

Docetaxel과 cisplatin 병용화학요법으로 성공적으로 치료된 복막 전이 위암

전남대학교 의과대학 내과학교실

안재숙·양덕환·변정래·김여경·조상희

=Abstract=

A case of peritoneal metastasis from gastric cancer successfully treated with docetaxel and cisplatin chemotherapy

Jae-Sook Ahn, M.D., Duk-Hwan Yang, M.D., Jeong-Rae Byun, M.D., Yeo-Kyeoung Kim, M.D. and Sang-Hee Cho, M.D.

Department of Internal Medicine

Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

In case of unresectable or metastatic gastric cancer, though many trials have been going, treatment results are poor yet. We report a patient with peritoneal metastasis from gastric cancer effectively treated with docetaxel and cisplatin chemotherapy. The patient was a 33 year-old man who was confirmed poorly differentiated adenocarcinoma of stomach 5 years ago. At the diagnosis, the stage of gastric cancer was T₂N₃M₀. He underwent subtotal gastrectomy with Billroth II anastomosis and 6th cycles of postoperative adjuvant chemotherapy consisting of FAMTX. After that, there was no evidence of recurrence. Three years later, he was admitted to our hospital complaining of abdominal pain and distension. Abdominal CT revealed that recurred gastric cancer in anastomotic site with carcinomatous peritonei and multiple lymphadenopathy. He was performed chemotherapy combined with docetaxel (75 mg/m²) and cisplatin (75 mg/m²). After 3rd chemotherapy, follow up abdominal CT showed nearly complete regression of bowel loops, lymph node and ascites. After completion of 7th cycles of chemotherapy, it remained as complete response for recurred gastric cancer and he has no evidence of recurrence for over 2 years. (Korean J Med 67:S881-S886, 2004)

Key Words : Peritoneal neoplasm, Gastric cancer, Docetaxel, Cisplatin

서 론

위암은 전 세계적으로 유병율이 높은 암일 뿐 아니라 특히 우리나라에서는 발병율 1위로 그 중요성은 이미 알려져 있다. 그러나 진행성인 경우 근치적 절제가 불가능해 6~9개월 이상의 생존을 기대하기는 힘들다. 이러

한 환자를 대상으로 근본적인 치료를 시행함은 다소의 위험성을 동반하고 있으나 대증적 요법과 항암요법을 비교한 최근 임상시험을 보면 항암요법을 시행한 군에서 생존율과 삶의 질이 유의하게 호전되는 것을 볼 수 있어 진행된 위암일지라도 전신 항암요법을 시행함이 보편적

• 접수 : 2004년 6월 14일

• 통과 : 2004년 7월 2일

• 교신저자 : 조상희, 전남 화순군 화순읍 일심리 160번지, 화순전남대학교병원 혈액종양내과(519-809)

E-mail : sh115@chollian.net

으로 인정되고 있다^{1, 2)}. 그러나 재발성 또는 전이성 위암 환자의 대부분은 수술 당시 진행된 병기로 진단되어 수술 후 보조 항암화학요법을 받은 환자가 많아 재발 후에는 1차 항암약제에 저항성을 보이는 경우가 대부분이다. 특히 복막전이는 재발성 위암의 가장 흔한 형태이나 항암제에 반응성이 미약하고, 복막제거나 복강내 항암제 주입 치료 또한 전신적인 전이상태를 극복하지 못해 매우 불량한 예후를 보인다³⁾. 다행히 기존 약제들에 비해 높은 관해율을 보이는 여러 2차 약제들이 사용되면서 일부에서는 좋은 성적들이 보고⁴⁾되고 있지만 여전히 장기 생존을 기대하기는 어렵다. 이에 저자들은 위암절제술 및 1차 항암화학요법을 받은 후 복막 전이를 보인 환자에서 docetaxel과 cisplatin 병합화학요법으로 2년 가까이 완전관해를 유지하고 있는 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 임○○

주 소 : 2주 전부터 서서히 진행된 복부 통증 및 팽만감

현병력 : 환자는 1999년 4월 T₂N₃M₀ 병기의 위암 (poorly differentiated adenocarcinoma)으로 진단되어 위부분절제술과 Billroth 2형 문합술을 시행받았다. 그 후 6차례의 5-fluorouracil, adriamycin, methotrexate (FAMTX) 병합화학요법을 받고 완전 관해 상태로 재발소견 없이 외래 정기 진찰 하던 중 2002년 6월 2주 전부터 진행하는 복부 팽만감과 통증을 주소로 내원하였다.

