



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.


이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

위암 보조 항암화학요법 시기가

생존율에 미치는 영향

The logo of Ajou University is a large, faint watermark in the background. It is circular and contains the text '아주대학교' at the top, 'AJOU UNIVERSITY' at the bottom, and '1973' in the center. In the middle of the logo is a stylized emblem consisting of a flame-like shape above a hand holding a heart.

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

송가원

위암 보조 항암화학요법 시기가
생존율에 미치는 영향

지도교수 강 석 윤

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2013년 12월

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

송 가 원

송가원의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 강석윤 인

심사위원 최진혁 인

심사위원 한재호 인

아주대학교 대학원

2013년 12월 28일

위암 보조 항암화학요법 시기가 생존율에 미치는 영향

아주대학교대학원의학과

송가원

(지도교수: 강석윤)

목적: 2, 3 병기의 국소진행성위암에서 보조 항암화학요법은 표준적인 치료법의 한가지로 확립되었지만 항암화학요법을 언제 시작하는 것이 적절한 지에 대한 보고는 없었다. 이에 본 연구는 수술 후 항암화학요법 시작시기가 환자 예후에 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

방법: 근치적 절제 후 5-fluorouracil / mitomycin-C / polysaccharide-K 보조 항암화학요법을 시행 받은 병기 IIA-IIIc 위암환자 410명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 수술 후 보조 항암화학요법 시작까지의 기간별로 묶인 환자군 들의 전체 생존율(Overall survival)을 비교하였다.

결과: 수술 후 보조 항암화학요법까지의 중앙 기간은 21 일 (7-80일) 이었다. 77 명 (18.8%) 의 환자들이 수술 28 일 이후에 보조 항암화학요법을 시작하였다. 생존자들의 중앙 추적관찰기간은 150 개월 (97-195 개월) 이었다. 보조 항암화학요법을 수술 후 21 일 전에 한 환자들과 그 이후에 시작한 환자들 사이 10 년 전체 생존율은 유의한 차이가 없었다 (57.3% 대 51.4%; $p=.409$). 그러나 수술 28일 이후에 항암화학요법을 시작하는 경우 그 이전에 시작하는 것보다 열 등한 10 년 전체 생존율을 보였으며 (38.8% 대 57.5%; $p=.003$), 특히 병기 III 에서 더 유의한 관련을 보였으나 ($p=.0001$) 병기 II 에서는 생존율의 차이를 보이지 않았다 ($p=.326$). 또한 수술 후 28 일 이상 지나 보조 항암화학요법을 시작하는 것은 고령, 종양의 크기, Borrmann type IV, 진행된 병기와 함께 불량한 전체 생존율의 독립적인 예후 인자로 작용하였다.

결론: 위암수술 후 보조항암화학요법을 너무 일찍 시작할 필요성은 없으나 환자가 완전히 회복되었다면, 특히 병기 III 환자에서는 수술 후 4 주 내에 항암요법을 시작하는 것이 바람직하다.

핵심어: 위암, 보조항암화학요법



차례

국문요약.....	i
차례	iii
그림 차례.....	iv
표 차례.....	v
I. 서론.....	1
II. 대상 및 방법.....	3
A. 대상 환자.....	3
B. 보조 항암화학요법	3
C. 통계 분석.....	4
III. 결과	5
A. 대상 환자의 특성	5
B. 전체 생존율.....	7
IV. 고찰.....	13
V. 결론.....	16
참고문헌.....	17
ABSTRACT.....	22

그림 차례

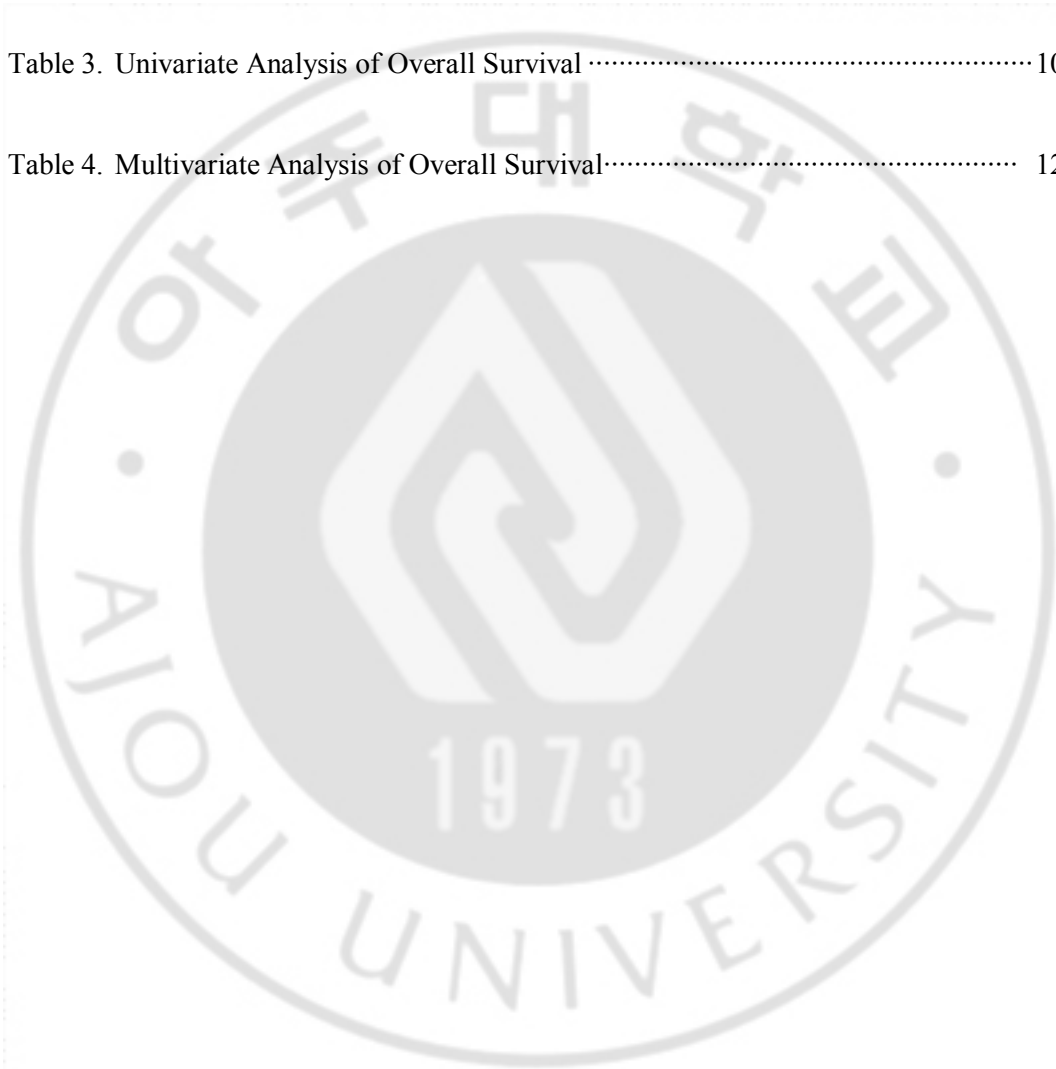
Fig. 1. Overall survival according to stage9

