



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

현미부수체 상태에 따른 결장암의
예후와 보조항암요법과의 상관관계

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

강병희

현미부수체 상태에 따른 결장암의
예후와 보조항암요법과의 상관관계

지도교수 서 광 욱

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2016년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과/의학전공

강 병 희

강병희의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 서 광 욱 인

심사위원 김 욱 환 인

심사위원 오 승 엽 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2015년 12월 18일

현미부수체 상태에 따른 결장암의 예후와

보조항암효법과의 상관관계

분자생물학이 발전하면서 현재까지 3 가지의 결장암의 발암 경로가 밝혀졌으며 이 중 MSI는 일반적으로 좋은 예후를 가지고 있는 것으로 보고되나 3기 대장암에서는 그 예후에 논란이 있다. 이는 보조화학요법 때문일 것이라는 견해가 있으며 이를 확인해보기 위하여 연구를 진행하였다. 2003년부터 2008년까지 근치적 절제를 받은 172명의 결장암 환자를 대상으로 현미부수체 상태에 따른 결장암의 특성을 분석하였으며, 75명의 3기 결장암 환자를 대상으로 FOLFOX 또는 capecitabine을 투여한 결과를 후향적으로 분석하였다. MSI 결장암의 경우 5년 생존율은 비슷하였으나 (92.3% vs 85.5% $p=0.608$) 원발종양이 근위부에 위치하고 (86.7% vs 42.3% $p<0.001$) 병리학적으로 점액성암의 빈도가 높고 암세포의 분화도가 좋게 나왔다. ($p<0.001$) 3기 결장암에서 FOLFOX 치료를 받은 환자군은 capecitabine 투여를 받은 환자군보다 유의한 생존율 향상을 보이지 않았으며 (80.9% vs 74.0% $p=0.514$) 현미부수체 상태에 따른 5년 생존율의 차이를 보이지 않았다. (MSI 80.0% vs MSS 81.5% $p=0.516$) MSI 환자군에서 FOLFOX 치료와 capecitabine 치료는 생존율의 차이를 보이지 않았다. ($p=0.608$) 따라서 현재 MSI 환자군에서도 표준치료를 진행하여야 한다.

핵심어 : 결장암, 현미부수체, 보조화학요법, FOLFOX, capecitabine

차 례

국문요약	i
차례	ii
그림차례	iii
표차례	iv
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	9
A. 연구대상 및 항암요법	9
B. 통계적 분석 방법	10
III. 결과	11
A. 환자의 demography 및 병리학적 특성	11
B. 생존율 및 무병생존율	13
IV. 고찰	16
V. 결론	23
참고문헌	24
ABSTRACT	37

