

## 전이성 위암에 대한 화학요법은 필요한가?

서울대학교 의과대학 내과학교실

방 영 주

Is chemotherapy necessary for metastatic stomach cancer?

Young Joo Bang, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medical, Seoul, Korea

위암은 우리 나라에서 가장 흔히 발생하는 악성종양으로 수술이 유일한 근치적 치료방법이다. 그러나 상당수의 환자는 진단시 원격장기의 전이를 가지고 있거나 수술 후 재발하게 되어 항암화학요법의 대상이 된다.

위암에 대하여 효과적인 항암제는 5-fluorouracil (5-FU), doxorubicin(adriamycin), mitomycin-C, cisplatin 등인데 이들 약제에 의한 관해율은 20%를 넘지 못한다.

1980년 Macdonald등은 5-FU, doxorubicin, mitomycin-C를 포함한 FAM요법으로 42%의 관해율을 보고함으로써 1980년대에는 FAM요법이 진행위암에 대한 표준요법으로 인정되었었다. 그러나 무작위연구에서 이 요법의 우월성이 입증되지는 못하였다.

1989년 Preusser등은 etoposide, doxorubicin, cis-

platin을 병용한 EAP요법으로 64%의 높은 관해율을 보고하여 많은 주목을 받았으나 이 후 시행된 연구에서 관해율은 그리 높지 못하였고, 독성이 적지 않아 이 요법은 더 이상 사용되지 않고 있다.

이러한 임상연구 결과는 전이성 위암 환자에서 항암화학요법의 유용성에 대하여 적지 않은 회의를 갖게 하기에 충분하다고 할 수 있다.

### 과연 항암화학요법은 진행성 위암 환자의 생존기간을 연장시키는가?

이 질문에 대한 해답을 얻기 위하여 시행된 임상시험은 매우 제한되어 있다. 현재까지 보고된 4개의 임상시험에서는 모두 화학요법이 위암 환자의 생존기간을 연장시킴을 보고하고 있다(Table 1). 이 4개의 임상시험은

Table 1. Randomized trials of chemotherapy vs best supportive care in advanced gastric cancer

Study	Regimen	No.	Surv(mo)	P value	QOL
Pyrhonen <i>et al.</i>	FEMTX	21	12.3	.0006	NA
	BSC	20	3.1		
Murad <i>et al.</i>	FAMTX <sup>v</sup>	30	10	.001	NA
	BSC	10	3		
Scheithauer <i>et al.</i>	ELF	18	7.5+	.05	Yes
	BSC	19	4		
Glimelius <i>et al.</i>	(E)LF	31	8	.012	Yes
	BSC	30	5		
Overall	CRx	96	10	<.003*	
	BSC	78	3-4		

모두 적은 수의 환자만을 대상으로 했다는 문제점을 지니고 있지만, 대조군의 중앙생존기간은 3-5개월, 화학요법군의 중앙생존기간은 8-12개월로 거의 동일하여 그 신뢰성을 더하고 있다.

한편, EORTC에서는 213명의 진행성 위암환자를 대상으로 FAMTX요법과 FAM요법을 비교하였는데 FAMTX요법이 관해율이 높았을뿐만 아니라(41% v 9%), 환자의 생존기간도 유의하게 연장시켰다(42주 v 29주).

이러한 임상시험결과들은 항암화학요법이 진행성 위암환자의 생존기간을 연장시킴을 강력히 시사한다고 할 수 있다.

### 그렇다면 진행성 위암환자에서 가장 우수한 항암화학요법은 무엇인가?

현재 진행성 위암의 치료에 가장 널리 사용되는 요법은 FAMTX요법과 5-FU 지속주입과 cisplatin을 복합하는 FP요법을 들 수 있다.

FAMTX요법은 고용량의 methotrexate와 5-FU의 순차적 치료에 adriamycin을 추가한 요법으로 처음 Klein 등에 의해 63%의 관해율이 보고되었는데, Kelsen 등에 의하면 이 요법을 받은 364명의 위암환자에서 누적 관해율은 41%였다. 이 요법은 무작위연구에서 FAM요법이나 EAP요법에 비해 우수한 것으로 확인된 바 있어 EORTC에서는 위암에 대하여 표준요법으로 삼고 있다.

FP요법은 1989년 김등에 의하여 61.5%의 관해율이 보고된 이래 많은 연구자에 의하여 40%전후의 관해율이 보고되고 있다. 김등은 324명의 진행성 위암환자에서 FP요법을 5-FU 지속주입 단독과 FAM요법의 변법과 비교연구하였는데, 관해율은 각각 51%, 26%, 25%로 FP요법이 가장 우수하였다. 환자의 생존기간도 FP요법군에서 연장되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다.

최근에는 FP요법에 다른 항암제를 추가하는 임상시험들이 널리 시도되고 있다. 5-FU의 연속주입(6개월까지)에 cisplatin과 epirubicin을 추가하는 ECF요법은 최초의 임상시험에서 71%의 관해율이 보고되었다. Waters 등은 274명의 진행성 위암환자를 대상으로 ECF요법과 FAMTX요법을 비교연구하였다. 그 결과 ECF요법이 관해율이나(46% vs 21%;  $p=0.0003$ ) 생존기간(8.7개월 vs 6.1 개월;  $p=0.0005$ )면에서 우월하였고, 2년 생존율도 각각 14%, 5%로 우수하였다.

5-FU의 항암효과를 증대시키기 위하여 고용량의 leucovorin을 병용하는 요법도 널리 시도되었다. 이 요법에 etoposide를 추가하는 ELF요법도 제 2상 임상시험에서 높은 관해율을 보이는 것으로 보고되고 있었으나 무작위연구에서 그 관해율은 17%에 불과하였다. 5-FU, leucovorin에 epirubicin과 cisplatin을 추가하는 PELF요법은 무작위연구에서 FAM요법보다 높은 관해율을 보이는 것으로 확인되었지만(43% v 15%), 과도한 부작용이 문제가 되었다.

최근에는 taxan계 항암제, CPT-11, S1 등의 새로운 항암제들이 위암에도 어느 정도 항암효과를 지니는 것으로 확인되고 있어 기존의 항암제에 이들 새로운 항암제를 추가하는 복합화학요법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있어 그 결과가 기대되고 있다.

요약하면, 비교적 좋은 운동능력을 지닌 진행성 위암환자에서는 고식적 목적의 항암화학요법이 환자의 생존기간을 연장시키고 삶의 질을 개선할 수 있다는 점에서 긍정적으로 추천될 수 있겠다. 현재 위암의 표준요법으로 삼을 만한 화학요법은 없다고 할 수 있으며, 더욱 효과적인 화학요법을 찾기 위한 임상시험은 지속되어야만 한다.

## REFERENCES

- 1) Cocconi G, Bella M, Zironi S, et al: Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin combination versus PELF chemotherapy in advanced gastric cancer: A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 12:2687, 1994
- 2) Kim NK, Park YS, Heo DS, et al: A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 71:3813, 1993
- 3) Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72:37, 1993
- 4) Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M: Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate(FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71:587, 1995
- 5) Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al: Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluo-

*flourouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. Br J Cancer 80:269, 1999*

- 6) Wils JA, Klein HO, Wagner DJTh, et al: *Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin - A step ahead in the treatment of*

*advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. J Clin Oncol 9:827, 1991*