Fig. 2. Overall survival by interval between surgery and the start of adjuvant chemotherapy
..... 11



표 차례

Table 1. Comparison of Patient Characteristics between Early (<21 days) and Late (\geq 21 days) Groups	6
Table 2. Comparison of Patient Characteristics between Group A (<28 days) and B (\geq 28 days)	7
Table 3. Univariate Analysis of Overall Survival	10
Table 4. Multivariate Analysis of Overall Survival	12



I. 서론

위암은 한국을 포함한 동아시아, 동유럽 및 남아메리카에서 여전히 매우 흔한 암이며 발생률이 점차 감소하고 있음에도 불구하고 전 세계적으로 암 관련 사망률 중 2위를 차지한다. (Jung et al., 2010; Jemal et al., 2011) 비록 국소 진행 위암 환자에서 근치적 절제술이 표준 치료이지만 이는 여전히 높은 재발율과 불량한 생존율을 보인다. (Siewert et al., 1998; Macdonald, 2003) 그리하여 예후를 향상시키기 위하여 많은 보조 항암화학요법 임상시험들이 시행되었다. (Macdonald et al., 2001; Macdonald, 2003; Zhao and Fang, 2008; Paoletti et al., 2010; Sasako et al., 2011; Bang et al., 2012) 여러 메타 분석들과 최근의 3상 임상시험들의 결과를 통해 보조 항암화학요법은 II/III 병기 위암 환자에서 표준 치료로 확립되었다. (Macdonald et al., 2001; Zhao and Fang, 2008; Paoletti et al., 2010; Sasako et al., 2011; Bang et al., 2012) 그럼에도 불구하고 수술적 절제 후 언제 보조 항암화학요법을 시작하는 것이 적절한지에 대한 보고는 없었다. 이론적으로 가능한 빠른 시기에 보조 항암화학요법을 시작하는 것이 잔존하는 암세포들의 성장과 미세전이의 진행을 막으며 저항성 클론의 형성을 억제하는 데에 효과적일 것이다. (Fisher et al., 1983) 한 예로, 동물 모델에서 원발성 종양의 제거 후 전이의 급격한 증가와 혈관 형성의 자극이 관찰되었다. (Gunduz et al., 1979; Fisher et al., 1983)

직,대장암과 유방암에서 시행된 모집단기반 또는 코호트 연구들과 메타분석들에 따르면 보조 항암화학요법 시작 시기가 지연되는 경우 주로 불량한 암 관련 생존율과 전체 생존율을 보였으며 이는 보조요법을 조기에 시작하는 것이 더 좋은 예후를 가져온다는 것을 뜻한다. (Pronzato et al., 1989; Colleoni et al., 2000; Hershman et al., 2006; Lohrisch et al., 2006; Cheung et al., 2009; Bayraktar et al., 2010; Des Guetz et al., 2010; Biagi et al., 2011; Czaykowski et al., 2011; Yu et al., 2013) 그러나 이러한 악성 종양들에서 보조 항암화학요법의 적절한 시기에 대하여는 서로 상충된 연구 결과들이 보고되어 왔다. (Pronzato et al., 1989; Colleoni et al., 2000; Cold et

al., 2005; Hershman et al., 2006; Lohrisch et al., 2006; Cheung et al., 2009; Bayraktar et al., 2010; Des Guetz et al., 2010; Biagi et al., 2011; Czaykowski et al., 2011; Yu et al., 2013)

본 연구에서는 II/III 병기 위암 환자에서 수술 후 보조 항암화학요법을 시작하는 시기와 환자의 예후가 관련이 있는지 조사하였다.



II. 대상 및 방법

A. 대상 환자

1996년 11월부터 2004년 12월까지 아주대학교병원에서 근치적 위절제술 후 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin-C (MMC) 과 polysaccharide-K (PSK) (FM-PSK) 의 보조항암화학요법을 시행한 환자들을 후향적으로 분석하였다.

대상 환자의 선정 기준은 조직학적으로 확인된 위선암, JRSGC (Japanese Research Society for Gastric Cancer) 의 General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, (Kajitani, 1981) extended lymph node dissection (D2 dissection) 에 따른 근치적 절제, American Joint Committee on Cancer (AJCC). (AJCC, 2010) 7판의 수술 후 병리학적 병기에 따른 II 또는 III 기 이다.

B. 보조항암화학요법

본 연구에서는 FM-PSK 항암화학요법을 시행한 모든 환자에 대한 자료가 분석되었다. FM-PSK 항암화학요법은 다음과 같다. : 5-FU (500 mg/m^2) 가 30분간의 정맥 내 주입으로 24주간 매주 투여되었으며 MMC (8 mg/m^2) 빠른 정맥 내 주사로 6주 간격으로 4회 투여되었다. 환자들은 또한 경구 PSK 3g 을 매일 4달간 복용하였다, 상세한 항암화학요법의 프로토콜과 치료 후 추적관찰에 대하여는 이전에 기술한 바 있다. (Choi et al., 2007; Kang et al., 2012; Ahn et al., 2013) 대다수의 환자들이 통상적인 임상경험에 따라 항암화학요법을 시행하였으나, 일부 환자들은 정맥 항암화학요법과 경구 항암화학요법을 비교하는 무작위 임상시험에 등록되었다 (Ahn et al., 2013). 항암화학요법의 시작은 외과의와 종양내과의가 상의하여 결정하였다.

