

전이성 대장암의 외과적 치료

박은정 · 백승혁

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 외과학교실

Surgical treatment for metastatic colorectal cancer

Eun Jung Park, MD · Seung Hyuk Baik, MD

Department of Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Stage IV colorectal cancer (CRC) exhibits heterogeneous characteristics in tumor extent and biology. The overall survival of patients with metastatic CRC has improved with the development of multimodal treatments and new chemotherapeutic drugs.

Current Concepts: Resection of metastatic CRC is performed for liver, lung, or peritoneal metastases. Conversion surgeries to resect oligometastatic lesions have been developed with tumor regression using chemotherapeutic agents. Two-stage hepatectomy has extended the surgical indications for patients with metastatic CRC. Synchronous liver and primary tumor resection can be considered in patients with adequate conditions. Local ablation with radiotherapy can be used to treat lung metastasis. Meanwhile, for treating patients with CRC with peritoneal metastasis, cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy can be considered. Surgical treatments should be performed in patients with symptomatic primary tumors with unresectable metastasis. However, in recent studies, primary tumor resection in patients with asymptomatic CRC with synchronous, unresectable metastases did not show overall survival benefits.

Discussion and Conclusion: The treatment of metastatic CRC is challenging because of the variable tumor extent and heterogeneous characteristics. Tailored surgical treatments and multidisciplinary approaches may improve the survival and quality of life of patients with metastatic CRC.

Key Words: Colorectal cancer; Surgical procedure; Peritoneal neoplasms; Neoplasm metastasis

서론

대장암(colorectal cancer)은 전 세계 암 통계 분석에서 세 번째로 흔한 암종이자, 암 관련 사망의 두 번째 흔한 원인이다[1]. 대장암 치료에 있어 다중복합치료(multimodal

treatment) 및 새로운 항암화학약물의 개발로 전체 생존율이 향상되고 있는 경향을 보이고 있다[2-4]. 2010년부터 2019년까지 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 데이터베이스를 분석한 결과, 신규 대장암의 연령 보정 발생률은 매년 1.8%씩 감소한 반면, 5년 생존율은 점진적으로 증가하는 것으로 나타났다[5]. 이는 대장내시경 및 첨단 영상의학도구를 이용한 대장암의 조기 발견, 해부학적 박리를 기반으로 한 외과적 기술의 향상, 현대적인 항암화학치료 약물의 발달에 의한 것으로 생각되나 20%의 환자는 최초 진단 시 동시성 전이 병변이 진단되고, 대장암 환자의 50-60%는 이시성 전이가 발생하는 것으로 알려져 있다 [6]. 또한 전이성 대장암 환자의 80%는 절제가 불가능한 것

Received: August 1, 2022 Accepted: August 16, 2022

Corresponding author: Seung Hyuk Baik

E-mail: whitenoja@yuhs.ac

© 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/4.0>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

으로 보고된다[7].

전이성 대장암은 원발암의 위치를 벗어나 타장기에 침범한 종양으로 정의된다. I-III기 대장암과 비교하여 전이성 대장암인 4기 대장암은 예후가 매우 불량하다. 1997-2008년의 무작위대조 임상연구등의 분석에 따르면, 간 전이를 동반한 대장암 환자의 생존기간은 19.1개월, 폐 전이 24.6개월, 그리고 복막 전이의 경우 16.3개월로 나타났다[8]. 전이 병변 수가 증가되거나 복막 침범범위가 증가될 수로 예후가 좋지 않은 것으로 보고되고 있으며, 현미부수체불안정성(microsatellite instability)과 *KRAS*, *NRAS*, 또는 *BRAF* 유전자의 유전적 변이에 기반한 종양 아형(subtypes)은 원발 병소뿐 아니라 전이 병변의 생물학적 특징을 이행하는 데 매우 중요한 요소로 알려져 있다[9]. 전이성 대장암 치료에 있어 적합한 외과 수술과 방사선치료 및 항암치료에 대한 다중 복합치료는 대장암 환자의 생존을 개선하고 치료의 효과를 높이는 데 중요한 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다[10]. 이 논문은 전이성 대장암의 최신 수술적 치료 및 최근 연구결과에 대해 고찰하고자 한다.

절제가 가능한 전이성 대장암의 수술 치료

전이성 대장암의 절제는 전이 병소의 완전한 제거가 기술적으로 가능할 경우에 권고된다. 전이 병소의 절제를 결정하기에 앞서, 영상학적 진단과 환자의 상태를 고려하여 전이 병소의 절제 가능성과 수술 치료의 유효성에 대해 평가해야 한다. 또한 수술 전 안전한 수술절제연의 확보 및 완전한 절제가 필요하다.