그림 차례

Fig. 1. 2기 및 3기 결장암에서 현미부수체 상태에 따른 생존 곡선 13

Fig. 2. 3기 FOLFOX 치료를 받은 3기 결장암환자에게서 현미부수체 상태에 따른 생존 곡선 및 무병 생존율 15

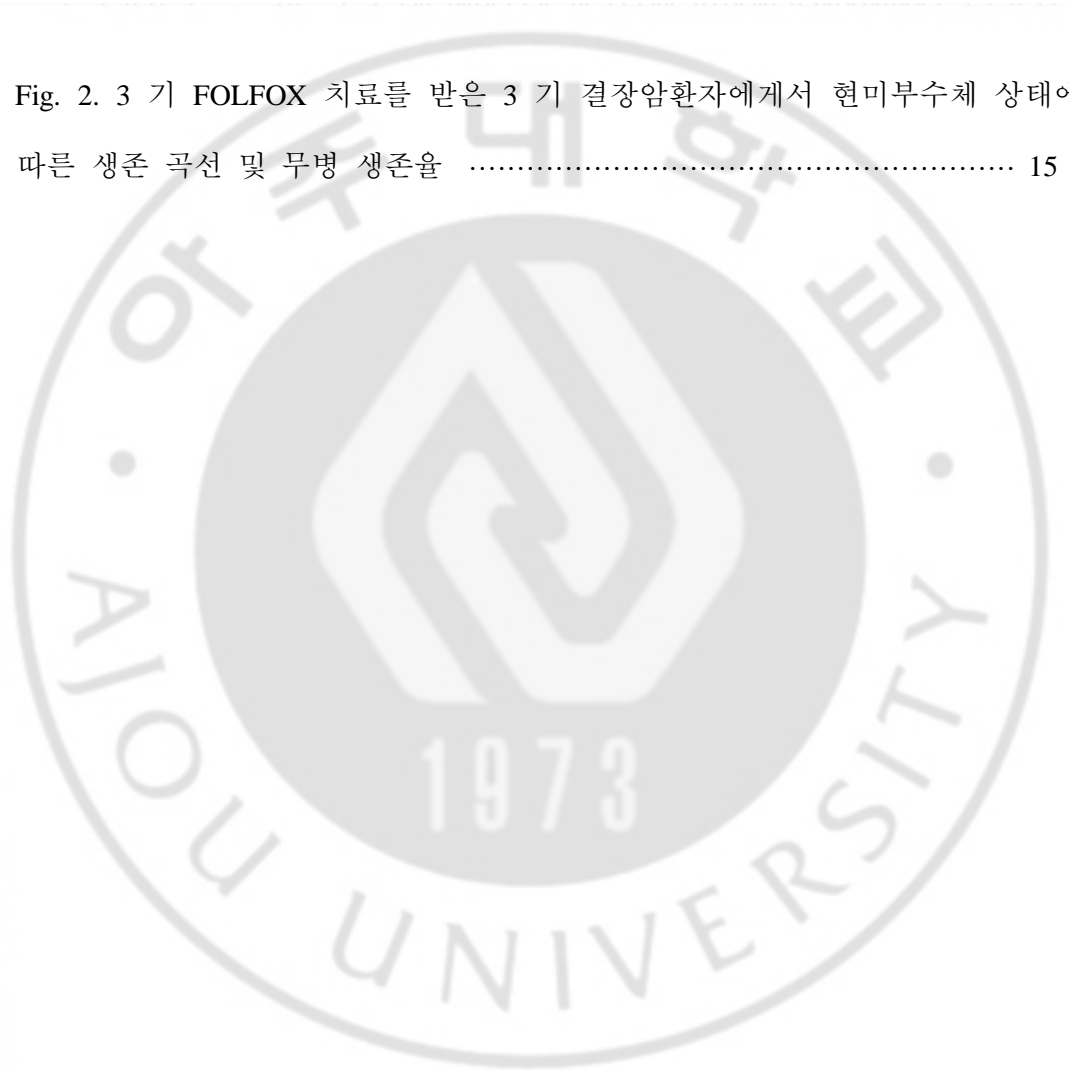


표 차례

Table 1. 환자군의 임상 병리학적 특성 12



I. 서 론

결장암의 빈도가 급증하고 있으며, 국내에서도 위암, 갑상선암에 이어 세번째로 흔한 암으로 자리잡고 있다(Jemal et al., 2007; Lee et al., 2007). 결장암은 발병 빈도도 중요하지만, 암 사망의 중요한 원인이고, 치료에 실패할 경우 원격 전이는 물론 장 폐쇄, 위장관 출혈, 천공등과 같은 심각한 임상적 문제를 일으키게 된다.

결장암은, 근치적 절제만이 완치를 기대할 수 있는 치료방법이다. 근치적 절제술 후, 체내에 잔존해 있는 미세 전이가 항 후 전신 전이나 국소재발의 중요한 원인으로 알려져 있어, 수술 후 이를 소멸 시키는 보조 화학요법의 중요성은 이미 많은 연구를 통해 입증된 바 있다(Andre et al., 2004; Gill et al., 2004; Haller et al., 2011). 보조 화학요법은 림프절 전이가 확인된 3 기 결장암에서 표준 치료로 인정되고 있으며, 림프절 전이가 없는 2 기 결장암이라도, 암에 의한 결장 천공이나 장 폐쇄가 초래되었던 환자, 암 조직에서 림프관이나 혈관 내 침윤소견이 보이는 경우, 그리고 획득된 림프절 개수가 12 개 미만인 경우에는 3 기암에 준하여 보조 화학요법을 시행할 것을 권장하고 있다(Klingbiel et al., 2015).

근치적 수술 후 보조화학요법의 유용성에 대해서는 상당히 오랫동안 논란이 있어온 것은 사실이다. 그러나 Gill 등이 2004 년 3,302 명의 2 기 및 3 기 대장암환자를 대상으로 한 연구에서도 수술 이후 FL 또는 5-FU+levamisole 을 받은 그룹이 수술만 받은 그룹보다 17%정도 재발을 낮추고 13-15%의 생존율을 높이는 결과를 관찰한 이래로 고 위험군 결장암 환자에 대한 수술 후

보조화학요법은 표준치료로 자리잡게 되었다(Gill et al., 2004).