과거력 : 특이소견은 없었다.

사회력 : 흡연력이나 음주력은 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 생체징후는 혈압 110/80 mmHg, 맥박 81회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.7°C이었다. 만성적인 병색을 보였으며 결막 빈혈은 관찰되지 않았다. 경부, 액와부 및 서혜부의 림프절 종대는 없었다. 복부 진찰 상 간비종대나 다른 촉진된 종괴는 없었으나 압통을 호소하였고 장음은 약간 감소되어 있었다.

검사실 소견 : 혈액학적 검사상 헤모글로빈은 10.9 g/dL, 헤마토크리트는 32.6%, 백혈구 4200/mm³, 혈소판 151000/mm³이었다. 생화학 검사에서 AST, ALT는 각각 64 U/L, 62 U/L로 약간 상승되었고, LDH는 801 U/mL로 현저한 상승을 보였다. 신기능 및 전해질 검사는 정상이었으며 노검사나 ESR, CRP에서도 특이소견은 보이지 않았다. 말초혈액도말검사에서 정구형 적색소성 빈혈소견을 보였으며 혈액응고검사는 정상이었다.

방사선학적 검사 : 내원시 복부 통증을 호소하여 재발유무 확인을 알아보기 위해 복부 컴퓨터 단층촬영을 시행하였다. 위절제술 봉합부위에 재발성 종괴가 관찰되었고, 장간막, 소장, 대장주변에 종양침윤이 의심되었다. 복막을 따라서 불규칙적인 조영증강이 있었고, 대동맥, 상장간막동맥주변에는 여러 개의 작은 림프절 팽대가 산재되어 관찰되었으나 이러한 병변은 unmeasurable 병변으로 정확한 크기를 측정할 수는 없었다. 더글라스강에는 소량의 복수가 관찰되었고, 우측 신장은 요관의 종양침윤으로 인해 수신증을 보였다. 그러나 간이나 다른 장기로의 전이된 소견은 보이지 않았다(그림 1).

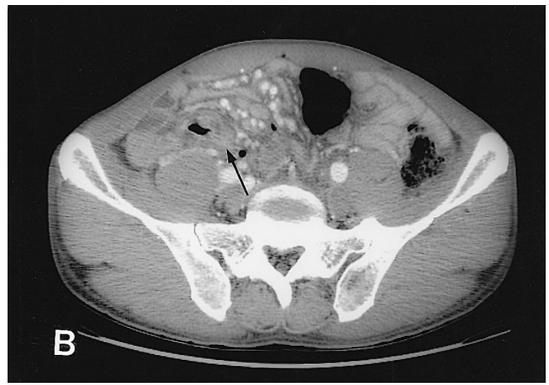


Figure 1. Abdominal CT scan showed that it revealed ill defined recurrent mass lesion of the anastomotic site, hydronephrosis due to ureteral obstruction (A). Also soft tissue was infiltrated along the omentum, small bowel loop and mesocolon, more marked on right side and small sized multiple lymph nodes were scattered (B).

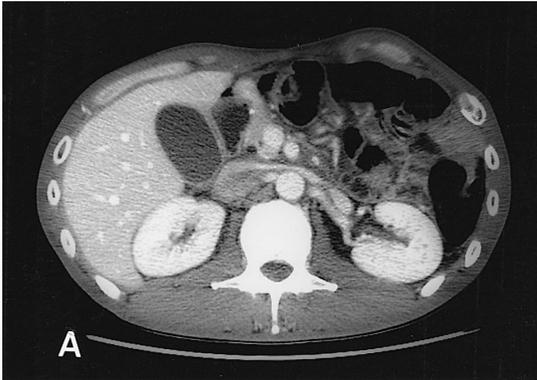


Figure 2. After 3rd cycles of chemotherapy, Abdominal CT scanning showed that a marked improvement of previous seen irregular wall thickening of anastomotic site (A), nearly complete regression of wall thickening in right small and large bowel loops and multiple lymphadenopathy (B).