1. 전이성 대장암: 간 전이

간은 대장암의 가장 흔한 전이 장소이다. 대장암 환자의 25%는 최초 진단 시 간 전이가 동반되어 있고, 50-70%의 환자는 원발 병소의 절제 후 이시성 간전이 진단되는 것으로 알려져 있다[11]. 대장암 간 전이의 치료로 근치적 치료를 위해 간절제술 또는 국소 소작술(local ablation therapy)이 병행 사용되고 있으며[12], EORTC CLOCC 연구에 따르

면 고주파열치료와 전신 항암치료를 병행한 환자가 전신 항암치료를 받은 환자에 비해 더 긴 무병생존율(progression free survival)을 보였다[13]. 또한 간 전이가 동반된 대장암 환자에서 간절제술을 시행한 경우 항암치료만 시행한 경우에 비해 장기 생존율의 향상을 보였다[14]. 전이성 대장암 연구의 메타 분석에 따르면 전이성 대장암의 간절제 후 전체 생존기간은 3.6년이었고, 5년 생존율은 38%였다[15]. 성공적인 치료 결과를 얻기 위해서 전이성 간병변에 대한 절제 가능성(resectability)에 대한 판단이 수술 치료 전략을 결정하는 데 중요한 요소로 여겨지고 있다[16]. 따라서 수술 전에 잔존간(future liver remnant, FLR) 용적과 기능을 평가할 수 있는 검사가 필요하며, 컴퓨터단층촬영 용적 측정 및 간 자기공명영상을 통해 간절제술 후 예상 FLR 용적을 측정하고 있다. 간절제 후 간 부전을 예방하기 위해서는 FLR이 전체 간 용적의 25-40% 이상이 되어야 하며, 충분한 혈류가 동반되어야 한다고 알려져 있다[17]. 또한 수술 전 항암치료가 간 기능을 악화시킬 수 있기 때문에 간 용적뿐 아니라 간 기능도 고려해야 한다. 간 기능 평가를 위해 indocyanine green 청소율과 Child-Pugh 점수를 사용할 수 있다. 간절제 가능성을 위해서는 잔여 간에 충분한 간 동맥 또는 문맥 유입이 확보되고, 적절한 담즙 배액이 유지되며, 간 정맥 흐름을 보존할 수 있어야 한다. 과거에는 간 전이 병변의 수, 병변의 최대 크기, 간에서의 종양 분포, 종양의 조직학적 분화도, 간 외 전이 병변의 존재 등이 간절제술의 주요 요소로 고려되었다[18]. 그러나 수술기술과 항암치료의 발달로 간절제의 기준은 점차 확대되고 있으며, 간 전이 환자의 수술적 치료 계획을 결정하기 위해 다학제적 치료 접근이 필요하다.

2000년도에 들어서며 간 기능 평가방법과 수술 술기의 발달로, 간문맥 색전술을 활용한 2단계 간절제술(2-staging hepatectomy)을 시행함으로써 수술적으로 절제 가능한의 범위를 확장하게 되었다. 간문맥 색전술은 수술과 함께 병행할 수 있으며, FLR이 불충분하며 양엽 간 전이가 있는 환자에서 종양의 감축과 및 FLR의 비대를 유도할 수 있는 장점이 있다. 이후 잔존 전이 병소의 제거를 위해 단계적 간절제를 시행을 통해 FLR을 확보하고 양엽에 존재하는 다발성 간 전이의 완전절제가 가능할 수 있게 되었다. 2007년에는

FLR이 작으며, 다발성 간 전이를 가진 환자들에서 간절제의 제한점을 극복하기 위해, 간절제와 문맥결찰술을 활용한 단계적 간절제술인 알프스 수술(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)이 개발되었다. ALPPS 술식은 단시간에 FLR을 증가시킬 수 있는 장점이 있지만, 2단계 간절제술에 비해 높은 수술 후 합병증이 보고되기도 했다. 그러나 ALPPS와 2단계 간절제술의 종양학적 결과를 비교한 무작위대조연구(LIGRO trial)에서는 두 방법 사이에 수술 후 합병증이나 사망에 유의한 차이를 보이지 않았다[19]. 또한 표준화 FLR이 30% 이하인 간 전이 환자에서 2단계 간절제술에 비해 ALPPS 술식으로 생존율이 향상됨을 보였다[20]. 따라서 적절한 환자와 수술방법의 선택을 통해 수술 치료의 효과를 확보하고 다발성 간 전이 환자의 생존을 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다.

대장암 환자의 20% 가량은 동시성 간 전이가 진단되는 것으로 알려져 있다[21]. 동시성 전이는 원발 대장암의 진단 시기에 간 전이가 함께 존재하는 것으로 정의된다. 고전적으로는 동시성 간 전이가 동반된 대장암 환자 치료에서 고식적 항암치료 전 장절제 수술을 우선 시행하는 것을 선호해왔다. 환자의 전신상태가 양호하여 대장과 간절제술을 모두 감당할 수 있고 양쪽 병변의 R0 완전절제 가능성이 높은 경우에는 간 및 대장 동시수술을 고려할 수 있다. 이 경우 간 외 병변이 없어야 하며 25-40%의 충분한 FLR을 확보할 수 있어야 한다. 폐색, 천공, 출혈 등 원발 병소의 합병증이 있는 경우에는 대장과 간의 동시절제는 권고되지 않는다. 동시성 대장암 간 전이의 치료방침은 (1) 선행 장절제술 후 항암치료, (2) 선행 간절제술 후 장절제와 항암치료, (3) 동시 장, 간절제술의 세 가지로 나누어볼 수 있다. 전이성 대장암에서 동시 간절제는 한 번의 수술에서 원발 병소와 모든 간전이를 절제하는 것을 의미한다. 동시 장, 간 절제는 2번의 수술을 피하고, 항암치료를 시작하는 간격을 줄이며, 비교적 낮은 비용으로 암 파종의 위험을 줄일 수 있다는 장점이 있으나 수술시간이 길고, 수술과 관련된 스트레스가 증가할 수 있는 단점이 있다[22]. 그러나 수술 후 합병증 평가에 있어 동시성 간절제술을 시행한 환자의 수술 후 합병증이 단계적 수술을 시행한 환자와 유사하다고 보고되었고, 생