사용되는 화학요법 제재도 지난 30 여년 동안 많이 발전하여 O'Connell 등이 1997 년 317 명의 수술받은 고위험군 2 기 및 3 기 대장암 환자를 대상으로 5-Fluoropyrimidine(5-FU) / leucovorin (FL) 보조 화학요법을 시행하여 관찰한 그룹보다 재발 및 생존율이 높게 나옴을 보고 한 이래로(O'Connell et al., 1997), FL 요법이 주로 사용되었으나 이어서 경구 5-FU 제재인 capecitabine, 그리고 oxaliplatin 과 5-FU 를 이용한 복합화학요법에 이르기까지 많은 임상연구가 이루어져왔다(Scheithauer et al., 2003; Andre et al., 2004; Gill et al., 2004; Twelves et al., 2005; Haller et al., 2011).

Capecitabine 은 위장관에서 흡수되어 간에서 처음에 5-deoxy-5-fluorocytidine (5'DFCR)로 변환되며 이후 5'-deoxy-5-fluorouridine 으로 전환된다. 이는 정주 5-FU 와 비슷한 효과를 보이는 것으로 알려져 있는데, 특징적으로 암 조직 내에서의 capecitabine 의 농도가 다른 정상조직보다 높게 측정된다(Walko and Lindley, 2005). 뿐만 아니라 치료주기 완료율 면에서, 정주 항암제보다도 환자의 순응도가 좋은 장점이 있다. 그 효과에 관한 연구로 2003 년 Scheithauer 등이 3 기 결장암에서 보조화학치료로 5-FU/leucovorin (FL) 와 비교한 무작위, 3 상 시험이 발표되었으며 비슷한 무병생존율을 보이는 결과를 얻었다(Scheithauer et al., 2003). 이후 2004 년 Mayo Clinic 에서 총 1987 명을 대상으로 무작위 연구를 진행하였으며 993 명의 capecitabine 을 투여한 그룹은 974 명의 FL 을 투여한 그룹과 비슷한 5 년 생존율을 보였다. (71.4% vs 68.4%) 부작용면에서도 설사, 구역, 구순염, 백혈구 감소증, 탈모 등의 부작용은 기존의 정주요법에 비해 유의하게 낮게 관찰되었으나 수족증후군(Hand-foot syndrome)은

capecitabine 그룹에서 높게 관찰되었다. (60% vs 9%, $p < 0.001$) 이 연구로 인하여 capecitabine 은 FL 과 대등한 효과를 보이는 것이 확인되었다(Twelves et al., 2005).

Oxaliplatin 은 platinum 항암제 계열로서, 그 작용기전은 세포핵의 유전체 DNA(genomic DNA)와 결합하여 DNA 의 복제와 전사를 억제함으로써 세포를 사멸시키는 것으로 알려져 있다(Misset et al., 2000). 또한 Oxaliplatin 은 같은 platinum 계열의 항암화학약물인 Cisplatin 보다 세포 사멸능력은 뛰어나면서도 부작용이 적다는 장점이 보고되고 있다(Woynarowski et al., 2000). Andre 등은 근치적 절제가 이루어진 2246 명의 결장암 환자를 대상으로, FL 제제만을 투여한 군과 FL 제제에 Oxaliplatin 을 추가(FOLFOX)한 군간의 치료 성적을 비교분석하여 보고하였는데, FOLFOX 치료군이, FL 치료군보다 3 년 무병생존율에서 유의한 생존율의 향상이 관찰되었다. (78.8% FOLFOX vs 72.9% FL, $p = 0.002$)(Andre et al., 2004). Andre 등의 보고 이후로, FOLFOX 요법은 결장암환자의 표준적 보조항암화학요법으로 자리 잡았다. 또한 capecitabine 이 FL 과 비슷한 효과를 얻는데 착안하여 경구 capecitabine 과 정주 oxaliplatin 를 사용한 그룹 (XELOX) 과 FL 그룹을 비교한 연구가 있다. 총 1,886 명 (XELOX : 944, FL : 942)을 대상으로 시행한 연구에서 7 년-무병생존율 63%(XELOX) vs 56%(FL) (HR 0.80; CI 0.69 ~ 0.93, $p = 0.004$), 7 년 생존율 73%(XELOX) vs 67%(FL) (HR, 0.83; 95% CI 0.70 ~ 0.99, $p = 0.04$) 등의 XELOX 치료군이 FL 치료군에 비해 유의하게 우수함이 관찰되어 oxaliplatin 이 결장암의 보조화학요법에 근간이 되는 약물로 자리잡게 되었다(Schmoll et al., 2015).