환자들은 사전 정의된 두 가지 시점인 수술일로부터 항암화학요법

시작까지의 중앙값과 28일을 기준으로 조기 또는 후기 시작군으로 분류되었다: 수술 이후 중앙일 전에 항암화학요법을 시행한 군 (조기 군), 중앙일 이후 시작한 군 (후기 군); 수술 후 28일 이전에 항암화학요법을 시행한 군 (A군), 28일 이후 시행한 군 (B군). 이 연구의 프로토콜은 아주대학교병원 기관연구윤리심의위원회의 승인을 받았다.

C. 통계 분석

전체 생존율 (Overall survival)은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였다. 전체 생존기간은 수술일로부터 사망일까지의 기간으로 정의하였다. 생존자들에 대한 데이터는 마지막 추적 관찰일에 근거하였다. 생존율 곡선간의 차이는 log-rank test로 검사하였다. Fisher 정확 검정은 각 군들의 명목변수들을 비교하기 위하여 사용되었다. 여러 변수들이 생존율에 미치는 공동 영향을 보기 위하여 Cox 비례 위험 회귀분석을 이용하였다. 단변량 분석에서 p 값 $< .1$ 인 변수들은 Cox 비례 위험 회귀분석에 포함되었다. 모든 통계분석은 SPSS for Windows (Version 12.0K, SPSS Inc., USA) 프로그램을 이용하여 양측검정으로 분석하였다.

III. 결과

A. 대상 환자의 특성

총 410명의 II 또는 III 병기 위암 환자가 1996년 11월부터 2004년 12월까지 근치적 절제 후 FM-PSK 보조 항암화학요법을 시행받았다. 수술일부터 항암화학요법 시작까지 기간의 중앙값은 21일 (7-80 일) 이었다. 수술 후 병기는 IIA 14.6%, IIB 20.5%, IIIA 16.1%, IIIB 21.0% 및 IIIC 27.8% 를 보였다 (Table. 1). 11명의 환자가 FM-PSK 를 시작하기 전 임상의 또는 환자의 결정에 따라 경구 fluoropyrimidine (8명은 tegafur+uracil, 3명은 doxifluridine) 을 PSK와 따로 또는 함께 사용하였다. 이 환자들에 있어서 경구 fluoropyrimidine 시작일을 항암화학요법 시작시기로 정의하였다.

27명의 환자들 (6.6 %)이 항암화학요법을 시작하기 전 재입원 또는 또는 장기 입원을 하였다. 합병증들은 다음과 같다.: 장 폐쇄 또는 마비성 장 폐색 (7), 수분 저류 또는 누출 (7), 복강 내 농양 (2), 췌장염 (2), 위 정체 (2), 수술부위 상처 문제 (2) 및 위 천공 등을 포함한 기타 (5)

총 410명의 환자들 중 178명 (43.4%)이 수술 이후 21일 이전에 항암화학요법을 시작하였으며 (조기군) 232명 (56.6%) 이 수술 후 21일 이후에 항암화학요법을 시작하였다 (후기군). 또한 333명 (81.2%) 의 환자들이 수술 이후 28일 이전에 항암화학요법을 시작하였고 (A군) 77명 (18.8%) 이 수술 28일 이후 치료를 시작하였다 (B군). 55명의 환자 (12.2%)는 수술 후 14일 이전에 항암화학요법을 시행하였고 12명 (2.9%) 은 수술 42일 이후 치료를 시작하였다.

후기 군에서 전체 위 절제술과 수술 후 합병증의 비율이 더 높았던 것을 제외하고 조기 군과 후기 군 사이 기본 임상병리학적 특성에 유의한 차이는 없었다 (Table. 1). A군과 B군 또한 B군에서 수술 후 합병증의 비율이 더 높은 것을 제외하면 기본적인 특성에 차이는 없었다 (Table. 2).

Table. 1. Comparison of Patient Characteristics between Early (<21 days) and Late (≥21 days) Groups

Characteristics	No. of patients	Early (%)	Late (%)	<i>P</i>
Gender				.329
Male	286	129 (72.5)	157 (67.7)	
Female	124	49 (27.5)	75 (32.3)	
Age(25-76 [*])				.485
≤ 56 [†]	217	98 (55.1)	119 (51.3)	
> 56	193	80 (44.9)	113 (48.7)	
Operation type				.022
Subtotal	267	127 (71.3)	140 (60.3)	
Total	143	51 (28.7)	92 (39.7)	
Site				.274
Lower	175	75 (42.1)	100 (43.1)	
Middle	126	61 (34.3)	65 (28.0)	
Upper	56	18 (10.1)	38 (16.4)	
Diffuse	19	7 (3.9)	12 (5.2)	
Others [‡]	34	17 (9.6)	17 (7.3)	
Tumor size (cm)				.617
≤ 5.5 [†]	226	101 (56.7)	125 (53.9)	
>5.5	184	77 (43.3)	107 (46.1)	
Borrmann type				.787
I	16	7 (3.9)	9 (3.9)	
II	57	28 (15.7)	29 (12.5)	
III	265	111 (62.4)	154 (66.4)	
IV	72	32 (18.0)	40 (17.2)	
Depth of tumor invasion [§]				.129
T2	47	18 (10.1)	29 (12.5)	
T3	117	57 (32.0)	60 (25.9)	
T4a	241	103 (57.9)	138 (59.5)	
T4b	5	0 (0)	5 (2.2)	
Nodal status [§]				.823
N0	80	38 (21.3)	42 (18.1)	
N1	84	34 (19.1)	50 (21.6)	
N2	95	40 (22.5)	55 (23.7)	
N3	151	66 (37.1)	85 (36.6)	
Stage [§]				.923
IIA	60	25 (14.0)	35 (15.1)	
IIB	84	40 (22.5)	44 (19.0)	
IIIA	66	29 (16.3)	37 (15.9)	
IIIB	86	37 (20.8)	49 (21.1)	
IIIC	114	47 (26.4)	67 (28.9)	
WHO classification				.765
Well	17	5 (2.8)	12 (5.2)	
Moderate	96	41 (23.0)	55 (23.7)	
Poor	208	90 (50.6)	118 (50.9)	
Signet ring cell	76	36 (20.2)	40 (17.2)	

Others [¶]	13	6 (3.4)	7 (3.0)	
Postoperative complications				<.0001
Absent	383	178 (100)	205 (88.4)	
Present	27	0 (0)	27 (11.6)	

