

진행성 위암의 수술적 치료

변철수, 한상욱

아주대학교 의과대학 외과학교실

Surgical Management of Advanced Gastric Cancer

Cheulsu Byun, Sang-Uk Han

Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Although the proportion of early gastric cancer has increased, that of advanced gastric cancer (AGC) is still high. The overall prognosis of AGC has gradually improved over the past decades with advances in surgical techniques as well as multimodality treatments. Nevertheless, the outcome of AGC still remains poor and worldwide standard treatment guideline has not been established. Radical gastrectomy is the gold standard of management or gastric cancer worldwide, as the complete surgical removal of tumors (R0 resection) confers the only chance for cure. However, the extent of lymph node dissection has been debated between East and West. Radical gastrectomy with extended D2 lymphadenectomy is the accepted standard in Eastern countries, whereas limited D1 lymphadenectomy with chemoradiotherapy is more frequently used in Western countries. Role of splenectomy and laparoscopic surgery for AGC is still debatable and should be proved by long-term oncologic outcomes from large-scale randomized controlled trials. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2013;13:138-141**)

Key Words: Advanced gastric cancer; Gastrectomy; Lymph node excision; Laparoscopy

서론

위암은 여전히 세계적으로 암사망의 중요한 원인으로 발병률이 네 번째로 높은 암이다.¹ 한국의 경우 국가암 검진사업의 결과 조기위암의 뚜렷한 증가를 이루었지만 2009년 대한위암학회의 설문조사에 따르면 진행성 위암은 여전히 전체 위암의 42.4%에 이른다.² 진행성 위암은 조기위암과는 달리 예후가 불량하므로 표준화된 근치적 절제술과 다양한 항암치료가 필요하다. 대부분의 소화계 암과 마찬가지로 위암도 근치적 절제술이 표준치료지만, 다양한 연구를 근거로 근치적 절제술에 대한 정의가 동양과 서양이 의견을 달리하고 있어 이 글을 통해 근치적 절제술에 대한 논란에 대해 정리하여 보고자 한다. 나아가 수술 전후 항암화학요법의 역할, 비장절제술의 필요성, 복강경 수술의 도입에 대해 문헌 검색을 통해 정리하여 보았다.

본론

1. Radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy (근치적 위절제술과 D2 림프절 절제술)

근치적 위절제술(위아전절제술 또는 위전절제술)이란 충분한 경계를 확보하고 위절제를 시행하여 육안적 또는 현미경적으로 남은 암이 없는 상태(R0 resection)를 의미한다. ‘충분한 경계’에 대해서는 명확히 정의되지는 않았으나 경계에 종양이 없는 상태를 의미하며 림프절 절제에 대해서는 동양과 서양의 견해 차이가 크다. 동양의 경우 D2 이상의 림프절 절제를 주장하여 왔지만 서양의 경우 D1 림프절 절제와 항암방사선치료 추가가 널리 사용되고 있다.³

Dutch trial로 알려진 European Phase III 연구에 의하면 D2 림프절 절제술이 D1 림프절 절제술보다 합병증과 사망률이 높아 장점이 없다고 하였다.⁴ 그러나 이 연구의 한계는 경험이 부족한 외과의사들이 너무 많이 참가하였고, 비장 또는 췌장절제를 추가한 경우가 D2군에 많아 장기 생존에 영향을 너무 많이 끼쳤다는 점이다. 최근 15년 추적에서는 D2군의 생존이 D1군보다 우월하였는데, 저자들은 비장을 보존하고 대형병원의 경험이 많은 외과의사들이 수술할 경우 D2 림프절 절제가 생존을 향상시킬 수 있다는 주장을 하였다.⁵ 비교적 수술 성적이 좋은 이탈리아에서는 D1, D2 림프절 절제술이 합병증, 사망률

Received: August 13, 2013 Accepted: September 2, 2013

Corresponding author: Sang-Uk Han

Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, 164, Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-380, Korea