Oxaliplatin 과 비슷한시기에 출시된 약물로 Irinotecan 이 있다. Irinotecan 은 캠포테신 camptothecin 의 일종으로 *Camptotheca acuminata* 에서 추출되며 제 1 형

토포이소머라아제 (topoisomerase I)의 작용을 억제함으로써 세포사멸에 이르게 하는 약물이다(Carboni and Coderoni, 1994). Saltz 등이 683 명의 전이성 결장암 환자를 대상으로 시행한 2 상 임상연구에서, FL 만을 투여한 군보다 FL + irinotecan 을 시행한 군에서 유의하게 향상된 생존율 (중간값 14.8 개월 vs 12.6 개월 $p=0.04$)을 발표함으로써, 결장암의 치료에 irinotecan 의 유용성이 알려지게 되었고(Saltz et al., 2000), 이는 Douillard 등의 연국 결과로 다시 한번 입증되는데, Douillard 등은, 생존율 뿐 아니라 종양의 진행면에서도 irinotecan 을 추가한 군에서 현저히 느려짐을 발표하였다. (중간값 6.7 개월 vs 4.4 개월, $p<0.001$)(Douillard et al., 2000). 이런 임상연구결과들을 근거로 Saltz 등은 3 기 결장암에서 새로운 보조화학요법으로서 FL+irinotecan(FOLFIRI)의 유용성을 증명하고자 임상연구를 진행하게 되는데, 연구 진행도중 FOLFIRI 투여군에서 치명적인 부작용이 관찰되고, 중간 결과 대조군에 비해 유의한 생존율 향상을 관찰하지 못하여(Saltz et al., 2007), 현재 FOLFIRI 제제는 결장암에서 보조화학요법으로 사용되고 있지 않다.

지난 30 여 년간, 대장암의 발암기전에 대한 연구가 이루어져왔고, 특히 분자생물학 기법들이 이용되어, 최근까지 적어도 3 가지의 발암 경로가 확인 된 바 있다(Deschoolmeester et al., 2008). 각각의 경로에서 밝혀진 유전자들의 변이와 그로 인해 생산되는 변형된 단백질들이 개개의 결장암에서 어떻게 예후에 관여하는가에 대하여 현재 활발한 연구가 진행 중이다(Bacolod and Barany, 2011).

첫 번째 경로는 염색체불안정성(Chromosomal instability : CIN) 에 의한 것으로 산발성 대장암의 85% 정도가 이경로를 통해 발암되는 것으로 알려지고 있다. 이는 종양억제 유전자인 APC/b-catenin 유전자가 불활성화 되고, 거기에

종양유전자들의 활성화와 다른 종양억제 유전자의 불활성화가 축적되어 일어나며 특징적으로 APC, KRAS, BRAF, SMAD4, p53 등의 유전자의 변이가 관찰된다(Pino and Chung, 2010). 예후인자로서의 가치가 인정된 유전자 변이는 BRAF, DCC, p53 유전자이고 아직 결론이 도달하지 못하였거나 연구가 진행 중인 유전자는 KRAS, APC 유전자이다.

KRAS 는 원발암유전자(proto-oncogene)로서 RAS-RAF-MAPK 경로에 작용하는데 (Schubbert et al., 2007), RASCAL(Kirsten Ras in Colorectal Cancer Collaborative group)에서 각각 2,721 명과 4,268 명을 대상으로 후향적으로 조사한 결과 KRAS 는 위험인자로 분석되었으나(Andreyev et al., 1998; Andreyev et al., 2001), Samowitz 나(Samowitz et al., 2000), Roth 등 (Roth et al., 2010)의 연구에서는 KRAS 가 위험인자가 아닌 것으로 밝혀져, 예후인자로서의 가치에 대한 결론을 내리기 어려운 실정이다. 또한 종양억제 유전자 APC gene 의 경우, 대부분의 대장암에서 이상을 보이기 때문에 예후인자로서의 특성을 나타내기는 어렵다.