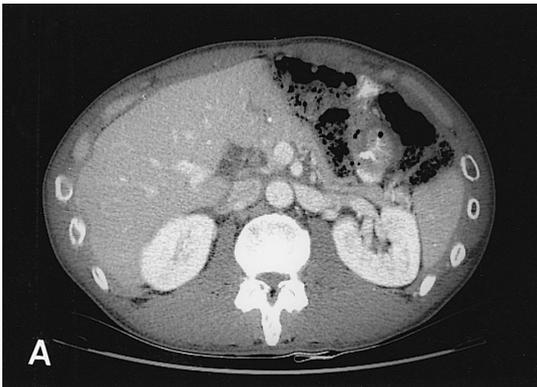


Figure 3. After 6th cycles of chemotherapy, it showed the complete response of all previous lesions (A, B).

치료 및 경과 : 환자는 재발성 위암으로 진단 받고 docetaxel 75 mg/m², cisplatin 75 mg/m²을 매 3주기로 하는 병합화학요법을 시작하였다. 각 주기마다 WHO grade I의 오심과 전신 쇠약감을 호소하였으며 시간이 지남에 따라 자연적으로 소실되었다. 혈액학적 독성은 4주기 항암치료 후 WHO grade III의 호중구 감소를 보였지만 이로 인한 발열이나 감염은 없었다. 만성 질환으로 인한 빈혈이 grade II로 관찰되었으며, 혈소판 감소증은 발생하지 않았다. 기타 신기능이나 간기능은 정상을 유지하였다. 비혈액학적 독성으로 2주기 항암치료 후 grade II의 설사를 호소하였으나 약물요법 후 곧 소실되었다. 5주기 항암치료 이후부터 grade I의 신경학적 독성이 있었고, 이는 항암치료 종결 후 호전되었다. 이와 같은 독성으로 인해 항암제 용량의 감량은 없었으나 4주

기 항암치료 이후부터 피로 및 전신쇠약감 등을 호소하여 다소 지연된 주기로 항암제가 투여되었다. 총 7주기 항암치료가 시행되었으며, 매 주기 간격은 중앙값 23일 (범위, 21~35일)이었고, 투여된 용량과 계획된 용량은 docetaxel과 cisplatin 모두 각각 20.8 mg/m²/week과 25 mg/m²/week로 계획된 용량의 83%가 투여되었다.

치료에 대한 반응 : 3주기의 항암화학요법 후 반응을 평가하기 위해 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영에서 위절제술 봉합부위를 포함하여 소장, 대장, 장간막 등의 재발성 종괴가 거의 소실되었다. 종양의 우측요관 침윤으로 인한 수신증은 더 이상 보이지 않았고, 다수 관찰되었던 림프절 또한 소실되었으며, 소량의 복수만이 관찰되는 현저한 호전을 볼 수 있었다(그림 2). 6주기 항암화학요법 후 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영에서 상기 병변들은

모두 소실되어 완전반응으로 평가할 수 있었다(그림 3). 1주기 항암화학요법을 추가로 시행한 후 치료를 종결하였으 며, 그 후 3개월 간격의 추적검사에서 완전반응 상태를 유지하고 있으며, 따라서 현재까지의 전체 생존기간은 24개월, 무병생존기간 19개월을 보이며 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