존분석에서도 5년 전체 생존율이 동시성 장, 간 절제술을 시행한 경우와 선행 장절제 시행한 경우 간에 차이를 보이지 않았다[23,24]. National Bowel Cancer Audit dataset 기반 분석에 따르면, 아직까지 선행 장절제 수술의 비율이 가장 높지만, 동시절제를 시행하는 환자의 비율은 점차적으로 증가하고 있는 것으로 나타났다. 성향점수매칭(propensity score matching) 분석에서도 동시절제와 선행 장절제, 선행 간절제 군 간에는 장기 생존에 차이를 보이지 않는 것으로 보고하고 있다[23]. 또한 고주파열치료나 정위방사선치료(stereotactic body radiation therapy, SBRT) 등의 국소치료가 절제 가능한 간전이 병변의 치료에 병행 사용될 수 있다. 최근에는 간동맥주입항암치료(hepatic arterial infusion chemotherapy) 또는 경동맥화색전술(transhepatic arterial chemoembolization)이 다발성 간 전이의 치료로 사용되고 있어 향후 연구결과에 대한 평가가 필요할 것으로 여겨진다[25]. 결론적으로, 대장암 환자의 동시성 간 전이의 치료방침은 원발 병소의 병기와 전이 병변의 철저한 평가를 종합하는 다학제적 치료방향의 접근이 필요하다.

2. 전이성 대장암: 폐 전이

폐는 간에 이어 대장암에서 두 번째로 흔한 전이 장소로 알려져 있다. 대장암 환자의 5-10%에서는 단독 폐 전이가 발생하는 것으로 알려져 있다. 대장암의 폐 전이는 종양의 혈행성 전파에 의해 발생한다. 대장암 환자의 20-30%는 흉부 컴퓨터단층촬영 검사상 불확실한 병변을 보이지만, 그 중 악성 병변은 10-20%의 환자에 불과하다[26].

전이성 대장암 환자에서 폐 전이의 외과적 절제에 대한 체계적 문헌고찰에 의하면 폐 전이 절제술은 50% 이상의 5년 생존율을 보이며 생존에 도움이 되는 결과를 보였다(5년 생존율 중앙값, 52.5%) [27]. 폐 전이 병변 절제 후 생존 연장은 간전이의 종양학적 결과 향상에 필적하는 것으로 알려져 있다. 폐 전이가 있는 대장암 환자에서 종격동 림프절 절제술의 역할은 불분명하지만 0.5-1.0 cm의 적절한 절제연을 확보하고 폐 전이를 절제하면 생존율이 향상되는 것으로 나타났다. 따라서 수술적 절제 전 전이성 병변의 분포와 림프절 침범을 고려해야 수술을 진행하도록 권고하고 있다.

인구 기반 암 등록자료 분석에 따르면 대장암 환자에서 5년 동안 이시성 폐 전이 발생의 누적 위험은 5.8%였다[28]. 대장암 폐 전이에 대한 근치적 절제술 후 3년 전체 생존율은 동시성 전이 환자에서 53.0%, 이시성 전이 환자에서 59.2%였다. 또한, 폐 전이는 결장암보다 직장암에서 더 호발했다. Parnaby 등[29]은 직장암에서 폐 전이는 10-18% 발생하는 반면, 대장암에서는 5-6% 발생한다고 보고했다.

대장암 폐 전이 치료에서 환자가 수술에 대한 적절한 적응이 되는지에 대해 철저히 평가해야 한다. 또한 전이 병변의 절제 가능성과 수술 후 폐 기능을 면밀히 평가해야 한다. 단독 폐 전이 병변에 대해서는 비디오보조흉부수술(video-assisted thoracic surgery, VATS) 또는 개흉술 전이 절제술을 이용한 수술을 고려할 수 있으며, VATS는 고립성 폐전이를 치료하는 데 일반적으로 많이 사용되고 있다. 폐 전이 절제술에 대한 개흉술과 VATS를 비교한 최근 메타 분석에서 전체 생존율과 무재발 생존율에 유의한 차이가 없었다[30]. 대장암 단일 폐 전이 후 5년 전체 생존율은 32-62%로 보고되고 있으며[26], 폐 전이 치료에 방사선치료(stereotactic body radiation therapy, SBRT)의 유용성이 대두되고 있다. 대규모 다기관 데이터베이스 분석에서 소수의 폐 전이가 있는 대장암 환자에서 SBRT가 전체 생존을 향상하는 것으로 나타났다. 후향적 분석에서 235명의 대장암 환자에서 381개의 소수의 전이 병변을 치료한 결과, SBRT를 시행 받은 환자의 2년 전체 생존율은 76.1%, 5년 전체 생존율은 35.9%를 보였다[31]. SBRT와 같은 국소 요법은 근치적 절제가 불가능한 간 또는 폐에 국한된 전이 병변이 있는 대장암 환자의 치료에서 고려할 수 있다. 현대 전신 항암화학요법의 발달로 폐 전이의 치료는 수술, 방사선치료, 정확한 진단 영상 도구의 사용 등을 포함한 다학제 접근을 필요로 한다.