Tel: +82-31-219-5195, Fax: +82-31-219-5755, E-mail: hansu@ajou.ac.kr

Copyright © 2013 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

의 차이가 없다고⁶ 하였으므로 이들의 장기 생존에 대한 결과가 기대된다. 동일한 연구가 한국 또는 일본에서도 진행되어 D2 림프절 절제술의 역할이 증명되어야 하겠지만, 이미 D2 림프절 절제술이 표준으로 받아들여진 상태라 윤리적으로 어렵다는 점이 안타깝다. Wu 등^{7,8}이 대만에서 시행한 연구에 의하면 D3 림프절 절제술이 D1 림프절 절제술에 비하여 합병증 발생은 차이가 있었지만 5년 생존율이 유의하게 증가하였다고 한다 (59.5% vs. 53.6%). 일본에서는 D3 림프절 절제술이 D2 림프절 절제에 비해 생존이 우월할 것이라는 가정하에 전향적 연구를 진행하였는데 이 때는 다소 과도한 대동맥주변 림프절(para-aortic lymph node dissection)을 추가하였으며(JCOG 9501 연구), 그 결과 실망스럽게도 생존에 도움을 주는 효과가 없음을 알게 되었다(69.2% vs. 70.3%).^{9,10} 그러나 JCOG 9501 연구에서 임상적으로 대동맥주변 림프절 양성 환자들은 제외되었으며, 병리적으로 대동맥주변 림프절에 종양세포가 없는 것이 확인된 환자들의 경우 일반적인 D2 림프절 절제술을 시행받은 환자들에 비해 5년 생존율이 높게 보고됨에 따라 대동맥주변 림프절 절제술에 대한 논란의 여지는 남아 있으며 대동맥주변 림프절 양성 환자에서 근치적 수술의 필요성에 대해 고민이 필요하다.⁵

2. 비장절제

근위부에 위치한 진행성 위암에서 D2 림프절 절제술을 위해 비장적출술의 필요성에 대한 논란이 있다. Yu 등¹¹은 육안적 침윤이나 림프절 전이가 없는 근위부 진행성 위암환자에 대한 단일기관 무작위 임상시험을 진행하였고, 예방적 비장절제술에서 생존율 차이가 없는 것으로 보고하였다(48.8% vs. 54.8%). Dutch trial의 교훈에서도 D2 림프절 절제술을 위해 비장적출술을 추가하는 것은 합병증만 유발하므로 자제를 촉구하였다.⁵ 따라서 비장문부에 림프절 전이가 확연히 의심되지 않을 경우 불필요한 비장적출술은 삼가야 하겠다.

3. 수술 후 보조화학요법

진행성 위암의 치료를 위한 수술로서 위절제 및 D2 림프절 절제가 받아들여졌지만, 진행성 위암환자 중 진단 당시 근치적 절제술을 시행하기 어려운 경우가 많으며, 근치적 절제술 이후에도 많은 환자에서 재발이 발생하므로 조기위암에 비해 매우 낮은 생존율을 보이고 있다. 이런 수술적 치료의 한계점을 극복하기 위해 서양에서는 수술 전후의 항암화학치료, 미국에서는 수술 이후 항암방사선치료, 그리고 동양에서도 수술 이후 항암화학치료 방법 등이 모색되었다. 최근의 대형 메타분석(GATRIC group)에 의하면 3,838명의 환자가 포함된 17개 연구가 분석되었으며 위암수술 후 보조화학요법을 추가할 경우 생존을 향상시킬 수 있다는 결과가 나왔다(hazard ratio, 0.82; 95% confidence

interval, 0.76~0.90; $P < 0.001$).¹² 저자들은 위암수술 후 재발에 의한 사망을 감소시키기 위해 보조화학요법이 필요하다고 결론내렸다. 일본의 경우 진행성 위암 수술 후 S-1 단독투여가 표준치료로 받아들여지고 있는데 이는 Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) 연구를 토대로 하였다.^{13,14} 한국에서는 capecitabine과 oxlaiplatin의 병합화학요법으로 진행된 CLASSIC 연구결과가 최근 발표되었으며 3년 생존율이 수술군에 비해 유의하게 우월함이 증명되었다 (74% vs. 60%).¹⁵

4. 수술 전 화학요법

수술 전 화학요법을 시행할 경우 종양의 크기를 줄여 수술을 용이하게 하고 항암제의 반응을 예측할 수 있는 장점이 있다. 그러나 항암제의 반응이 없을 경우 수술 시기를 놓칠 수 있는 단점도 있다. 서양에서는 Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy trial (MAGIC trial)이 가장 먼저 소개되었다.¹⁶ 이후 등장한 프랑스의 FFCD9703 연구¹⁷도 동일한 결과를 발표하였는데 이러한 결과에도 불구하고 보편적인 치료로 받아들여지지 않는 이유는 두 연구가 식도암을 포함하였으며 약물의 독성으로 인해 수술 후 항암치료를 완료한 환자가 50% 미만이라는 점 때문이다.

5. 화학방사선요법

미국에서 진행된 North American Intergroup 0116 trial은 근치적으로 절제된 위암환자를 대상으로 수술 절제만을 시행한 군과 수술 후 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, leucovorin 등의 항암화학요법과 방사선 치료를 병행하는 치료군 간의 성적을 비교하여 병행 치료군의 생존율 증가를 보고하였다.³ 그러나 이 연구에서는 참여한 환자의 50% 이상이 D0 또는 D1 림프절 절제가 되었기에 표준화 수술이 되지 못한 점이 지적되고 있다.

