

위암의 보조화학요법

경희의대 중앙.혈액내과

김시영

위암의 치료는 일차적으로 외과적 절제술을 시행하는 것이 근치적 치료법이다. 그러나 근치적 절제술 후에도 재발율이 높으며 특히 영역림프절에 전이가 있는 경우에 생존율은 30% 미만으로 재발률이 높다^{1, 2)}. 위암의 근치적 수술 후 재발을 방지하기 위한 보조화학요법에 관한 임상시험들이 많이 시행되어 왔으나 아직까지 결론

을 내리지 못하고 있다. 위암 보조화학요법의 임상시험들을 meta-analysis한 논문들을 보면, 1993년 Herman 등²⁾에 의하면 3상 임상시험 11개, 대상환자 2,096명을 분석하여 본 결과 odds ratio 0.88(95% confidence interval, 0.78-1.08)로 보조화학요법은 효과가 없었다고 보고하였으며 (그림 1), 1999년 Earle 등³⁾은 13개 3상 임상시험, 1990명 환자에서 odds ratio 0.80 (95% confidence interval, 0.66-0.97)으로, 영역림프절 전이가 있는 환자군에서는 좀더 효과적이지만 통계적으로는 유효성이 없었다고 하였고 (그림 2), 2000년 Mari 등⁴⁾은 20개 3상 임상시험, 대상환자 3,658명에서 hazard ratio 0.82 (95% confidence interval, 0.75-0.89, $p<0.001$)로 보조화학요법이 사망률 18% 감소시키는 효과가 있다고 보고하였으나, meta-analysis의 한계상 유효성이 있다고 결론을 내리지 못하고 계속적인 임상시험이 필요하다고 하였다. 이상의 meta-analysis는 대부분 미국 혹은 유럽에서 시행되었으며 대조군으로는 수술 후 치료하지 않는 환자군을 비교하였다. 그러나 동양권의 임상시험은 수술만 시행한 대조군이 없는 경우가 많고 또한 변역치료법을 병용한 경우가 많았다. 일본에서 발표된 3상 임상시험들의 대부분은 주로 경구용 5-FU 제제와 mitomycin C를

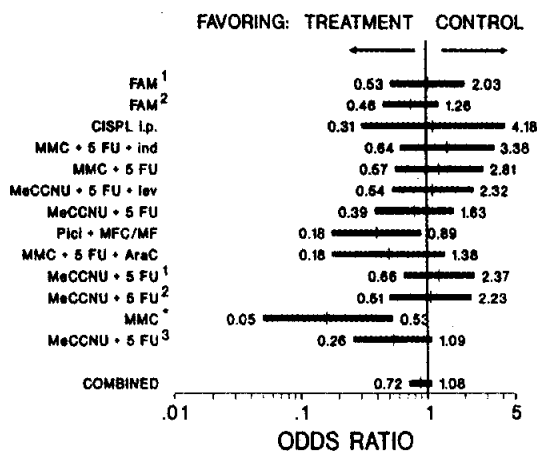


Figure 1. Odds ratio for 13 adjuvant chemotherapy regimens for gastric cancer after curative resection versus surgery alone.(from reference 2)

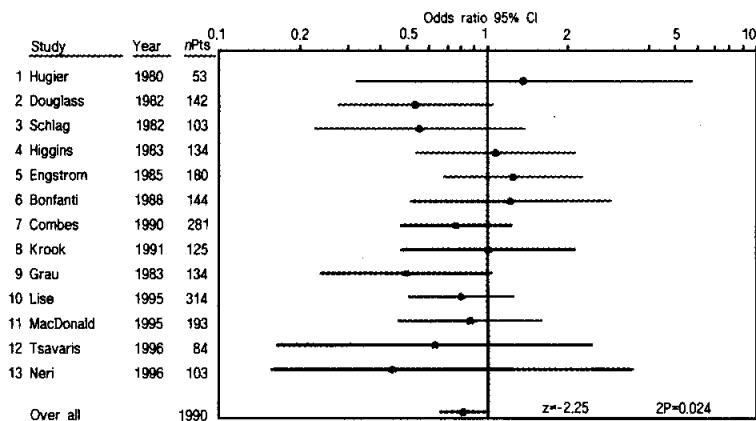


Figure 2. Meta-analysis of randomized trials comparing adjuvant chemotherapy with observation after curative resection of gastric cancer.(from reference 3)

Table 1. Japanese adjuvant chemotherapy trials

Investigator	Study group	No. of patients	5 year survival(%)	P value	Comments
Nakajima ³⁾	MMC+5FU+araC	73	68.4	NS	Stage III: A, 56.1%; C, 35.3% (p<0.05)
	MMC+FT+rarC	76	62.5		
	Control	74	51.4		
Hamazoe ⁶⁾	CHPP+MMC(ip)	42	64.2	NS	Mortality from peritoneal recurrence: A > B
	Control	40	52.5		
Fujii ⁷⁾	MMC+5FU(6 months)	70	51.1	NS	
	MMC+5FU(12 months)	72	72.2		
	Control	34	56.1		
Nakajima ⁸⁾	MMC+5FU+UFT	285	82.9	NS	
	Control	288	85.8		