위암은 우리나라에서 발생하는 전체 암 중 수년간 1위를 차지하고 있으며, 암으로 인한 사망률 또한 2위를 차지하는 가장 흔한 악성 종양이다⁵⁾. 근본적인 치료는 완전절제만이 유일한 방법으로 국소적인 경우에는 수술 만으로도 좋은 성적을 기대할 수 있어 5년 생존율이 stage I인 경우에는 70~80%, stage II는 50~60%이지만 stage III에서는 20~30%, stage IV로 진행하게 되면 5% 미만으로 매우 불량한 예후를 보인다⁶⁾. 특히 stage IIIb나 IV와 같이 절제가 불가능하게 진행된 환자에서 완치는 기대하기 힘들며, 복막 전이가 동반된 경우에는 치료하지 않을 경우 생존 기간이 6개월 미만으로 불량한 예후인자로 잘 알려져 있다. 이와 같이 진행된 위암 환 자들을 대상으로 하는 항암화학요법은 위암 자체의 약 제에 대한 낮은 반응성과 치료 후에 동반될 수 있는 합병증의 문제로 과거에는 대증적 요법을 주로 사용했으 나 이에 비해 항암화학요법을 시행하는 것이 유의한 효과 있다고 보고됨에 따라 최근에는 적극적인 치료들이 시도되고 있다^{1, 2)}.

그러나 수술 후 재발하거나 전이성 위암의 상당수 환 자들은 근치적 절제술 후 항암화학요법을 시행받은 경 우가 많아 기존에 사용한 5-fluorouracil (FU), methotrexate, adriamycin, mitomycin 등의 약제에 저항성을 보이는 경우가 많다. 따라서 이들을 대체하기 위해 다른 2차 약 제들의 개발이 빠르게 진행되었고, 그 결과 taxane계, oxaliplatin, irinotecan 그리고 capecitabine, UFT (uracil/tegafur), TS-1 등의 경구용 fluoropyrimidine이 출현하 게 되었다. 이들은 단독요법으로 1차로 사용한 경우 14~44%의 반응율로 기존 약제보다 나은 효과를 보일 뿐만 아니라 2차 약제로 사용한 경우에도 12~26%의 매우 향상된 결과를 가져왔다^{4, 7, 8)}.

이 중 taxane 계열의 항암제는 가장 널리 사용되고 있으며, 특히 docetaxel은 in vitro와 in vivo에서 위암 세포주에 효과를 보이는 반합성 taxoid로 미세소관 단백

융합을 촉진하여 미세소관의 안정화와 과잉현상을 일으켜 세포분열 억제를 통해 항암효과를 나타낸다. 단독요 법제로 사용했을 경우 1차 요법에서 22~24%, 2차요법 에서도 18~24%의 높은 반응율을 나타내어 구제항암요 법의 가능성을 보여주었다⁹⁾. Roth 등과 Ajani 등^{10, 11)}은 각각 SAKK-EIO (Swiss Group for Clinical Cancer Research and the European Institute for Oncology)와 TAX-325 연구에서 진행된 위암환자를 대상으로 doce-taxel과 cisplatin을 함께 투여한 결과 32~52%의 높은 반응율을 보여 병용요법을 통한 상승작용의 효과를 발 표하였고, 5-FU를 포함한 삼제요법이 독성은 증가시키 지 않으면서 반응율의 호전을 보여 매우 효과적인 약제 로 알려져 있어 널리 사용되고 있다. 그러나 우리나라에 서는 골수억제로 인한 합병증의 빈도가 높다는 보고도 있어 이에 대한 추가 연구가 진행되고 있다.

이와 같이 docetaxel을 포함한 병합화학요법은 높은 관해율을 보여 매우 고무적이나 질환 진행까지의 중앙 기간은 6.1~6.6개월, 중앙 생존기간은 9~10.5개월로써 아직 장기 생존을 기대하기는 이른 실정이다¹⁰⁻¹²⁾. 특히 복막 전이는 매우 불량한 예후인자로 내원 당시 환자의 ECOG (European Collaboratory Oncology Group) 신체 상태나 장기 기능의 손상을 동반한 경우가 많아 적극적인 치료가 지연되는 경우가 많고 항암화학요법에 대한 복수의 반응 정도가 미약하여 계획된 치료를 지속하기 에 어려움이 많다. 따라서 이들을 대상으로 한 치료는 아직까지 정립되지 않았고, 일부에서 현저한 호전을 보 인 증례만이 보고 되고 있는 실정이다.