Abbreviation: WHO, World Health Organization

* Range; † Median; ‡ Including overlapped or multifocal type; §American Joint Committee on Cancer 7th edition; ¶ Including undifferentiated carcinoma or mixed types

B. 전체 생존율 (Overall survival)

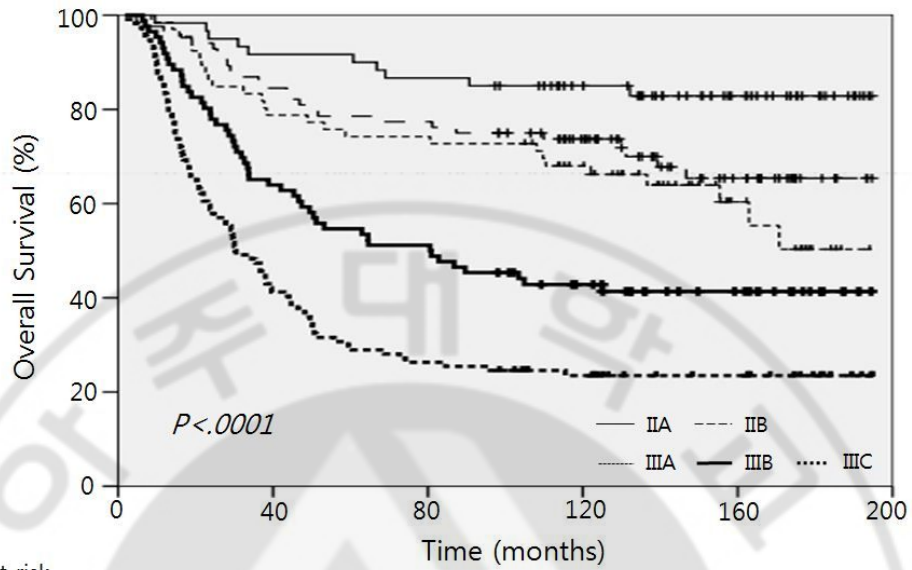
분석시점에서 생존자들의 중앙 추적 관찰 기간은 150개월 (97–195 개월)이었으며 추적관찰에서 모든 환자의 생존 상태를 알 수 있었다. 199명 (48.5 %)의 환자가 사망하였다. 단변량 분석에서 10년 생존율은 IIA 부터 IIIC 기까지 각 85.0%, 73.7%, 68.0%, 42.8% 및 23.5% ($p < .0001$) 이었다 (Fig. 1; Table. 3). 조기 (수술 후 < 21일) 군과 후기 (수술 후 \geq 21일) 군 사이 전체 생존율에 차이는 없었다 (10년 전체 생존율; 57.3% 대 51.4%; $p = .409$; Fig. 2A 과 Table. 3). 병기별로 보았을 때에도 II기, III기 모두 두 군 사이 전체 생존율에 유의한 차이가 없었다 (각 $p = .835$, $p = .477$). 그러나 B군 (수술 후 \geq 28일) 이 A군(수술 후 < 28일) 과 비교하여 전체 생존율이 유의미하게 낮았다 (10년 전체 생존율; 38.8% 대 57.5%; $p = .003$; Fig. 2B 와 Table. 3). 덧붙여 III기의 B군에서도 낮은 10년 전체 생존율을 보였으나 (20.5% 대 45.2%; $p < .0001$), II 기에서는 전체 생존율에 유의미한 차이가 없었다 (69.0% 대 80.8%; $p = .326$) (Fig. 2C 와 2D). 항암화학요법을 더욱 조기에 시행하는 것 (수술 후 14일 이전) 역시 10년 전체 생존율에 차이를 가져오지 못하였다 (10년 전체 생존율; 54.0% 대 54.0%; $p = .918$). 다변량 분석에서 고령, 큰 종양의 크기, Borrmann type IV 및 진행된 병기가 불량한 예후의 독립적 예후 인자로 확인되었다 (Table. 4). 항암화학요법을 수술 후 28일 이후 시작하는 것 또한 열등한 전체 생존율의 독립적 예후 인자였다 ($p = .008$) (Table. 4).

Table. 2. Comparison of Patient Characteristics between Group A (<28 days) and B (\geq 28 days)

Characteristics	No. of patients	Group A (%)	Group B(%)	<i>P</i>
Gender				.891
Male	286	233 (70.0)	53 (68.8)	
Female	124	100 (30.0)	24 (31.2)	
Age(25-76 [*])				.164
≤ 56 [†]	217	182 (54.7)	35 (45.5)	
> 56	193	151 (45.3)	42 (54.5)	
Operation type				.112
Subtotal	267	223 (67.0)	44 (57.1)	
Total	143	110 (33.0)	33 (42.9)	
Site				.758
Lower	175	145 (43.5)	30 (39.0)	
Middle	126	101 (30.3)	25 (32.5)	
Upper	56	44 (13.2)	12 (15.6)	
Diffuse	19	14 (4.2)	5 (6.5)	
Others [‡]	34	29 (8.7)	5 (6.5)	
Tumor size (cm)				.90
≤ 5.5 [†]	226	183 (55.0)	43 (55.8)	
>5.5	184	150 (45.0)	34 (44.2)	
Borrmann type				.909
I	16	14 (4.2)	2 (2.6)	
II	57	45 (13.5)	12 (15.6)	
III	265	216 (64.9)	49 (63.6)	
IV	72	58 (17.4)	14 (18.2)	
Stage [§]				.117
IIA	60	45 (13.5)	15 (19.5)	
IIB	84	70 (21.0)	14 (18.2)	
IIIA	66	58 (17.4)	8 (10.4)	
IIIB	86	74 (22.2)	12 (15.6)	
IIIC	114	86 (25.8)	28 (36.4)	
WHO classification				.158
Well	17	11 (3.3)	6 (7.8)	
Moderate	96	80 (24.0)	16 (20.8)	
Poor	208	164 (49.2)	44 (57.1)	
Signet ring cell	76	67 (20.1)	9 (11.7)	
Others	13	11 (3.3)	2 (2.6)	
Postoperative complications				<.0001
Absent	383	325 (97.6)	58 (75.3)	
Present	27	8 (2.4)	19 (24.7)	

Abbreviation: WHO, World Health Organization

* Range; † Median; ‡ Including overlapped or multifocal type; § American Joint Committee on



No. at risk	0	40	80	120	160	200
IIA	60	55	52	41	22	0
IIB	84	71	65	50	22	0
IIIA	66	52	49	38	13	0
IIIB	86	55	44	31	18	0
IIIC	114	47	30	22	14	0

Fig. 1. Overall survival according to stage.