MMC: mitomycin; FT:tegafur; UFT:uracil-FT; NS:not significant

Table 2. Recent phase III adjuvant chemotherapy trials

Investigator	Study group	No	Survival(%)	P value	Comments
Ducreux M ¹⁴⁾	5FU(1stcycle) & 5FU+CDDP	127	51.3	NS	4yr survival
France	Surgery only	133	47.3		
Di Bartolomeo M ¹⁵⁾	EAP(2cycle) & 5FU+LV	137	52	NS	5yr survival
Italy	Surgery alone	137	48		N(+) >7: 42 vs 22% in OS
Cascinu S ¹⁶⁾	PELF	64	(11)	NS	Relapse rate
Italy (GISCAD)	5FU+LV	43	(28)		
S-Y Kim ¹⁷⁾	PELF	31	55.1		3yr survival
Korea	5FU alone	28	60.7	NS	
Nashimoto A ¹⁸⁾	MMC+5FU+araC & oral 5FU	127	91.2		Serosa negative
Japan	Surgery alone	123	86.1		
Macdonald JS ¹⁹⁾	5FU+LV+RT	281	52	0.03	3yr survival
INT-0116	Surgery alone	275	41		

CDDP: cisplatin; LV: leucovorin; EAP: etoposide+adriamycin+cisplatin; PELF: cisplatin+epirubicin+leucovorin+5FU

사용하고 있으며, 이중 수술만 시행한 대조군이 있는 임상시험을 보면 (표 1), 생존율에 있어서 차이가 없으나, 병기 3기 환자에서는 생존율의 차이를 보이는 경향이였다. 국내에서 시행된 임상시험은 1996년 김 등이 미국 임상암학회 (ASCO)에 발표한 5-FU 단독치료, 5-FU와 mitomycin (FM) 병용요법과, 5-FU, adriamycin, mitomycin (FAM) 병용요법을 비교한 3상 임상시험에서 3군간에 생존율의 차이는 없었다⁹⁾. 면역요법을 병용한 경우 일본 임상시험에서는 주로 picibanil (OK-432), PSK (extract from Coriolus versicolor), levamisole 등을

사용하였으며¹⁰⁾, Niimoto¹¹⁾, Maehara¹²⁾, Nakazato¹³⁾ 등의 임상시험에서는 생존율의 향상을 보고하고 있다. 국내에서는 1990년 Youn 등이 Polyadenylic- polyuridylic acid를 5-FU, adriamycin과 병용요법으로 3상 임상시험한 결과 생존기간의 의미 있는 연장을 보고하였고¹⁴⁾, 1998년 Kim 등은 picibanil과 FAM 요법을 병용한 3상 임상시험을 시행하여 picibanil 군에서 생존기간이 향상되었다고 보고하였다. 그러나 동양권의 임상시험 결과들은 대부분 대조군이 화학요법 치료군이며, 면역요법도 화학요법과 병용사용하고 있기 때문에 수술 후 보조요

법의 효과는 아직까지 결론을 내릴 수 없다.

최근 2000-2001년 미국 임상암학회 (ASCO)에서 위암 수술 후 보조화학요법에 관한 임상시험이 5개 발표되었다 (표 2). FFCD 8801 (14)에서는 근치적 절제술후 5-FU를 5일간 투여하고, 이어서 5-FU+cisplatin 4cycle 시행한 군 (127명)과 치료하지 않은 군 (133명)을 비교하여 차이가 없었으며, Italian medical Oncology Group¹⁵⁾에서는 수술후 EAP 2cycle에 이어서 5-FU+leucovorin (Machover schedule) 2cycle을 시행한 군 (137명)과 치료하지 않은 군 (137명)과 비교하여 차이가 없었으나, 림프절 7개 이상 양성인 군에서는 치료군과 대조군의 5년 생존율이 각각 42%, 22%로 림프절 전이가 심한 군에서 효과가 있었다고 보고하고 있다. Italy GISCAD¹⁶⁾에서는 PELF (64명)군과 5-FU+Leucovorin (43명)군으로 비교하여 중간 분석결과 재발율이 각각 11%, 28%로 PELF 군이 재발율이 낮다고 보고하였다. 그러나 Kim¹⁷⁾ 등이 보고한 바에 의하면 3기 위암환자 근치적 수술후에 PELF (31명)과 5-FU (28명)를 비교하여 생존율에는 차이가 없으며 PELF 군에서 부작용이 심하다고 보고하여 PELF가 5-FU 단독요법 보다 우월하지 않다고 결론 내리고 있다. 또한 일본 JCOG Study 9206-1¹⁸⁾에서는 장막을 침범하지 않은 환자를 대상으로 치료군 (mitomycin+5-FU+araC)과 대조군을 비교하였으나 두 군간에 차이가 없음을 보고하여, 최근에 보고된 3상 임상 연구에서도 보조화학요법의 효과는 부정적이었다.

