

## 항암 화학요법으로 완전관해된 4기 위암

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 성가병원

조항주 · 김 욱 · 성기영 · 원종만

### Complete Remission after Chemotherapy in Stage IV Gastric Cancer

Hang Ju Cho, M.D., Wook Kim, M.D., Gi Young Sung, M.D. and Jong Man Won, M.D.

Complete remission (CR) following chemotherapy is defined as the disappearance of a previously known-malignancy, with no further development of a new tumor. The treatment of the stage IV gastric cancer, with a distant metastatic or locally advanced-unresectable condition is a surgical dilemma. Many therapeutic modalities including chemoradiation, immunotherapy or intraoperative thermal therapy, have been used for the management of this condition, but their results were still unsatisfactory. Although CR is infrequently reported, pathological confirmation by operation is quite rare. We experienced two cases of CR following FEP (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, and Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>) chemotherapy; one was a case of locally advanced, unresectable gastric cancer with tumor extension through the adjacent structure, and extensive regional lymph nodes metastasis. We confirmed the pathological CR by a second look operation; a distal gastrectomy with D3 lymph node dissection. The patient is doing well, with no recurrence for 5 years. The other was a case of advanced gastric cancer, with hepatic metastasis, and was treated with the same chemotherapeutic regimens. However, he refused a second operation and recurrence of cancer was detected by a gastrofiberscopic biopsy, with metastatic nodule on liver at 8 and 14 months following CR, respectively. We suggest that although CR is achieved following chemotherapy, subsequent curative resection should be mandatory, as recurrence will develop after a few months. (*J Korean Surg Soc* 2002; 63:504-508)

**Key Words:** Complete remission, Stage IV gastric cancer, Chemotherapy

**중심 단어:** 완전관해, 4기 위암, 항암 화학요법

Department of Surgery, Holy Family Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

### 서 론

간이나 복막 등으로 원격전이가 있거나 주위조직으로의 국소 침윤이 심하여 근치적 절제가 불가능한 4기 위암의 경우, 항암 화학요법을 비롯한 여러 치료방법들이 시도되고 있으나 그 결과는 아직 만족스럽지 못한 상태이다. 항암 화학요법 후 완전관해란 기존의 위암이 위 내시경이나 복부 전산화 단층촬영 결과 모두 소실되고 일정기간 새로운 암이 발생되지 않는 경우를 말한다. 절제 불가능한 위암에서 술전 항암 화학요법으로 부분관해시켜 병기를 낮춘 후 절제한 경우는 있으나(1-3) 완전관해된 예는 흔하지 않으며, 더욱이 완전관해된 상태의 위암을 재수술로 근치적 절제하여 병리조직학적으로 확인한 경우는 매우 드물다. 저자들은 FEP (5-FU, epirubicin, cisplatin) 항암 화학요법으로 완전관해된 4기 위암 두 예를 경험하였는데, 한 예는 재수술로 근치적 절제를 하여 5년간 재발 없이 생존 중이며, 다른 한 예는 재수술을 거부한 상태에서 추적 8개월만에 위에서 재발되었다. 따라서 이 두 증례만으로 단정지을 수는 없지만, 항암 화학요법 후 완전관해가 되더라도 재발될 가능성이 높기 때문에, 단기간 내에 재수술로 근치적 절제를 하는 것이 바람직하다고 생각한다.

### 증 례

#### 증 례 1.

**환 자:** 김○구, 남자 53세

**주 소:** 6개월간의 식후 소화불량, 체중감소(8 kg) 및 구토

**현병력:** 내원 6개월 전부터 식후 상복부 불쾌감과 소화불량이 있어오던 중, 한달 전부터 구토가 동반되어 입원함

책임저자 : 김 욱, 경기도 부천시 소사 2번지  
☎ 420-717, 가톨릭대학교 의과대학 성가병원 외과  
Tel: 032-340-7022 Fax: 032-340-2668  
E-mail: kimwook@hfh.cuk.ac.kr

접수일 : 2002년 6월 22일, 게재승인일 : 2002년 7월 20일  
본 논문의 요지는 13차 위암학회 학술대회에서 포스터 구연되었음.