Table . 3. Univariate Analysis of Overall Survival

Prognostic factors	No. of patients	10-year OS (%)	Hazard ratio (95% CI)	<i>P</i>
Gender				.127
Male	286	51.6	1	
Female	124	59.6	0.78 (0.57 to 1.07)	
Age				<.0001
< 56 [~]	217	62.6	1	
≥ 56	193	44.5	1.84(1.39 to 2.44)	
Operation type				.002
Subtotal	267	60.5	1	
Total	143	41.9	1.55 (1.17 to 2.06)	
Site				.079
Lower	175	54.7	1	
Middle	126	56.9	1.02 (0.73 to 1.42)	
Upper	56	58.9	0.82 (0.52 to 1.31)	
Diffuse	19	31.6	2.00 (1.11 to 3.59)	
Others [†]	34	43.5	1.32 (0.81 to 2.16)	
Tumor size (cm)				<.0001
≤ 5.5 [~]	226	64.1	1	
>5.5	184	41.7	1.97 (1.49 to 2.61)	
Borrmann type				<.0001
I or II	73	71.2	1	
III	265	56.1	1.61 (1.04 to 2.49)	
IV	72	29.0	3.35 (2.06 to 5.45)	
Stage [‡]				<.0001
IIA	60	85.0	1	
IIB	84	73.7	2.04 (0.99 to 4.24)	
IIIA	66	68.0	2.67 (1.29 to 5.53)	
IIIB	86	42.8	4.83 (2.45 to 9.52)	
IIIC	114	23.5	8.75 (4.54 to 16.88)	
WHO classification				.506
Well or moderate	113	60.9	1	
Poor	208	52.3	1.21 (0.87 to 1.70)	
Signet ring cell	76	48.5	1.34 (0.88 to 2.03)	
Others [§]	13	53.8	1.43 (0.65 to 3.15)	
Timing of chemotherapy ¹				.409
Early (<21 days)	178	57.3	1	
Late (≥21 days)	232	51.4	1.13 (0.85 to 1.49)	
Timing of				.003

chemotherapy2				
Group A (<28 days)	333	57.5	1	
Group B (≥28 days)	77	38.8	1.63 (1.17 to 2.26)	
Postoperative complications				.298
Absent	383	53.4	1	
Present	27	63.0	0.72 (0.38 to 1.35)	

Abbreviations: OS, overall survival; WHO, World Health Organization

*Median; † Including overlapped or multifocal type; ‡ American Joint Committee on Cancer 7th edition; § Including undifferentiated carcinoma or mixed type

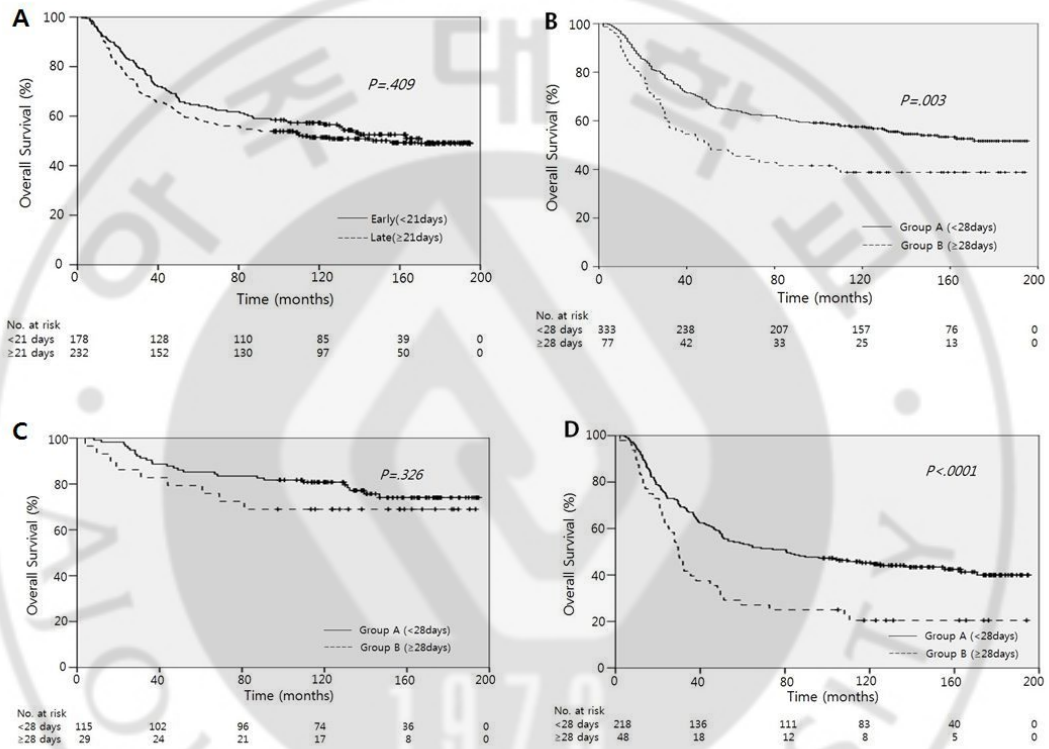


Fig. 2. Overall survival by interval between surgery and the start of adjuvant chemotherapy. (A) early group (<21 days) vs. late group (≥21 days); (B) group A (<28 days) vs. group B (≥28 days). Overall survival by interval between surgery and the start of adjuvant chemotherapy (group A vs. group B) according to stages; (C) stage II; (D) stage III.