그러나 미국 Intergroup trial 0116¹⁹⁾에서는 stage Ib에서 III 환자를 대상으로 근치적 절제술 후에 치료군에서는 5-FU+Leucovorin 5cycle 실시하였고, 2nd, 3rd cycle 때에는 45 Gy 방사선치료를 병용하였다. 대상환자수는 치료군 281명 대조군 275명으로, 3년 생존율이 각각 52%, 41%로 치료군에서 더 나은 효과를 보이고 있었으며, 재발 양상에서는 국소재발이 줄어들어서 방사선치료에 의한 국소치료 효과가 생존율에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 림프절 절제에서 D1 미만 절제된 경우가 54%로 림프절 절제술이 충분하게 시행되지 못한 것으로 생각되고, stage IB 환자 숫자가 적어서 이들 군에서의 치료효과는 불확실하다고 할 수 있다. 그러나 연구자들은 전체적으로 보아 수술후 5-FU+Leucovorin+ radiation은 표준치료가 될 수 있다고 결론 내리고 있다.

이상의 문헌 고찰로 보아 아직까지 위암에서 근치적 절제술 후에 보조화학요법은 표준치료가 될 수 없으며,

미국의 Intergroup study 0116의 결과는 화학요법 및 방사선 병용요법이 표준치료가 될 수 있음을 시사하고 있지만, 결과가 국소 재발을 억제하는 효과를 보이고 있기 때문에 일본이나 국내에서 표준수술 방법으로 시행되고 있는 D2 림프절 절제술을 시행한 환자를 대상으로 3상 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol* 2:488-494, 1995
- 2) Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 11:1441-1447, 1993
- 3) Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 35:1059-1064, 1999
- 4) Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, Cascinu S, Barni S, Labianca R, Torri V. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *Ann Oncol* 11:837-843, 2000
- 5) Nakajima T, Takahashi T, Takagi K, Kuno K, Kajitani T. Comparison of 5-fluorouracil with fluorouracil in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. *J Clin Oncol* 2:1366-1377, 1984
- 6) Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal chemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 73:2048-2052, 1994
- 7) Fujii M, Sakabe T, Wakabayashi K, Kochi M, Mochizuki F, Kasakura Y, et al. The optimal period for orally administered fluoropyrimidines as an adjuvant chemotherapy for gastric carcinoma: a pilot study using 5U tablets compared with surgical operation alone. *Jpn J Cancer Chemother* 21:1199-1208, 1994
- 8) Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, Kito T, Iwanaga T, Okabayashi K, Goto M. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study*

- Group. *Lancet* 354:273-277, 1999
- 9) Kim NK, Jung KH, Kim TY, Kim WS, Park J-G, Lee K-U, Choe KJ, Kim ST, Heo DS, Bang Y-J. A phase III randomized study of adjuvant chemotherapy with 5-FU alone(F) vs. 5-FU and mitomycin C(FM) vs. 5-FU, adriamycin and mitomycin C(FAM) following curative resection of gastric adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996, 15:212
 - 10) Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years: A review of western and oriental trials. *Cancer* 86:1657-1668, 1999
 - 11) Niimoto M, Hattori T, Tamada R, Sugimachi K, Inokuchi K, Ogawa N. Postoperative adjuvant immunochemotherapy with mitomycin C, fluorouracil and PSK for gastric cancer. An analysis of data on 579 patients followed for five years. *Jpn J surg* 18:681-686, 1988
 - 12) Maehara Y, Moriguchi S, Sakaguchi Y, Emi Y, Kohnoe S, Tsujitani S, et al. Adjuvant chemotherapy enhances longterm survival of patients with advanced gastric cancer following curative resection. *J Surg Oncol* 45:169-172, 1990
 - 13) Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J, et al. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *Lancet* 343:1122-1126, 1994
 - 14) Nordlinger B, Ychou M, Milan C, Bouche O, Ducerf C, et al. Resected gastric adenocarcinoma: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5 FU-Cisplatin (FUP). Final Results of the FFCD 8801 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19:241a
 - 15) Di Bartolomeo M, Bajetta E, Bordogna G, Aitini E, Fava S, et al. Improved adjuvant therapy outcome in resected gastric cancer patients according to node involvement. 5-year results of a randomized study by the Italian trials in medical oncology group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19:241a
 - 16) Cascinu S, Labianca R, Santoro A, Barone C, Frontini L, et al. Intensive weekly chemotherapy with cisplatin, epi-doxorubicin, leucovorin, 5 fluorouracil, glutathione and lenograstim versus 5 fluorouracil/leucovorin combination as adjuvant treatment for high risk gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19:274a
 - 17) Kim S-Y, Joo HJ, Yoon HJ, Yoon C, Cho KS. A phase III randomized study of multiple combined chemotherapy vs. single agent chemotherapy following curative resection of stage III gastric adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, 20:136b
 - 18) Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, Kitamura M, Yamamura Y, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with MFC followed by oral fluorouracil in serosa negative gastric cancer: JCOG study 9206-1. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, 20:164a
 - 19) Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, Estes N, Haller DG, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and G.E. junction. Results of Intergroup study INT-0116 (SWOG 9008). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19:1a