(1996년 1월 20일).

**이학적 소견:** 특이사항 없었음.

**검사실소견:** 전혈과 생화학검사 모두 정상범위였음.

**방사선소견:** 위 조영술 상 전정부에 위치하는 진행성 종괴와 함께 위배출구 협착폐색 소견이 관찰되었고(Fig. 1A), 전산화단층촬영상 전정부 위벽의 심한 비후소견과 함께 췌두부의 직접침윤이 의심되었으며(Fig. 1B). 다발성 림프절종대가 복강동맥, 좌위동맥 및 후복막에서 관찰되었음.

**위내시경소견:** 십이지장 폐색을 동반한 Borrmann-3형의 위암이 전정부에서 관찰되었고(Fig. 1C), 조직검사상 중등

도 분화의 선암으로 확진됨(Fig. 1D).

**일차 수술소견(1996년 1월 23일):** 전신 마취하에 정중절개로 개복하였을 때, 간 전이나 복막과종은 없었으나, 육안적으로 위암의 장막침윤이 관찰되었고, 특히 후벽은 췌두부와의 분리가 불가능하여 직접 침윤이 의심되었음. 또한 간 십이지장인대와 간동맥, 복강동맥 주위 및 대방에 다발성의 림프종대가 관찰되었음. 수술소견상 근치적 절제가 불가능하여 십이지장 폐색을 완화시킬 목적으로 위-공장 문합술만 실시하였음.