6. 최소침습 수술(복강경 수술)

복부 장기에 대한 수술에서 복강경 수술은 개복 수술에 비하여 복부 통증의 감소, 폐합병증의 감소, 미용적 만족감 상승, 장운동의 빠른 회복, 재원 기간의 단축 등의 이점이 있는 것으로 보고되고 있다. 위암수술에서 최초로 복강경을 이용한 위절제 및 림프절 절제술은 1994년 Kitano 등¹⁸에 의하여 보고되었다. 한국에서는 위암에서 복강경 수술의 효용성을 증명하기 위한 연구가 다른 국가들보다 먼저 출발하였다. 현재까지 복강경 위절제술은 적응증은 내시경 절제의 적응이 되지 않는 조기위암에 국한하고 있으며 위아전절제술 및 제한된 림프절 절제술(D1+)을 시행하고 있다. 현재 조기위암에서 개복 수술과 복강경 수술에

대한 전향적 다기관 무작위임상연구(KLASS01, ClinicalTrials.gov NCT00452751)가 진행되었고, intrim 분석에 의하면 개복 수술과 동일한 정도의 합병증, 사망률을 보여 안전한 수술이라고 할 수 있으며,^{19,20} 향후 장기생존에 대한 결과가 나온다면 조기 위암에서 복강경 위암수술에 대한 임상 증거를 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 진행성 위암에 대한 복강경 수술은 복강경으로 개복 수술만큼의 충분한 표준 림프절 절제술(D2 림프절 절제)이 가능한가에 달려 있다. 진행성 위암에 대한 복강경 위절제술이 시행되고 있지만 불완전한 림프절 절제의 우려로 인하여 그 사용은 아직 제한적이다. Park 등²¹에 의해 시행된 다기관 후향적 분석에 의하면 알려진 개복 수술과 유사한 재발률을 확인할 수 있다. 보다 정확한 결과를 얻기 위해 현재 진행성 위암에서 개복 수술과 복강경 수술에 대한 전향적 다기관 무작위임상연구(KLASS02, ClinicalTrials.gov NCT01456598)가 진행 중이며, 이 연구 결과로 진행성 위암에서 복강경 위암수술에 대한 임상 증거를 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

결 론

최근까지의 임상연구로 밝혀진 결과에 따르면 진행성 위암의 표준치료는 근치적 절제술을 시행한 다음 5-FU 근간의 보조화학요법을 추가하는 것이다. 근치적 절제술은 안전한 절제연을 확보한 위 절제술과 D2 림프절 절제술이며, D2 이상의 절제 및 병합 절제에 대한 부분은 추가 연구가 필요하다. 향후 진행성 위암 환자에서 치료는 두 가지 방향으로 발전할 것이다. 첫째는 재발률을 낮추고 생존율을 높이기 위한 항암화학요법, 표적치료제, 방사선 치료 등의 다학제적 접근의 유용성에 대한 연구이다. 둘째는 진행성 위암에서 최소침습수술의 적용 확대이다. 복강경 수술과 같은 최소침습수술은 수술 이후 통증의 감소 및 빠른 회복 등의 장점에도 불구하고 진행성 위암에서 D2 림프절 절제술과 같은 종양학적 안정성의 논란이 있고 그 적용범위는 제한적이다. 하지만 복강경 수술 술기의 발달 및 보편화와 현재 진행되고 있는 다기관 임상시험으로 그 적용범위는 확대 될 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *Int J Cancer* 2010;127:2918-2927.
2. Jeong O, Park YK. Clinicopathological features and surgical treatment of gastric cancer in South Korea: the results of 2009 nationwide survey on surgically treated gastric cancer patients. *J Gastric Cancer* 2011;11:69-77.
3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradio-

- therapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
4. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
5. 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.
6. 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.
7. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Shia LT, Whang-peng J. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2004;91:283-287.
8. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309-315.
9. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. 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.
10. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-462.
11. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563.
12. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-1737.
13. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810-1820.
14. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. 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.
15. Bang Y, Kim YW, Yang H, et al; 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.
16. 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.
17. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
18. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-as-

- sisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994;4:146-148.
19. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report—a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010;251:417-420.
 20. Kim HH, Han SU, Kim MC, et al; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Prospective randomized controlled trial (phase III) to comparing laparoscopic distal gastrectomy with open distal gastrectomy for gastric adenocarcinoma (KLASS 01). *J Korean Surg Soc* 2013;84:123-130.
 21. Park DJ, Han SU, Hyung WJ, et al; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: a large-scale multicenter retrospective study. *Surg Endosc* 2012;26:1548-1553.