 높은 재발률을 보였다. 표적치료제를 포함한 항암화학요법은 절제 불가능한 원격전이 환자들에게 근치적인 수술을 가능하게 할 것으로 기대되므로 향후 많은 예를 대상으로 대조군을 설정한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Zhang ZG, Song C, Wang H. Treatment efficacy of surgical management for liver metastasis from colorectal

- cancer—a report of 198 cases. *Ai Zheng* 2006;25:596-8.
2. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-48.
  3. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005;23:4553-60.
  4. Cheung AY. Microwave and radiofrequency techniques for clinical hyperthermia. *Br J Cancer Suppl* 1982;5:16-24.
  5. Hamazoe R, Hirooka Y, Ohtani S, Katoh T, Kaibara N. Intraoperative microwave tissue coagulation as treatment for patients with nonresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1995;75:794-800.
  6. Shafir M, Shapiro R, Sung M, Warner R, Sicular A, Klipfe A. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996;171:27-31.
  7. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-20.
  8. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-53.
  9. Leonard GD, Fong Y, Jarnagin W, Harris R, Schwartz L, D'Angelica M, et al. Liver resection after hepatic arterial infusion (HAI) plus systemic oxaliplatin combinations in pretreated patients with extensive unresectable colorectal liver metastases [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:256.
  10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
  11. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005;23:4853-5.
  12. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-10.
  13. Wanebo HJ, Semoglou C, Attiyeh F, Stearns MJ Jr. Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am J Surg* 1978;135:81-5.
  14. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg* 1976;111:330-4.
  15. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244:254-9.
  16. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
  17. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
  18. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005;23:4856-65.
  19. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
  20. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
  21. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-47.
  22. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-9.
  23. Diaz Rubio E, Tabernero J, van Cutsem E, Cervantes A, Andre T, Humblet Y, et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: an international phase II study [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23:254s.
  24. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17:450-6.
  25. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and

- cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
26. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
  27. Chua HK, Sondenaa K, Tsiotos GG, Larson DR, Wolff BG, Nagorney DM. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1310-6.
  28. Lyass S, Zamir G, Matot I, Goitein D, Eid A, Jurim O. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001;78:17-21.
  29. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:956-62.
  30. Allen PF, Kemeny N, Jamagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003;7:109-15;discussion 116-7.

### 편집인의 글

최근 전이성 대장암의 치료에 있어서 항암화학치료제의 획기적인 발전으로 치료 반응률과 생존율의 향상을 기대할 수 있게 되었다. 특히 대장암의 간전이 치료는 난제로 남아있는 영역의 하나인데, 이러한 발전에 힘입어 근치를 기대할 수 있는 유일한 방법인 간전이의 외과적 절제 가능성을 극대화하기 위한 목적으로서 새로운 항암화학치료제를 이용한 선행화학치료(neoadjuvant chemotherapy)에 대한 개념이 최근에 점차적으로 그 이해의 폭을 넓혀가고 있다. 즉 절제불능의 간전이를 선행화학치료를 통해 병소의 크기를 감소시킴으로써(=downsizing) 간전이에 대한 근치절제의 기회를 극대화하는 것으로서, 선행화학치료에 대한 반응률과 절제율과의 상관관계는 Folprecht 등<sup>1</sup>의 연구를 통해 확인된 바 있다.

또한 몇 년 사이에 표적치료제가 개발되어 이를 화

학치료제와 병합 투여하여 치료 효율을 증가하는 것으로 알려져 있으나, 절제불능 간전에서 선행화학치료로서의 표적치료제의 병합 투여의 효과에 대해서는 아직 대규모 연구는 발표되지 않은 실정이다.

본 연구는 소규모의 환자군이지만은 하나 cetuximab 또는 bevacizumab을 병합한 선행화학치료를 통해 21.7%의 근치절제율을 경험하는 고무적인 성적을 보고하고 있다. 이와 유사하게 국내 성적으로서 작년 절제불능 간전이를 대상으로 cetuximab과 FOLIRI를 이용한 선행화학치료에서 30.4%의 근치절제율을 보고한 바 있다.<sup>2</sup>

그러나 절제불능 간전에서의 선행화학치료의 개념은 많은 전향적 연구를 통해 해결되어야 할 문제가 많은 것으로 보인다. 절제불능(unresectable)의 명확한 기준 설정을 통한 대상 환자의 선택에 대한 표준화된 기준, 선행화학치료의 자세한 방법론, 원발 대장병변의 일차적 절제 혹은 선행화학치료 후 간전이와의 동시 절제 여부 등 대규모의 무작위 전향적 연구를 통해 확립해야 할 많은 주제들이 우리 외과종양학 전문의의 활발한 연구를 기다리고 있는 것으로 생각한다. 이러한 이유만으로도 본 연구는 대장종양외과 영역의 blue ocean의 하나임에 틀림없는 절제불능 간전이의 선행화학치료를 통한 근치적 절제라는 명제에 대한 연구에 불을 붙일 수 있는 귀중한 자료로 판단되며, 활발한 다기관 연구가 앞으로 진행될 수 있기를 기대해 본다.

### REFERENCES

1. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-9.
2. Min BS, Kim NK, Ahn JB, Roh JK, Kim KS, Choi JS, et al. Cetuximab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan as a neoadjuvant chemotherapy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Onkologie* 2007;30:637-43.

동아의대 외과학교실  
최 홍 조