**항암 화학요법(1996년 2월 11일부터 11월 10일까지):** 술

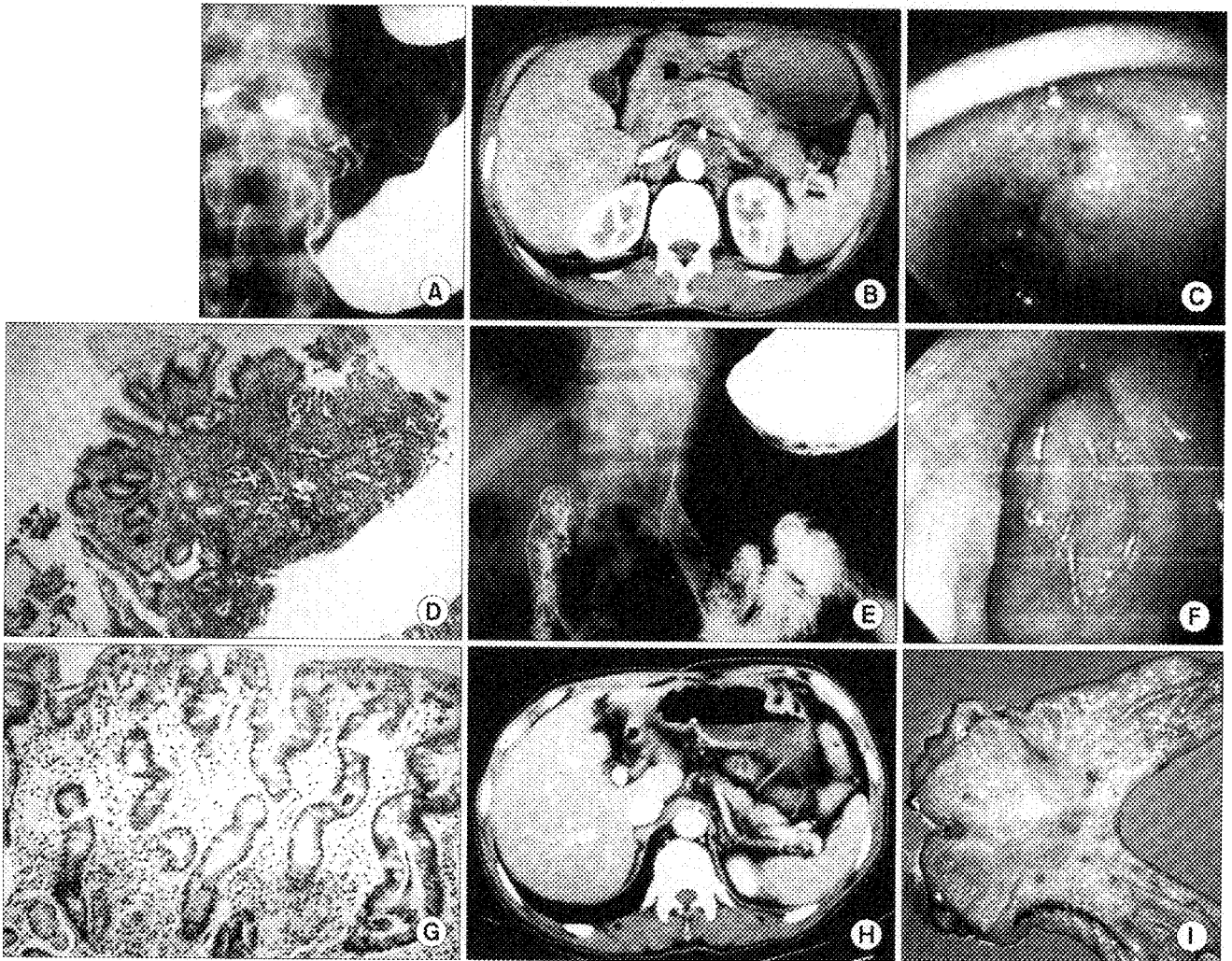


Fig. 1. (A) UGIS shows advanced gastric antral cancer with impending outlet obstruction. (B) Abdominal CT shows marked antral wall thickening with suspicious direct pancreatic invasion. (C). Gastrofiberscope shows ulcerofungating antral cancer with narrowed lumen. (D) Microscopic finding shows moderately differentiated adenocarcinoma (H&E stain,  $\times 40$ ). (E) Follow-up UGIS shows disappearance of previous antral wall thickening and contour irregularity with recovery of narrowed lumen. (F) Gastrofiberscope shows only diffuse metaplastic changes with disappearance of previous cancer lesion. (G) Microscopic finding shows intestinal metaplasia (H&E stain,  $\times 100$ ). (H) Abdominal CT shows disappearance of previous antral wall thickening with preservation of the fat plane between stomach and pancreas head portion. (I) Gross finding of resected stomach shows no evidence of cancerous lesion.

후 2주째 FEP (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>)로 항암화학요법을 시작하여 4주 간격으로 6회에 걸쳐 실시하였는데, 첫째날 cisplatin은 주입 전 하트만 용액 1,000 ml당 포도당 25그램을 섞어 수액공급을 한 후, 60 mg/m<sup>2</sup>로 2시간 동안에 주입하였고, epirubicin은 50 mg/m<sup>2</sup>로 생리식염수 100 ml에 섞어서 주입하였으며, 5-FU는 둘째 날부터 500 mg/m<sup>2</sup>로 5일간 연속 주입하였음.

**항암 화학요법후 경과:** 6회의 항암 화학요법이 종료된 직후 시행한 위 조영술상 위배출구 형착소견이 상당히 완화되었고(Fig. 1E), 위 내시경상 기존의 위암은 관찰되지 않았으며(Fig. 1F), 조직검사상 장 이형성 소견만 관찰되었음(Fig. 1G). 전산화단층촬영상 위벽 비후는 소실되고, 췌두부와 위벽 사이의 지방층이 뚜렷해지고(Fig. 1H), 림프절 종대도 소실되었음.

**이차 수술소견(1997년 2월 11일):** 항암 화학요법 후 완전 관해가 되더라도 1년 내에 재발할 가능성이 높다고 판단하

여 일차수술 8개월 후에 재수술하였는데, 육안적으로 위암 종괴와 장막침윤은 소실되었고, 림프종대도 관찰할 수 없었으나, 췌두부와 위 후벽 사이에는 심한 유착이 남아있고 췌장 피막이 현저히 비후되어 있었음. 수술은 원위부 위 아전절제 및 D<sub>2</sub> 림프절 박출을 시행함. 절제된 위에는 육안적으로 원발병소가 관찰되지 않았음(Fig. 1I).