Table. 4. Multivariate Analysis of Overall Survival

Prognostic factors	Hazard ratio (95% CI)	<i>P</i>
Age		
< 56*	1	
≥ 56	1.97 (1.47 to 2.62)	<.0001
Operation type		
Subtotal	1	
Total	1.20 (0.89 to 1.62)	.232
Site		
Lower	1	
Middle	1.30 (0.88 to 1.91)	.184
Upper	0.72 (0.41 to 1.27)	.259
Diffuse	1.22 (0.61 to 2.44)	.570
Others [†]	1.04 (0.61 to 1.76)	.892
Tumor size (cm)		
≤ 5.5*	1	
>5.5	1.38 (1.02 to 1.85)	.035
Borrmann type		
I or II	1	
III	1.30 (0.84 to 2.02)	.245
IV	2.18 (1.32 to 3.59)	.002
Stage [‡]		
IIA	1	
IIB	2.29 (1.10 to 4.79)	.027
IIIA	2.67 (1.28 to 5.59)	.009
IIIB	4.80 (2.40 to 9.59)	<.0001
IIIC	7.59 (3.89 to 14.84)	<.0001
Timing of chemotherapy		
Group A (<28 days)	1	
Group B (≥28 days)	1.57 (1.12 to 2.19)	.008

* Median; [†]Including overlapped or multifocal type; [‡]American Joint Committee on Cancer 7th edition

IV. 고찰

연구 기간 당시 아주대병원에서는 1994년 Nakazato 등이 보고한 결과를 근거로 대부분의 II/II 병기 위암 환자에서 5-FU, MMC, polysaccharide-K 를 이용한 보조 항암화학요법을 시행하였다. FM 사용 보조 항암화학요법에 PSK를 추가한 결과 국소 위암의 경우 FM을 단독 사용하는 것보다 전체 생존율의 향상을 보여 주었다. (Nakazato et al., 1994) 또한, MMC 투여에 기반한 보조 항암화학요법이 외과적 절제만을 단독으로 시행한 환자들 보다 전체 생존율을 향상시킨다는 사실이 최근에 발간된 Gastric Meta-Anaysis, 일본의 메타 분석과 스페인의 무작위 III상 연구 에서도 잘 드러나 있다. (Nakajima et al., 1994; Cirera et al., 1999; Paoletti et al., 2010) 따라서, 이번 연구 기간 중에 환자들을 대상으로 사용한 FM-PSK 병합요법이 합리적인 보조 항암화학요법이었다고 생각할 수 있다. 이는 비슷한 규모의 한국 내 다른 의료기관들에서 실시한 보조 요법 시행 결과와 비교할 때 유사한 생존율을 확인할 수 있었다. (Kim et al., 2005; Koo et al., 2007; Kang et al., 2013) 예를 들어, 금번 연구대상이 된 373명의 위암 환자들을 AJCC 6판의 기준으로 재분류한 병기 II-IV 기 환자들 (원격전이 제외) 의 5년 전체 생존율은 한국 내 다른 대형 의료기관들에서 544명의 동일 병기 환자들을 대상으로 5-FU/leucovorin을 사용한 보조 항암화학요법의 결과와 거의 일치한다 (57.6% vs. 57.1%). ((AJCC), 2002; Kim et al., 2005)

유방암과 직,대장암의 경우 여러 후향적 연구들과 메타분석에서 외과적 절제 후 4-12주가 경과한 뒤에 실시하는 보조 항암화학요법은 환자의 상태 개선에 별로 도움이 되지 않는다고 알려져 왔다. (Pronzato et al., 1989; Hershman et al., 2006; Lohrisch et al., 2006; Cheung et al., 2009; Bayraktar et al., 2010; Des Guetz et al., 2010; Biagi et al., 2011; Czaykowski et al., 2011; Yu et al., 2013) 위암의 경우 보조항암화학요법에 대한 임상연구를 보면, 수술 후 보조 치료의 시기는 최단 하루, 최장 5주까지로 연구마다 매우 다양하였다. (Krook et

al., 1991; Kim et al., 1992; Nakazato et al., 1994; Bouche et al., 2005; Nitti et al., 2006; Cascinu et al., 2007; Kang et al., 2013)

통상의 임상에서는 항상 일정한 시기에 보조항암화학요법을 시행할 수 없는데 그 이유는 다음과 같다. 첫째로, 예상치 못한 수술합병증으로 인해 환자를 재입원시키거나 입원을 연장해야 할 수도 있다. (Des Guetz et al., 2010; Czaykowski et al., 2011) 본 연구에서도 6.6%의 환자가 수술 후 합병증이 발생되어 보조 항암화학요법을 제 때에 실시할 수 없었다. 그 밖에 수술 후의 느린 회복, 수술 조직의 병리학적 평가에 소요되는 시간, 거주지 장소, 그리고 종양내과 의사로 전과하는데 걸리는 시간 등 여러 가지 상황에 따라 치료 시기가 다양해 질 수 있다. (Lohrisch et al., 2006; Des Guetz et al., 2010; Czaykowski et al., 2011) 유방암과 직,대장암과 관련하여 실시된 이전의 연구결과에 의하면, 외과수술 후 보조 항암화학치료를 시작하기 까지 걸린 시간은 대체로 4-7주였음을 알 수 있다. (Pronzato et al., 1989; Colleoni et al., 2000; Cold et al., 2005; Cheung et al., 2009; Czaykowski et al., 2011) 그에 반해 본 연구에서는 수술 후 항암화학요법 개시까지의 소요시간의 중앙값 (median)은 21일이었고, 환자들 중 2.9%만이 수술 후 6주 이상에서 시행하였다. 이렇게 위암 수술 후 항암화학요법 개시일까지 소요된 시간이 상대적으로 짧았던 것은 한국의 위암치료 패턴으로 설명할 수 있다. 첫째, 한국에서는 위암수술은 대개 대학병원이나 그에 준하는 규모의 의료기관에서 시행되고 병리학적 결과가 나오자마자 종양학적 평가와 수술이 거의 동시에 이루어진다. 둘째, 외과의와 종양내과전문의 모두 가능하면 빠른 시일 내에 보조 항암화학요법을 개시하고자 하는 경향이 있다. (Kim et al., 1992) 셋째, 외과적 수술 기법이 발전되어 서구의 나라들과 비교해서도 수술관련 합병증이 매우 낮다는 특징이 있다. (Kim et al., 1992; Siewert et al., 1998; Macdonald, 2003)

본 연구결과 외과수술 후 28일 내지는 그 이상이 경과한 시점에서 보조 항암화학치료를 개시한 환자들의 예후는 유의하게 불량하게 나타났다. 반면에, 수술 후 21일 (중앙값) 경과 그룹은 전체 생존율에서 별다른 변동이 없었다. 더욱이 수술 후 28일 내지는 그 이후에 항암화학요법을 개시하는 것은 암의