Eguchi 등¹³⁾은 복막 전이를 보인 말기 위암 환자 5예 를 대상으로 docetaxel, 5-FU 병합요법을 시행한 결과 복수 조절 및 삶의 질은 유의한 호전을 보였으나 평균 생존기간은 223일이었고, 2예에서 부분반응을 보였을 뿐 나머지 환자는 무반응으로 큰 효과는 거두지 못했다. Ridwelski 등¹²⁾은 국소적으로 진행되거나 전이성인 위 암 환자 43명을 대상으로 docetaxel, cisplatin 병합요법 결과를 발표하였다. 4예에서 완전반응을 보였으며 12예 는 부분반응, 1예는 미세반응을 보여 전체적으로 약 40%의 반응율을 보였고, 중앙 진행의 중앙 기간은 6.1개 월(2.3~9개월), 중앙 생존기간은 10.4개월이었다. 완전 반응을 보인 4예 중 3예는 병합화학요법 후 수술을 통해 완전반응을 지속할 수 있어 neoadjuvant chemotherapy 의 가능성을 시사하였다. 그 외 전이성 위암 환자를 대

상으로 TS-1을 단독 또는 다른 약제와 병용 투여하여 호전된 결과를 발표하였으나 단기 생존하였거나, minor response를 보인 상태에서 유지되는 경우로 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다^{14, 15)}. 본 증례와 같이 복막 전이 환자에서 수술적 제거 없이 항암요법으로 완전 관해 상태가 2년 이상 유지된 경우는 아직 국내에서 보고된 바 없으며, 다른 국제 발표에서도 Sakurai 등¹⁶⁾이 직장 협착을 동반한 복막전이 환자에서 paclitaxel 항암요법으로 완전 반응에 도달한 후 13개월째 관해가 유지된 1예 뿐이다.

중양의 복강내 전이에 대한 항암요법의 치료적 기전은 Wiernik 등¹⁷⁾이 paclitaxel을 정맥 주사한 다음 복수나 늑막액에서 약물농도를 측정한 결과 일정한 농도가 유지됨을 보고하였고, 방사선 동위원소로 이를 뒷받침하는 연구결과¹⁸⁾가 나오에 따라 위암 이외에 유방암, 난소암 등의 다른 전이성 병변에서도 치료 효과를 기대할 수 있었다. 그 후 Fushida 등¹⁹⁾이 docetaxel을 복강내 주입하여 치료 가능한 농도에 도달할 수 있음을 발표하였으나 정맥 주사 등 전신 항암요법에 대한 결과는 아직 알려진 바가 없다. 따라서 향후에는 복강내 적정 농도를 유지할 수 있는 항암제를 선택하고, 이 약제들의 농도를 복강내 유지하기 위한 방법으로 항암제 투여 방법에 대한 연구가 필요하겠다. 최근 taxane 계열 항암제를 매 3주 간격으로 투여하는 것보다 감량하여 매주 간격으로 투여하는 방법이 보다 적은 독성으로 효과적인 항암효과를 나타낸다는 보고가 나오에 따라 전이성 중양 환자의 구제요법으로 새롭게 제기되고 있으며²⁰⁾, 이와 같이 적절한 항암요법을 확립하여 진행성 위암 환자들의 삶의 질과 생존율을 높이는 데 지속적인 노력이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

위암의 복막 전이는 수술적 절제가 불가능하고, 항암제에 대한 반응성이 적어 예후가 매우 좋지 않다. 본 저자들은 수술적 절제 및 1차 항암요법을 시행받은 후 복막 재발을 보인 환자에서 docetaxel과 cisplatin 병용화학요법 후 완전반응을 보이며 2년 동안 재발없이 유지되는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linne T,

Sellstrom H, Heuman R. *Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 8:163-168, 1997*

2) Pyhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. *Randomized comparison of fluorouracil, pidoxorubicin and methotrexate plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer 71:587-591, 1995*

3) Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. *Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. Br J Surg 87:236-242, 2000*

4) Schoffski P. *New drugs for treatment of gastric cancer. Ann Oncol 14 (supple 2):13-22, 2003*