**조직학적 소견:** 미만성 장이형종과 유문선 점막의 위축만이 관찰될 뿐 암세포는 모두 소실됨. 또한 절제된 18개의 림프절은 모두 반응성 증식소견만 관찰되었음.

**술 후 경과:** 환자는 술 후 15일째 특별한 합병증 없이 퇴원하였고, 6개월 간격으로 위 내시경과 복부 전산화단층촬영으로 추적 검사하였는데, 이차수술 후 5년이 지난 2002년 7월 현재까지 재발소견 없이 지내고 있음.

**총 례 2.**

**환자:** 김○진, 남자 69세

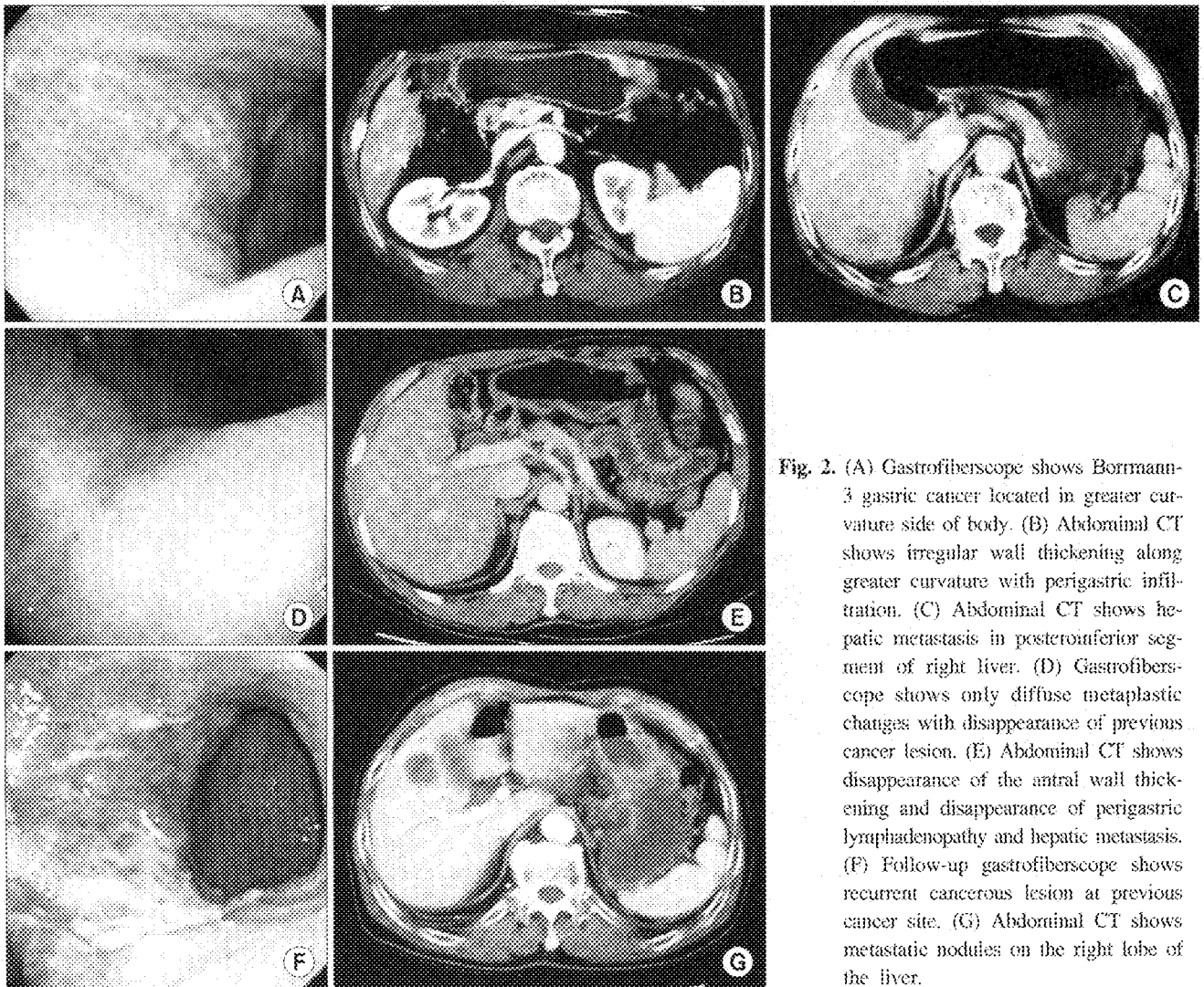


Fig. 2. (A) Gastrofiberscope shows Borrmann-3 gastric cancer located in greater curvature side of body. (B) Abdominal CT shows irregular wall thickening along greater curvature with perigastric infiltration. (C) Abdominal CT shows hepatic metastasis in posteroinferior segment of right liver. (D) Gastrofiberscope shows only diffuse metaplastic changes with disappearance of previous cancer lesion. (E) Abdominal CT shows disappearance of the antral wall thickening and disappearance of perigastric lymphadenopathy and hepatic metastasis. (F) Follow-up gastrofiberscope shows recurrent cancerous lesion at previous cancer site. (G) Abdominal CT shows metastatic nodules on the right lobe of the liver.