3. 전이성 대장암: 복막 전이

복막 전이는 대장암 환자의 17%에서 발생하며 환자의 약 2%는 복막 전이에 국한되어 발생한다. Analysis and Research in Cancer of the Digestive System 데이터베이스 분석에 따르면, 대장암 복막 전이 환자의 중앙 생존기간은 16.3개월(95% 신뢰구간, 13.5-18.8개월)을 보였고[8],

전이 부위 중 복막 전이가 있는 환자가 생존율이 낮고 가장 나쁜 예후를 보였다. 복막 전이로 진단된 대부분의 대장암 환자는 전신항암제로 완화 치료를 시행하지만, 일부 경험이 풍부한 기관에서는 단독 복막 전이 병변에 대해 수술적 절제를 고려해왔다.

대장암의 복막 전이는 다양한 특성을 가지는 이질적인 특성의 질환이다. 복막 전이에 대한 치료의 한계를 극복하기 위해, 종양감축술(cytoreductive surgery)과 복강 내 온열항암화학요법(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)이 개발되었다[32]. 종양감축술은 수술적으로 복막 전이 병변을 완전히 제거하는 것을 목표로 하며, HIPEC는 종양감축술 후 41-42°C에서 복강 내 관류액을 통해 항암제를 복강 내 관류함으로써 복막-혈장 장벽으로 침투시켜 미세 잔존 종양 세포를 제거하기 위한 목적으로 시행한다[33,34]. 대장암의 복막 암종증(peritoneal carcinomatosis) 환자를 대상으로 전신 항암치료를 시행한 경우와 종양감축술 후 mitomycin-C 기반 HIPEC을 시행한 군을 비교한 무작위배정연구 결과에 따르면, 생존기간이 표준 항암요법이 12.6개월인데 비해, 종양감축술 후 HIPEC 시행군에서 22.3개월로 향상되었다[35,36]. 이 연구에서 HIPEC은 35 mg/m²의 mitomycin-C와 등장성 복막투석액 3 L를 혼합하여 41-42°C에서 90분간 시행되었던 연구였다. 이 무작위배정연구에서 생존율이 개선되었다고 보고한 이래, 전 세계적으로 종양감축술 및 HIPEC이 시행되었다. 하지만 최근 발표된 PRODIGE-7 연구에 의하면 복막전이 있는 대장암 환자의 HIPEC 후 생존향상은 없었다[37]. HIPEC이 복막전이 치료에 효과가 있는지 평가하기 위해 17개 국제기관에서 수행된 무작위 3상 임상시험인 PRODIGE-7 연구에서 HIPEC는 oxaliplatin을 2 L/m²의 포도당 용액과 혼합해 43°C에서 30분 동안 시행되었고, 개방형 HIPEC의 경우 460 mg/m²의 oxaliplatin이 사용되었고, 폐쇄형 HIPEC은 양방향 항암치료를 사용했는데, oxaliplatin 360 mg/m²과 함께 fluorouracil 400 mg/m² 및 folic acid 20 mg/m²을 사용했다. 이 연구에서 종양감축술 후 HIPEC 치료를 받은 환자군의 전체 생존 중앙값은 41.7개월이었고, 종양감축술만 받은 그룹은 41.2개월로 의미 있는 차이를 보이지 않

았다($P=0.99$). 수술 후 합병증도 두 군 간 차이는 없었다. Oxaliplatin을 사용했던 최근 HIPEC 연구들은 HIPEC 시행 시 생존향상에 대한 장점을 보여주지 못하는 결과를 보였다. COLOPEC 연구는 T4 병기, 천공된 결장암 또는 중앙 주위 농양과 같은 복막 재발 위험이 있는 환자를 대상으로 보조적 HIPEC의 유효성을 평가한 다기관 무작위대조연구였다[38]. 실험군은 원발종양절제술(primary tumor resection)과 HIPEC 치료를 받은 후 전신 항암치료를 받은 반면, 대조군은 원발종양절제술과 보조적 전신 항암치료를 받았다. 이 연구에서 HIPEC군은 PRODIGE-7 연구와 유사하게 oxaliplatin과 양방향(bidirectional) 항암치료를 수술 중 시행 받았다. 결과적으로 18개월 생존을 비교했을 때 oxaliplatin 기반의 HIPEC을 사용한 군이 전신 항암치료 단독 치료를 한 군에 비해 생존에 이점이 없었다. 그러나 18개월 복막 전이가 없는 생존율은 보조적 HIPEC군의 경우 80.9%인 반면 대조군의 경우 76.2%였다($P=0.28$). 이러한 연구결과들을 통해 현재 복막 전이 위험이 높은 고위험군에서 HIPEC는 국소 진행성 결장암 환자의 예방적 치료로 권고되지 않고 있다.

PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15 연구는 복막전이 발생 위험이 높은 대장암 환자를 대상으로 HIPEC 진행 후 2차 감시 수술(second-look surgery)을 시행하는 것이 생존향상에 도움이 되는지 평가한 무작위 3상 임상연구이다. 이 연구에서는 대장암 동시성 복막 전이가 있는 경우, 대장암 복막 전이를 국한적으로 절제한 경우, 또는 난소 전이나 천공된 대장암 수술 후 복막 재발 가능성이 높은 고위험 환자를 대상으로 무작위로 이차 감시 수술/HIPEC군과 또는 관찰군으로 대조군을 할당했다[39]. PROPHYLOCHIP 연구에서는 HIPEC 시행 시 항암제로 oxaliplatin 460 mg/m², oxaliplatin 300 mg/m²/irinotecan 200 mg/m²/fluorouracil 400 mg/m²을 사용하거나 mitomycin을 사용했다. 연구결과에서 HIPEC 후 2차 감시 수술을 시행하는 것이 생존상의 이점은 없었으며, 2차 감시 수술군의 41%에서는 복강 내 합병증 및 혈액학적 이상반응과 같은 주요 합병증이 발생했다. 대조군의 3년 무병생존율은 53%였고, HIPEC 후 2차 감시 수술군에서는 44%였다($P=0.82$). 따라서 대장

암 복막전이 고위험군 환자에서 HIPEC 후 2차 감시 수술은 현재 추천되지 않는다. 그러나 최근 oxaliplatin을 사용한 HIPEC 연구에서 종양학적 결과가 차이를 보이는데, 실패한 것에 대한 일부 비판적 의견도 있다. 특히 PRODIGE-7 연구는 연구 설계, 효과크기의 과대평가, 1차 평가변수에 대한 가설에 대한 문제 등이 지적되고 있다. 또한 연구기간 동안 전신 항암치료제의 발전과 더불어 다양한 수술기법의 개발로 인해 연구 편향이 발생할 수 있었다. 또한 oxaliplatin은 약리학적 특성을 고려 시 복강 내 항암치료에 적합하지 않다. Oxaliplatin은 반감기가 짧고 HIPEC 시행 동안 혈관으로 항암제가 빨리 흡수되어 복막-혈장 장벽에서 HIPEC의 효능을 유지하기 어려운 특성을 가지고 있다[40]. 그러나 최근의 임상시험에서 전신항암제만을 사용한 임상시험에 비해 중앙감축술 후 HIPEC 시행 시 생존기간 자체는 연장되었기 때문에 HIPEC의 역할과 외과적 중앙감축술의 치료에 있어서의 역할은 신중히 고려되어야 할 것이다. 복막 전이가 있는 대장암 환자의 생존을 연장하고 치료 효능을 증가시키기 위해서는 완전한 외과적 절제와 복막 전이 병변에 사용하기 위한 적절한 항암치료제의 개발이 필요하다.

절제 불가능한 전이성 대장암의 치료

1. 절제 불가능한 전이가 있는 유증상 대장암

절제 불가능한 전이가 있는 4기 대장암 환자는 장폐색, 중앙 부위 천공 또는 출혈과 같은 원발성 종양으로 인한 합병증을 가질 수 있다. 최신 지침에서는 절제 불가능한 전이가 있는 환자는 표적항암제와 함께 고식적 전신 항암치료를 병행 사용하도록 권장하고 있다. 그러나 환자가 종양 진행으로 인해 발생될 수 있는 응급 상태를 피하기 위해 구제 수술(salvage surgery)이 고려된다. 증상이 있는 원발성 암의 대부분의 경우는 응급상태이며, 사망과 관련될 수 있어 각별히 주의가 필요하다. 따라서 심각한 출혈, 천공 또는 기타 중앙 관련 증상이 있는 환자는 수술적 치료를 받도록 권고하고 있다. 수술적 치료로는 원발성 종양 절제 또는 장루 형성을 고려할 수 있다. 무작위배정연구들에 대한 분석에 따르

면 동시성 전이성 대장암에서 원발 종양을 절제하는 경우가 절제하지 않는 경우에 비해 전체 생존기간이 크게 향상되었다[41]. Shida 등[42]은 고식적 원발종양절제술을 받은 770명의 전이성 대장암 환자에서 성향점수매칭 분석을 진행했다. 연령, 증상, 전이 장기 침범, 원발 종양 부위, 암배아 항원(carcinoembryonic antigen)과 같은 교란 요인을 조정했을 때, 전체 생존율은 고식적 종양 절제군에서 무절제군보다 더 높았다. 대장암 장폐색 환자에서 고식적 장루 형성을 하는 경우 전신 항암치료를 조기에 시작하는 데 유용하다. 완화(palliative) 수술은 응급 상황을 예방하고 항암치료를 지속하는 데 중요한 치료법이 될 수 있다.