진행 정도, Borrmann type IV, 종양의 크기, 고령 등과 같이 이미 확립된 예후인자들과 더불어 전체 생존율을 낮추는 데 영향을 미치는 독립된 예후인자였다. (Kim et al., 1992; Siewert et al., 1998; Bouche et al., 2005; Koo et al., 2007) 항암화학요법 개시일이 지연될 경우 치료의 결과가 좋지 않은 것이 치료의 시작이 늦어 미세전이가 활발하게 된 데에 원인이 있는지, 아니면 고령, 낮은 사회경제적 상황, 종양의 크기, 그리고 환자의 낮은 순응도 같은 환자의 개인적 특성들에 의한 결과인지는 알기가 어렵다. (Hershman et al., 2006; Cheung et al., 2009; Bayraktar et al., 2010) 이번 연구대상 집단의 경우, A군 (수술 후 28일 미만) 와 B군 (수술 후 28일 이상) 간에 연령, 수술 방법, 병기, 종양의 크기와 같은 수술예후인자들에 있어 유의한 차이가 없었다. 단, B군은 수술합병증 발생률이 높았다. 더욱이, 수술 후 합병증 발생 그 자체로는 낮은 전체생존율과 연관이 없었다. 한 가지 흥미로운 사실은 수술 후 28일 경과 후 화학치료를 개시한 환자들 중 III기의 환자들만이 의미있게 낮은 전체생존율을 보였다는 점이다. 그러나 이 결과는 수술 후 28일이 경과한 뒤에 화학치료를 개시한 II기 환자들의 숫자가 상대적으로 작아 (29명) 명확한 결론을 얻기는 어렵다.

본 연구는 위암의 보조 항암화학요법 개시일과 관련된 최초의 연구이며 연구대상 집단이 D2 절제와 일정한 항암화학요법을 시행 받았다. 또한, 상대적으로 규모가 크고 동질적인 집단, 상당히 긴 추적관찰기간을 포함하는 등의 장점이 있어 연구의 결과는 매우 의미가 있을 것으로 생각된다. 하지만 본 연구에는 몇 가지의 제한점이 있다. 첫째, 연구대상이 된 환자들 모두가 한 의료기관 환자만 포함되었다. 둘째, 연구가 후향적으로 분석되었기 때문에 사회경제적 상태나 수술 후 전신수행상태 등 여러 환자관련인자에 대한 세부적인 조사가 완전치 못하다는 것이다. 셋째, 이번 연구는 현재 동아시아지역 국가들에서 D2 절제 후의 표준 치료법으로 확립되고 있는 S1 요법 또는 capecitabine/oxaliplatin 요법으로 치료받은 환자들만 포함되지 않았다. (Sasako et al., 2011; Bang et al., 2012) 마지막으로, 낮은 전체 생존율과 상당히 의미있는 연관성이 있었지만 수술 후 28일 경과 후 화학치료를 개시한

환자들의 숫자가 상대적으로 작았다는 단점이 있다(18.8%). 하지만, 보조 항암화학요법 개시일을 무작위적으로 선택하여 위암 환자들에게 적용한다는 것은 현실적으로 불가능하다. 따라서, 이번 연구결과를 바탕으로 항암화학요법 개시 지연과 불량한 예후 사이에 어떤 정확한 인과관계가 있는가를 밝혀내기 위해서 더 큰 규모의 표본집단을 대상으로 하는 후향적 연구가 필요하며 최근 확립된 S1 또는 capecitabine/oxaliplatin 요법으로 치료받은 환자들을 대상으로 한 전향적 관찰연구가 필요할 것으로 생각된다.

항암화학요법의 개시 시점이라는 관점에서 보면, 위암은 유방암과 같은 여타 악성종양과는 다른 특성들을 갖고 있다. 위암에서 시행되는 복부수술은 상대적으로 긴 회복기간을 요한다. (Hershman et al., 2006) 수술 전 금식기간과 수술 후 최초 구강 섭취 시간 간의 간격이 위암환자의 경우 더 길어 위암 수술 후 정상 식사를 회복하기까지의 많은 시간이 소요된다. 일반적으로 수술 후 3-4주 동안은 유동식 또는 연질식이 통상적으로 권고되고 있으며 그 후로도 지속적인 식이조절이 요구된다. 또한, 위 절제술을 시행 받은 환자의 경우 항암화학요법으로 인한 구역과 구토가 더 자주 일어나는 특징이 있다. 이번 연구 결과 국소진행성위암 환자에 있어 보조 항암화학요법 시행시기는 충분한 수술 후 회복기간(3-4주)이 필요함을 확인 할 수 있었다.

V. 결론

결론적으로 위암 수술 후 보조 항암화학요법을 너무 이르게 시작할 필요는 없는 것으로 보인다. 그러나 특히 III 기의 환자에서는 환자가 수술 후 완전히 회복 되었을 경우 4주 내에 보조 항암화학요법을 시작하는 것이 바람직하다.

참고문헌

1. (AJCC) AJCoC: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, Springer-verlag, 2002
2. (AJCC) AJCoC: AJCC Cancer Staging Manual New York, NY, Springer, 2010
3. Ahn M-S, Kang S-Y, Lee H-W, Jeong S-H, Park J-S, Lee K-J, Cho Y-K, Han S-U, Lee S-Y, Lim H-Y: 5-Fluorouracil, Mitomycin-C, and Polysaccharide-K versus Uracil-Ftorafur and Polysaccharide-K as Adjuvant Chemoimmunotherapy for Patients with Locally Advanced Gastric Cancer with Curative Resection. *Onkologie* 36: 1-1, 2013
4. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, Lee K-W, Kim YH, Noh S-I, Cho JY: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 379: 315-321, 2012
5. Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM: Timing of adjuvant and neoadjuvant therapy in colorectal cancers. *Clinical Colorectal Cancer* 9: 144-149, 2010
6. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM: Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 305: 2335, 2011
7. Bouche O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M, Lebreton G, Baulieux J, Nordlinger B, Martin C, Seitz J: Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Annals of oncology* 16: 1488-1497, 2005
8. Cascinu S, Labianca R, Barone C, Santoro A, Carnaghi C, Cassano A, Beretta GD, Catalano V, Bertetto O, Barni S: Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer*

Institute 99: 601-607, 2007

9. Cheung WY, Neville BA, Earle CC: Etiology of delays in the initiation of adjuvant chemotherapy and their impact on outcomes for stage II and III rectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* 52: 1054-1064, 2009