**주소:** 3개월 동안의 식후 소화불량 및 체중감소(5 kg).

**현병력:** 내원 3개월 전부터 식후 상복부 불쾌감과 동통으로 입원함(2000년 11월 25일).

**이학적 소견:** 이상소견 없음.

**검사실소견:** 전혈과 생화학 검사상 정상범위였음.

**위내시경소견:** 위 체부의 대만에 Borrmann-3형의 진행위암이 관찰되고(Fig. 2A), 조직검사상 미분화 선암으로 확진됨.

**방사선소견:** 전산화단층촬영상 위 대만부의 불규칙한 위벽 증대(Fig. 2B) 및 주위 림프종대와 전이성 결절이 간 우엽에서 관찰되었음(Fig. 2C).

**수술소견(2000년 11월 30일):** 장막침윤이 있는 진행위암과 함께 전이성 결절이 간 우엽, 직장선반, 대장간막과 대망에 산재되어, 대망의 림프절 생검만 실시하였고 조직검사 결과 전이성 위선암으로 확진됨.

**항암 화학요법(2000년 12월 5일부터 2001년 5월 8일까지):** 술 후 10일째부터 증례 1과 동일하게 실시하였음.

**술 후 경과:** 6차 항암 화학요법 후 시행한 내시경상 원발병소는 소실되고(Fig. 2D), 조직검사상 장 이형증 소견만 관찰됨. 전산화 단층촬영상 위벽 비후는 소실되었고, 간 우엽의 전이 결절과 위 주위 림프절 증대 역시 완전히 소실됨(Fig. 2E). 저자들은 증례 1의 경험으로 재수술을 권유하였으나 환자가 거부하였고, 8개월 후(2002년 1월) 추적한 내시경상 원발병소 부위에 다시 얇은 궤양 소견이 관찰되어 생검을 실시하였는데, 조직검사상 미분화 선암으로 확진됨. 그러나 전산화 단층촬영상에서는 재발소견은 관찰되지 않았음. 환자는 2002년 7월 재시행한 위 내시경상 궤양성 위암이 더욱 심해지고(Fig. 2F), 전산화 단층촬영상 간 우엽의 다른 위치에 전이 결절들이 관찰됨(Fig. 2G).