2. 동시성 절제 불가능한 전이를 가진 무증상 대장암

동시성 절제 불가능한 전이가 있는 무증상 대장암 환자에서 원발성 종양 절제의 이점에 대해서는 여전히 논쟁이 되고 있다. 원발종양절제술은 외과적 사망률을 예방하고 응급 상황을 피하며, 원발 종양 관련 합병증을 줄이는 데 이점이 있다. 그러나 원발종양절제술은 고식적 항암치료에서 좋은 반응을 보이는 경우 수술 후 항암치료의 시작을 지연시키고 항종양 면역을 저해하는 단점이 있다[43]. 게다가 원발 종양 관련 합병증의 비율은 상대적으로 낮은 것으로 보고되고 있다. Oxaliplatin 또는 irinotecan 기반 삼중 항암치료를 받은 절제 불가능한 전이가 있는 233명의 전이성 대장암 환자의 분석에서, 원발 종양 관련 합병증은 환자의 11%에서만 발생했다[44]. 그 중 수술적 개입이 필요한 환자는 7%에 불과했다. 또한 bevacizumab과 관련된 장 천공은 1-2%가 있었다. McCahill 등[45]은 원발 종양 절제 없이 bevacizumab과 함께 mFOLFOX6을 투여 받은 환자의 14%가 주요 합병증을 보였다고 보고했다. 또한 국립 암 연구소의 SEER 대장암 등록자료를 사용한 원발 종양 절제의 시간별 추세 분석에서 원발 종양 절제 비율이 감소했음에도 불구하고 전체 생존이 향상되는 경향을 보였다[46]. 최근 전신 항암치료제가 급속도로 개발된 이후로 4기 대장암 환자의 항암치료 비율이 증가하고 원발 종양 절제 비율이 감소했다. 그러나 전이성 대장암 환자에 대한 인구 기반 성향점수보정추세 분석에서는 원발종양절제술을 받거나 항암치료만 받은 환자 모두에서 전

체 생존과 암 특이적 생존이 개선된 것으로 나타났다[47]. 1998년에서 2009년 사이에 고식적 원발종양절제술의 생존의 위험비는 0.47 미만이었다. 따라서 무증상 원발 종양 절제에 대한 재평가가 필요하다. 네덜란드의 암 등록자료 분석에서 전신 항암치료와 원발종양절제술을 받은 환자는 항암치료만 받은 환자보다 생존율이 향상되었다[48]. 원발종양절제술을 받은 환자에 대한 메타 분석을 통한 체계적 문헌고찰에서는 선행 항암 단독 치료에 비해 원발종양절제술을 시행 받은 환자에서 우수한 종양학적 결과를 보였다.

그동안 원발 종양 절제의 역할에 대한 무작위대조연구는 전 세계적으로 수행되어 왔다. 국내에서는 원발 종양 절제 후 전신 항암치료를 받은 환자와 선행 항암치료만 받은 환자 간의 2년 전체 생존을 무작위비교임상연구를 통해 분석했다(NCT01978249) [49]. 이 연구는 조기 종료 및 불완전한 연구 등록으로 인해 한계가 있지만, 원발 종양 절제군의 2년 암 특이 생존율이 72.3%로, 선행 항암치료군의 47.1%보다 높았다($P=0.049$). 그러나 2년 전체 생존기간은 두 그룹에서 유의한 차이를 보이지는 않았다. 원발 종양 관련 합병증 비율은 19.2%였고, 원발 종양 절제군의 주요 합병증 비율은 3.8%였다.

무증상의 동시성 절제 불가능한 전이가 있는 대장암 환자를 대상으로 원발 종양 절제에 대한 최근의 무작위대조연구 결과가 발표되었다. JCOG 1007 (iPACS) [50] 연구는 원발 종양 절제 후 항암치료 또는 선행 항암치료 단독의 두 군에 대해 무작위대조연구로 진행이 되었다. 이 연구에서 원발종양절제술 후 항암치료군의 전체 생존 중양값은 선행 항암치료 단독군과 비교하여 유의하게 다르지 않았다(25.9개월 대 26.7개월, $P=0.69$). 따라서 절제 불가능한 동시성 전이가 있는 대장암 환자의 원발 종양 절제는 생존향상이 없었으며 아직까지 표준 치료법으로 여겨지지 않고 있다. JCOG 1007 시험은 연구 등록의 어려움과 연구기간 동안의 전신 항암치료의 변화, 그리고 항암치료제의 발전으로 인해 표본 크기 수정에 연구 한계가 있었고, 연구 프로토콜의 효과크기의 변화도 연구결과에 영향을 미칠 수 있었다는 한계점이 지적되고 있다. 따라서 절제가 불가능한 전이를 가지는 대장암 4기 환자에서의 원발종양절제술의 역할에 대해서는 향후 전 세계

적 다기관 무작위대조연구를 통해 고찰해보아야 될 것이다.

결론

전이성 대장암의 치료는 다양한 전이 정도와 이질적인 특성으로 인해 치료에 어려움이 많다. 4기 대장암 환자를 효과적으로 치료하기 위해서는 전이성 병변의 위치와 범위가 고려되어야 한다. 또한 치료시기에 맞는 적합한 외과적 치료는 생존율을 높이고 종양 관련 합병증을 예방할 수 있을 것이다. 현대 발전된 항암치료제와 환자 맞춤형 수술 치료 전략은 전이성 대장암 환자의 생존율과 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것으로 기대한다.

찾아보기말: 대장암; 수술; 복막전이; 종양전이

ORCID

Eun Jung Park, <https://orcid.org/0000-0002-4559-2690>

Seung Hyuk Baik, <https://orcid.org/0000-0003-4183-2332>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Acknowledgement

This study was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science and ICT (NRF-2021R1A2C1012853 and NRF-2022R1A2C1013201).