10. Choi J-H, Kim Y-B, Lim H-Y, Park JS, Kim HC, Cho YK, Han SW, MYUNG WK, Joo HJ: 5-fluorouracil, mitomycin-C, and polysaccharide-K adjuvant chemoimmunotherapy for locally advanced gastric cancer: the prognostic significance of frequent perineural invasion. *Hepato-gastroenterology* 54: 290-297, 2007

11. Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E, Tusquets I, Cardona T, Arcusa À, Jolis L, Saigí E, Guasch I, Badia A: Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *Journal of clinical oncology* 17: 3810-3815, 1999

12. Cold S, Düring M, Ewertz M, Knoop A, Møller S: Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *British journal of cancer* 93: 627-632, 2005

13. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, Rudenstam C-M, Lindtner J, Collins J, Thürlimann B: Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. *Journal of clinical oncology* 18: 584-584, 2000

14. Czaykowski PM, Gill S, Kennecke HF, Gordon VL, Turner D: Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer: Does Timing Matter? *Diseases of the Colon & Rectum* 54: 1082-1089, 2011

15. Des Guetz G, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B: Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *European journal of cancer* 46: 1049-1055, 2010

16. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA: Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Research* 43: 1488-1492, 1983

17. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA: Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer research* 39: 3861-3865, 1979
18. Hershman D, Hall MJ, Wang X, Jacobson JS, McBride R, Grann VR, Neugut AI: Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer* 107: 2581-2588, 2006
19. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61: 69-90, 2011
20. Jung K-W, Park S, Kong H-J, Won Y-J, Boo Y-K, Shin H-R, Park E-C, Lee J-S: Cancer statistics in Korea: incidence, mortality and survival in 2006-2007. *Cancer Res Treat* 25: 1113-1121, 2010
21. Kajitani T: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Surgery Today* 11: 127-139, 1981
22. Kang SY, Han JH, Ahn MS, Lee HW, Jeong SH, Park JS, Cho YK, Han SU, Kim YB, Kim JH: Helicobacter pylori infection as an independent prognostic factor for locally advanced gastric cancer patients treated with adjuvant chemotherapy after curative resection. *International Journal of Cancer* 130: 948-958, 2012
23. Kang Y, Chang H, Yook J, Ryu M, Park I, Min Y, Zang D, Kim G, Yang D, Jang S: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomised phase 3 trial of mitomycin-C plus either short-term doxifluridine or long-term doxifluridine plus cisplatin after curative D2 gastrectomy (AMC0201). *British journal of cancer* 108: 1245-1251, 2013
24. Kim J-P, Kwon O, Oh ST, Yang H: Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. *Annals of surgery* 216: 269, 1992
25. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, Park SH, Lee S-H, Kim K, Park JO: An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 63: 1279-1285, 2005
26. Koo D, Lee J, Kim T, Chang H, Ryu M, Yook J, Oh S, Kim B, Lee J, Kang

Y: Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin-C (FAM) for 6 months after curative resection of gastric carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 33: 843-848, 2007

27. Krook JE, Connell MJ, Wieand HS, Beart RW, Leigh JE, Kugler JW, Foley JF, Pfeifle DM, Twito DI: A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *Cancer* 67: 2454-2458, 1991

28. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, Olivotto IA: Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology* 24: 4888-4894, 2006

29. Macdonald JS: Adjuvant therapy for gastric cancer. *Seminars in oncology* 30: 19-25, 2003

30. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New England Journal of Medicine* 345: 725-730, 2001

31. Nakajima T, Ota K, Ishihara S, Oyama S, Nishi M, Hamashima N: [Meta-analysis of 10 postoperative adjuvant chemotherapies for gastric cancer in CIH]. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy* 21: 1800-1805, 1994

32. Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J, Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J: Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *The lancet* 343: 1122-1126, 1994

33. Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, Fountzilas G, Conte P, Sava C, Tres A, Coombes R, Crivellari D, Marchet A: Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICCG. *Annals of oncology* 17: 262-269, 2006

34. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon J-P, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M: Benefit of adjuvant chemotherapy for

resectable gastric cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 303: 1729-1737, 2010

35. Pronzato P, Campora E, Amoroso D, Bertelli G, Botto F, Conte PF, Sertoli MR, Rosso R: Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *American journal of clinical oncology* 12: 481-485, 1989

36. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y: 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. *Journal of Clinical Oncology* 29: 4387-4393, 2011

37. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD: Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery* 228: 449, 1998

38. Yu K-D, Huang S, Zhang J-X, Liu G-Y, Shao Z-M: Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer* 13: 240, 2013

39. Zhao S-L, Fang J-Y: The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer investigation* 26: 317-325, 2008

Does the Timing of Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer Influence Patient Outcome?

Purpose: Although adjuvant chemotherapy is currently established as standard treatment in stage II/III gastric cancer, there is no report about the optimal timing of the initiation of chemotherapy. We investigated the effect of the interval between surgery and the start of chemotherapy on patient outcome.

Patients and Methods: A retrospective review was conducted of 410 patients who underwent 5-fluorouracil/mitomycin-C/polysaccharide-K adjuvant chemotherapy for stage IIA-IIIC gastric cancer after curative resection. Overall survival (OS) was compared among patients grouped by time from surgery to start of adjuvant chemotherapy.

Results: The median time from surgery to chemotherapy was 21 days (7-80 days). Seventy-seven patients (18.8%) began adjuvant chemotherapy ≥ 28 days after surgery. The median follow-up duration was 150 months (97-195 months) for the survivors. There was no significant difference in 10-year OS between the patients who started chemotherapy < 21 days after surgery and those who initiated it later (57.3% vs. 51.4%; $p=.409$). However, commencing chemotherapy ≥ 28 days after surgery was associated with inferior 10-year OS compared with earlier initiation (38.8% vs. 57.5%; $p=.003$), with a significant correlation in stage III ($p<.0001$) but not in stage II ($p=.326$). Furthermore, initiation of adjuvant chemotherapy ≥ 28 days after surgery was an independent prognostic factor of poor OS ($p=.008$), along with old age, large tumor size, Borrmann type IV, and advanced stages.

Conclusion: It does not seem to be necessary to initiate adjuvant chemotherapy too early after gastric cancer surgery. However, it is desirable to start treatment within 4 weeks after surgery if patients have fully recovered, especially in those with stage III.

Keyword: Gastric cancer, Adjuvant chemotherapy