## 고 찰

진행위암의 치료는 기본적으로 외과적 절제이나, 간이나 복막 등으로 원격전이가 있거나 주위조직으로의 국소 침윤이 심하여 근치적 절제가 불가능한 4기 위암의 경우, 항암 화학요법을 비롯한 면역요법,<sup>(4)</sup> 방사선요법,<sup>(5)</sup> 복강내 온열 화학요법<sup>(6)</sup> 등의 보조요법들이 시도되고 있으나 그 결과는 아직 만족스럽지 못한 상태이다. 항암 화학요법 후 완전관해란 기존의 위암이 위 내시경이나 복부 전산화 단층촬영상 모두 소실되고 일정기간 새로운 암이 발생되지 않는 경우를 말하는데, Levi 등<sup>(7)</sup>은 화학요법으로 완전관해 후 재발까지의 기간을 평균 48주라고 하였고, Wilke 등<sup>(8)</sup>은 절제 불가능한 위암에서 완전관해율은 12%, 평균 관해기간이 9.5개월로 보고하였는데, 저자들의 경우 증례 2에서 완전관해 8개월만에 재발이 확인되었다. 항암 화학요법은 단일요법만으로는 거의 효과가 없어, etoposide, fluorouracil, cisplatin, doxorubicin, leucovorin 및 methotrexate 등의 약제를 복합해서 많이 사용하고 있는데,<sup>(9,10)</sup> Ono 등<sup>(11)</sup>은 Metho-

trexate와 5-FU의 복합요법으로 완전관해를, Sasaki 등<sup>(12)</sup>은 tegafur-5-FU-mitomycin C로 간 전이가 있는 절제 불가능한 위암환자의 완전관해를 보고하였다. 또한 Iwase 등<sup>(13)</sup>은 5-FU-doxorubicin-mitomycin C로 절제 불가능한 위암의 완전관해와 5년 생존을 보고하였으며, Hoshino 등<sup>(14)</sup>은 간 전이와 식도 침윤 및 대동맥 주위 림프전이로 절제 불가능한 위암을 cisplatin-5'-DFUR로 완전관해를 보고하였다. 이상과 같이 여러 약제를 통한 완전관해가 보고되었고, 또한 술 전 항암 화학요법으로 병기를 낮춰 근치적 수술을 가능하게 한 경우는 있으나,<sup>(1-3)</sup> 완전관해된 위암을 다시 근치적 수술을 통해 병리조직학적으로 확인한 경우는 비교적 드물다. 저자들의 경우 FEP (5-FU, epirubicin, cisplatin) 복합요법을 사용하였는데,<sup>(15-17)</sup> cisplatin과 5-FU는 서로 상승효과가 존재하고, cisplatin과 epirubicin은 schedule related effect가 있으며,<sup>(18,19)</sup> 또한 연속적인 5-FU 주입 시에 epirubicin과 cisplatin이 암세포를 조금 더 민감한 세포주기로 가게 하는 효과가 있다고 한다.<sup>(18)</sup> Aitini 등<sup>(15)</sup>은 이 복합요법으로 36%, Bamias 등<sup>(16)</sup>은 61%의 반응율을 보고하였고, Kobayashi 등<sup>(20)</sup>은 간 전이된 위암을 술 전 FEP 화학요법 후 성공적으로 절제하여, 진행위암에서의 유용한 술 전 화학요법이라고 보고하였다. 저자들의 경우 투여방법은 cisplatin을 60 mg/m<sup>2</sup>을 2시간 동안 준 후, epirubicin을 50 mg/m<sup>2</sup>로 생리 식염수 100 ml에 섞어서 주입하였고, 5-FU는 둘째 날부터 500 mg/m<sup>2</sup>로 5일 동안 연속해서 주입하였는데, 증례 1, 2 모두에서 6회 FEP 화학요법 후 위내시경과 전산화단층촬영상 완전관해를 확인하였다. 특히 증례 1에서는 재수술을 통해 병리조직학적 완전관해를 확인하였고, 추적검사상 5년간 재발 없이 생활하고 있으며, 증례 2에서도 역시 완전관해되었으나, 8개월만에 위 내시경 조직검사상 재발이 확인되었고, 14개월 후에는 위의 원발병소는 더욱 심해지고 간 우엽의 다른 위치에 전이 결절들이 관찰되었다.