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
2. Lee RM, Cardona K, Russell MC. Historical perspective: two decades of progress in treating metastatic colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2019;119:549-563.
3. Lee TH, Choo JM, Kim JS, Shin SH, Kim JS, Baek SJ, Kwak JM, Kim J, Kim SH. Characteristics and outcomes of colorectal cancer surgery by age in a tertiary center in Korea: a retrospective review. *Ann Coloproctol* 2022;38:244-252.
4. Huh JW, Maeda K, Liu Z, Wang X, Roslani AC, Lee WY. Current status of "Watch-and-Wait" rectal cancer treatment in Asia-Pacific countries. *Ann Coloproctol* 2020;36:70-77.
5. Sugarbaker PH. Reported impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1800-1801; author reply 1802-1803.
6. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P; European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221.
7. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249.
8. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, Saltz L, Punt CJA, Koopman M, Tournigand C, Tebbutt NC, Diaz-Rubio E, Souglakos J, Falcone A, Chibaudel B, Heinemann V, Moen J, De Gramont A, Sargent DJ, Grothey A; Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016;17:1709-1719.
9. Hwang S, Chan DKH, Petersson F, Tan KK. Nasal cavity metastasis from colorectal cancer represents end-stage disease and should be palliated. *Ann Coloproctol* 2020;36:119-121.
10. Nakamura Y, Hokuto D, Koyama F, Matsuo Y, Nomi T, Yoshikawa T, Kamitani N, Sadamitsu T, Takei T, Matsumoto Y, Iwasa Y, Fukuoka K, Obara S, Nakamoto T, Kuge H, Sho M. The prognosis and recurrence pattern of right- and left-sided colon cancer in stage II, stage III, and liver metastasis after curative resection. *Ann Coloproctol* 2021;37:326-336.
11. Engstrand J, Nilsson H, Stromberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018;18:78.
12. Torkey R, Alessa M, Kim HS, Sakr A, Zakarneh E, Sauri F, Bae H, Kim NK. Characteristics of patients presented with metastases during or after completion of chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer: a case series. *Ann Coloproctol* 2021;37:186-191.
13. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Van Cutsem E, Lutz MP, Nordlinger B; EORTC Gastro-

- Intestinal Tract Cancer Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und—tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO) and the National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012;23:2619-2626.
14. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766.
 15. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.
 16. Folprecht G. Liver metastases in colorectal cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e186-e192.
 17. Chow FC, Chok KS. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* 2019;11:150-172.
 18. Siriwardena AK, Mason JM, Mullamitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:446-459.
 19. Sandstrom P, Rosok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, Schultz NA, Bjornbeth BA, Isaksson B, Rizell M, Bjornsson B. ALPPS improves resectability compared with conventional two-stage hepatectomy in patients with advanced colorectal liver metastasis: results from a Scandinavian multicenter randomized controlled trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018;267:833-840.
 20. Hasselgren K, Røskok BI, Larsen PN, Sparrelid E, Lindell G, Schultz NA, Bjornbeth BA, Isaksson B, Larsson AL, Rizell M, Björnsson B, Sandstrom P. ALPPS improves survival compared with TSH in patients affected of CRLM: survival analysis from the randomized controlled trial LIGRO. *Ann Surg* 2021;273:442-448.
 21. Park SH, Shin JK, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Huh JW, Park YA, Heo JS, Choi GS, Kim ST, Park YS, Kim HC. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients with synchronous resectable liver metastasis: a propensity score matching analysis. *Ann Coloproctol* 2021;37:244-252.
 22. Slesser AA, Simillis C, Goldin R, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2013;22:36-47.
 23. Vallance AE, van der Meulen J, Kuryba A, Charman SC, Botterill ID, Prasad KR, Hill J, Jayne DG, Walker K. The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases: a population-based study of current practice and survival. *Colorectal Dis* 2018;20:486-495.
 24. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, Kopetz S, Garrett C, Curley SA, Abdalla EK. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* 2010;210:934-941.
 - progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:166-175.
 25. Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2015;24:162-171.
 26. Chiappetta M, Salvatore L, Congedo MT, Bensi M, De Luca V, Petracca Ciavarella L, Camarda F, Evangelista J, Valentini V, Tortora G, Margaritora S, Lococo F. Management of single pulmonary metastases from colorectal cancer: state of the art. *World J Gastrointest Oncol* 2022;14:820-832.
 27. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007;84:324-338.
 28. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut* 2010;59:1383-1388.
 29. Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, Frizelle FA, Jeffery M, Watson AJ. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis* 2012;14:660-670.
 30. Meng D, Fu L, Wang L, Dai Y, Lv W, Zhang J, Hu J. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:200-206.
 31. Sheikh S, Chen H, Sahgal A, Poon I, Erler D, Badellino S, Dagan R, Foote MC, Louie AV, Redmond KJ, Ricardi U, Biswas T. An analysis of a large multi-institutional database reveals important associations between treatment parameters and clinical outcomes for stereotactic body radiotherapy (SBRT) of oligometastatic colorectal cancer. *Radiother Oncol* 2022;167:187-194.
 32. Kim YJ, Kim CH. Treatment for peritoneal metastasis of patients with colorectal cancer. *Ann Coloproctol* 2021;37:425-433.
 33. Roh SJ, Park SC, Choi J, Lee JS, Lee DW, Hong CW, Han KS, Park HC, Sohn DK, Oh JH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C used for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Coloproctol* 2020;36:22-29.
 34. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012;13:e362-e369.
 35. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743.
 36. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcino-

- motosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12:65-71.
37. Quenet F, Elias D, Roca L, Goere D, Ghouti L, Pocard M, Facy O, Arvieux C, Lorimier G, Pezet D, Marchal F, Loi V, Meeus P, Juzyna B, de Forges H, Paineau J, Glehen O; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:256-266.
 38. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AGJ, Brandt A, Bremers AJA, Burger JWA, Fabry HFJ, Ferenschild F, Festen S, van Grevenstein WMU, Hemmer PHJ, de Hingh IHJT, Kok NFM, Musters GD, Schoonderwoerd L, Tuynman JB, van de Ven AWH, van Westreenen HL, Wiezer MJ, Zimmerman DDE, van Zweeken AA, Dijkgraaf MGW, Tanis PJ; COLOPEC collaborators group. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:761-770.
 39. Goere D, Glehen O, Quenet F, Guilloit JM, Bereder JM, Lorimier G, Thibaudeau E, Ghouti L, Pinto A, Tuech JJ, Kianmanesh R, Carretier M, Marchal F, Arvieux C, Brigand C, Meeus P, Rat P, Durand-Fontanier S, Mariani P, Lakkis Z, Loi V, Pirro N, Sabbagh C, Texier M, Elias D; BIG-RENAPE group. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLO-CHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1147-1154.
 40. Ceelen W. HIPEC with oxaliplatin for colorectal peritoneal metastasis: The end of the road? *Eur J Surg Oncol* 2019;45:400-402.
 41. van Rooijen KL, Shi Q, Goey KKH, Meyers J, Heinemann V, Diaz-Rubio E, Aranda E, Falcone A, Green E, de Gramont A, Sargent DJ, Punt CJA, Koopman M. Prognostic value of primary tumour resection in synchronous metastatic colorectal cancer: Individual patient data analysis of first-line randomised trials from the ARCAD database. *Eur J Cancer* 2018;91:99-106.
 42. Shida D, Hamaguchi T, Ochiai H, Tsukamoto S, Takashima A, Boku N, Kanemitsu Y. Prognostic Impact of Palliative Primary Tumor Resection for Unresectable Stage 4 Colorectal Cancer: Using a Propensity Score Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3602-3608.
 43. Doah KY, Shin US, Jeon BH, Cho SS, Moon SM. The impact of primary tumor resection on survival in asymptomatic colorectal cancer patients with unresectable metastases. *Ann Coloproctol* 2021;37:94-100.
 44. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, Weiser M, Temple LK, Wong WD, Paty PB. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384.
 45. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, Petrelli NJ, Lai LL, Bechar N, Giguere JK, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Lopa SH, Wagman LD, O'Connell MJ, Wolmark N. McCahill LE, Yothers G, Sharif S et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3223-3228.
 46. Hu CY, Bailey CE, You YN, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ. Time trend analysis of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer: less surgery, improved survival. *JAMA Surg* 2015;150:245-251.
 47. Tarantino I, Warschkow R, Worni M, Cerny T, Ulrich A, Schmiel BM, Güller U. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann Surg* 2015;262:112-120.
 48. 't Lam-Boer J, Van der Geest LG, Verhoef C, Elferink ME, Koopman M, de Wilt JH. Palliative resection of the primary tumor is associated with improved overall survival in incurable stage IV colorectal cancer: A nationwide population-based propensity-score adjusted study in the Netherlands. *Int J Cancer* 2016;139:2082-2094.
 49. Park EJ, Baek JH, Choi GS, Park WC, Yu CS, Kang SB, Min BS, Kim JH, Kim HR, Lee BH, Oh JH, Jeong SY, Jung M, Ahn JB, Baik SH. The role of primary tumor resection in colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous, unresectable metastasis: a multicenter randomized controlled trial. *Cancers (Basel)* 2020;12:2306.
 50. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, Hamaguchi T, Shida D, Komori K, Ikeda S, Ojima H, Ike H, Shiomi A, Watanabe J, Takii Y, Yamaguchi T, Katsumata K, Ito M, Okuda J, Hyakudomi R, Shimada Y, Katayama H, Fukuda H; JCOG Colorectal Cancer Study Group. Primary tumor resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone for colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastases (JCOG1007; iPACS): a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39:1098-1107.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 최근 적극적인 치료가 시도되고 있는 전이성 대장암의 외과적 치료에 대한 최신 문헌을 정리하여 설명해 주고 있다. 전이성 대장암의 범위와 생물학적 특성이 이질적이지만, 전이성 대장암 환자의 전체 생존율은 복합적 치료법과 새로운 화학요법 약물의 개발로 꾸준히 향상되었다. 간 전이의 근치적 치료 가능성을 높이기 위한 고주파 열치료, 2단계 간 절제술 및 간문맥 색전술 등의 방법들을 소개하고 있다. 간 전이 및 폐 전이 수술은 생존율 향상에 기여하나, 수술 후 합병증 및 잔존 간, 폐 기능 고려가 필요함을 제시하고 있다. 복막 전이 치료는 중앙 감축술 및 HIPEC 치료를 소개하고 있다. 이 논문은 전이성 대장암의 치료에 대한 맞춤형 외과적 치료와 다학제적 접근을 잘 정리하고 있어 전이성 대장암 환자를 진료하는 임상 현장에 많은 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]