5) 한국 중앙 암등록 사업 2002년도 보고서

6) Meyer HJ, Jahne J, Wilke H, Pichlmayr R. *Surgical treatment of gastric cancer: retrospective survey of 704 operated cases with special reference to total gastrectomy as the operation of choice. Seminar Surg Oncol 17:356-364, 1991*

7) Kohne CH, Wils JA, Wike HJ. *Developments in the treatment of gastric cancer in Europe. Oncology (Huntingt) 14(12 Suppl 14):22-25, 2000*

8) Tahara M, Ohtsu A. *Latest progress on chemotherapy for advanced gastric cancer. Gan To Kagaku Ryoho 27:2048-2058, 2000*

9) Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix LY, Vermorken JB, Kaye S, Wanders J, Franklin H, LeBail N, Verweij J. *Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. Br J Cancer 70:380-383, 1994*

10) Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagani O, Morant R, Borner MM, Herrmann R, Honegger H, Cavalli F, Alberto P, Castiglione M, Goldhirsch A. *Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO). Ann Oncol 11:301-306, 2000*

11) Ajani JA, Fodor M, Van Cutsem E, Tjulandin S, Moiseyenko V, Cabral F, Majlis A, Chao Y, Zuber E, Blattmann A, Garay C, Jacques C. *Multinational randomized phase II trial of docetaxel (T) and cisplatin (C) with or without 5-fluorouracil (FU) in patients with advanced gastric or GE junction adenocarcinoma (AGC-AGEJC). Proc Am Soc Clin Oncol 19:247a (Abtr 957), 2000*

12) Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, Kroning H, Kettner E, Meyer F, Eichelmann K, Lippert H. *Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally*

- advanced and metastatic gastric cancer. Ann Oncol 12:47-51, 2001*
- 13) Eguchi T, Fujii M, Wakabayashi K, Aisaki K, Tsuneda Y, Kochi M, Takayama T. *Docetaxel plus 5-fluorouracil for terminal gastric cancer patients with peritoneal dissemination. Hepatogastroenterology 50:1735-1738, 2003*
- 14) Naka Y, Yoshikawa K, Nezu R, Fujikawa M, Fujii M, Emoto T, YoY, Komaki T, Yokota T, Adachi I, Kamei A. *A case of peritoneal metastasis of gastric cancer reponse to TS-1, administered for four consecutive weeks with two week rests. Gan To Kagaku Ryoho 30:855-858, 2003*
- 15) Arai W, Hosoya Y, Yokoyama T, Saito S, Hirashima Y, Hyodo M, Yasuda Y, Nagai H, Shirasaka T. *A case of type 4 gastric cancer with peritoneal dissemination successfully treated over 2 years by alternate-day administration of TS-1. Gan To Kagaku Ryoho 31:237-240, 2004*
- 16) Sakurai Y, Yoshida I, Tonomura S, Sakai W, Nakamura Y, Imazu H, Matsubara T, Ochiai M. *Weekly administration of paclitaxel attenuated rectal stenosis caused by multiple peritoneal recurrence 8 years after the resection of gastric carcinoma. Gastric Cancer 6:243-249, 2003*
- 17) Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. *Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. Cancer Res 47:2486-2493, 1987*
- 18) O'Boyle KP, Wang Y, Schwartz EL, Regl DL, Einzig A, Dutcher JP, Wiernik PH, Horwitz SB. *Development of two radioimmunoassay to detect paclitaxel in sera and in cerebrospinal, ascites, and pleural fluids. Cancer 79:1022-1030, 1997*
- 19) Fushida S, Nao F, Kinami S, Ninomiya I, Fujimura T, Nishimura G, Ohta T, Yokogawa K, Miyamoto K, Miwa K. *Pharmacologic study of intraperitoneal docetaxel in gastric cancer patients with peritoneal dissemination. Gan To Kagaku Ryoho 29:1759-1763, 2002*
- 20) Cho H, Kanari M, Sano H, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, Imada T. *A case of metastatic gastric cancer responding to weekly administration of paclitaxel as a second-line therapy. Jpn J Cancer Chemother 30:129-132, 2003*