## 결 론

개복 후 절제 불가능한 4기 위암 2예에서 FEP 항암 화학요법으로 완전관해를 확인하였는데, 1예는 재수술로 근치적 절제 후 5년간 재발 없이 생활하고 있으나, 1예는 완전관해 8개월만에 재발하였다. 따라서 항암 화학요법으로 완전관해가 되더라도, 1년 내에 재발될 가능성이 높기 때문에 되도록 빠른 시일 내에 근치적 수술을 시행하는 것이 바람직하다고 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Nakajima T, Ota K, Ishihara S, Oyama S, Nishi M, Ohashi Y, et al. Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer, *Ann Surg Oncol* 1997;4:203-8.

- 2) Gallardo-Rincon D, Onate-Ocana LF, Calderillo-Ruiz G. Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:45-50.
- 3) Kobayashi M, Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Koshi M, Eguchi T, et al. Curative resection of advanced gastric cancer responding to preoperative chemotherapy - a case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:527-30.
- 4) Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yang HK. Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1992;16:269-78.
- 5) Hermann RE. Newer concepts in the treatment of cancer of the stomach. *Surgery* 1993;113:361-4.
- 6) Noh SH, Kim YI, Yoo CH, Yoo NC, Chung HC, Min JS. The effectiveness of cytoreductive surgery with Intraperitoneal hyperthermic Chemotherapy (IPHC) for far-advanced gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 1998;54:672-80.
- 7) Levi JA, Dalley DN, Aroney RS. Improved combination chemotherapy in advanced gastric cancer. *Br Med J* 1979 8;2:1471-3.
- 8) Wilke H, Preusser P, Fink U, Achterrath W, Mayer HJ, Stahl M, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Cancer Treat Res* 1991;55:363-73.
- 9) Yao JC, Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma: closing out the century. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:1485-94.
- 10) Kelsen DP. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Semin Oncol* 1996;23:379-89.
- 11) Ono M, Ishikawa H, Suzuki N, Miura T, Kaga S, Kano A. A case of gastric cancer completely responding to sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994;21:2023-38.
- 12) Sasaki Y, Sasaki J, Ito T, Nehashi Y. Complete response in a case of unresectable gastric cancer with a combination of tegafur, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988;15:2793-5.
- 13) Iwase K, Takenaka H, Sumimura J, Ishizaka T, Takagaki M, Bessho T, et al. A five-year-survival case in which complete response was recognized after combined chemotherapy using 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin C (FAM) for unresectable gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992;19:2235-7.
- 14) Hoshino K, Nakamura M, Kamoshita N, Ikeda H, Kobayashi J, Tanaka T, et al. Unresectable gastric cancer followed by remarkably effective tumor disappearance and good quality of life for 10months after CDDP/5'-DFUR combination chemotherapy - a case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996;23:1841-5.
- 15) Aitini E, Rabbi C, Mambrini A, Cavazinni G, Pari F, Zamagni D, et al. Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) in locally advanced or metastatic gastric cancer: single institution experience. *Tumori* 2001;87:20-4.
- 16) Bamias A, Hill ME, Cunningham D, Norman AR, Ahmed FY, Webb A, et al. Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival. *Cancer* 1996;77:1978-85.
- 17) Icli F, Celik I, Aykan F, Uner A, Demirkazik A, Ozet A, et al. A randomized Phase III trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma. *Turkish Oncology Group. Cancer* 1998;83:2475-80.
- 18) Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y, Priest DG. Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8923-5.
- 19) Zaniboni A, Barni S, Labianca R, Marini G, Pancera G, Giaccon G, et al. Epirubicin, cisplatin, and continuous infusion 5-fluorouracil is an active and safe regimen for patients with advanced gastric cancer. *Cancer* 1995;76:1694-9.
- 20) Kobayashi K, Tamaki Y, Ikenaga M, Morita T, Touno T, Mishima H, et al. A case of advanced gastric cancer successfully treated with resection after FEP (5-FU, epirubicin, CDDP) combined chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994;21:2663-6.