BRAF 는 RAF 그룹의 serine threonine kinase 를 발현하는 유전자로 KRAS 의 조절을 받는다. 가장 흔한 변화는 티민의 아데닌으로 변화하며 결국 RAS-RAF-MRK ERK 카이나제 경로를 활성화 시키는 것으로 알려져 있다.(Ikenoue et al., 2003) BRAF 유전자의 변이는 KRAS 와 달리, 대부분의 연구들에서 나쁜 예후인자임이 증명되었는데(Samowitz et al., 2005; Maestro et al., 2007; Roth et al., 2010), 이는 후에 나올 현미부수체 상태와도 연관이 있어 Popovici 등은 697 의 2 기 및 3 기 왼쪽에 존재하는 MSS 대장암 환자에서 BRAF 변이는 생존율의 위험도 (HR 6.4195% CI 3.57-11.51)를 크게 증가시킨다고 보고하였다(Popovici et al., 2013). BRAF 와 함께 예후인자로 밝혀진 대표적 유전자변이로 18q 유전자

결손(Deleted in Colon Cancer : DCC)이 있다. DCC 유전자에는 두 개의 종양억제 유전자인 SMAD2 와 SMAD4 가 분포하며 TGF- β 수용체와 관련된 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Fearon and Vogelstein, 1990). Popat 등은 2189 명, 17 개의 기존 보고된 연구를 대상으로 시행한 다중회귀 분석에서 DCC 의 변이를 보인 경우 나쁜 예후를 나타내는 것으로 보고하였다(생존율 HR = 2.00, 95% C.I.:1.49-2.69)(Popat and Houlston, 2005). 그 외에 예후인자로서의 가치가 보고된 유전자로서 p53 유전자가 있는데, p53 단백질은 세포주기를 조절하며 혈관생성을 억제하는 물질로서(Vogelstein et al., 1988), Munro 등의 연구 결과 p53 변이에 따른 결장암 발암의 상대적 위험도(Relative Risk)를 1.32 (C.I. 1.23 - 1.42) 에서 1.31 (C.I. 1.19 - 1.45)로 보고하여 예후인자임을 증명하였다. 그러나 실험 조건에 따라서 상대적 위험도가 상이하게 보고되고 있어 p53 유전자의 변이가 독립적인 예후인자라고 하기 어렵다(Munro et al., 2005).

두 번째 경로는, 암 조직에서 DNA 복제 과정 중의 실수로 인해 초래되는 현미부수체(Microsatellite instability)가 관찰되는, 소위 현미 부수체불안정 경로(Microsatellite instability, MSI)이다. 현미부수체는 짧은 DNA 염기 배열이 반복된 부위로서, DNA 복제실수교정유전자(Mismatch repair gene) 에 이상이 있으면 DNA 복제 중 잘못 들어온 염기가 교정되지 않아 현미부수체의 반복 횟수가 일정하게 유지되지 않고 비정상적으로 늘어나거나 줄어든다.(Graziano and Cascinu, 2003) 유전성비용종증 대장암(Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer)에서 나타나는 결장암이 대표적인 경우로 hMLH1 이나 hMSH2 유전자의 선천적인 이상을 보인다. 그러나 산발성 대장암(sporadic colon cancer)에서도 현미부수체 불안정성이 10-15% 정도에서 발견되는데, 이는 hMLH1 유전자증 촉진자(Promoter) 부분의 메틸화에 의한 결과라고 알려져 있다(Cunningham et al.,

1998). MSI 의 정도는, 일반적으로 진단 생물학적 표지자(Biomarker)에서 30%이상 발현되는 정도를 기준으로 MSI-High (MSI-H), MSI-Low(MSI-L), 나타나지 않는 경우 MSS (Microsatellite stable)로 구분한다(Lothe et al., 1993).

MSI 결장암은 현미부수체 안정성(MSS)을 보이는 결장암에 비해 몇 가지 특징적인 임상 소견을 보이는데, 암 병변이 상대적으로 근위부 결장에 위치하며, 평균 크기가 더 큰 경향이 있고, 병리학적으로 미분화된 양상 및 점액성 세포를 많이 지니며 암 주변으로 림프구 침윤이 현저하다는 특징이 있다(Thibodeau et al., 1993). 뿐만 아니라, MSI 결장암과 MSS 결장암을 비교한 여러 연구에서 MSI 결장암이 전반적으로 더 좋은 예후를 보이는 것으로 밝혀진 바 있다(Lawes et al., 2003; Benatti et al., 2005).

세번째 경로는, CpG 섬 메틸화(CpG Island Methylation Pathway : CIMP)가 있다. DNA 의 5' 촉진자 영역에 존재하는 CpG 염기 서열을 다수 포함하는 부분이 있는데 이 부분의 과메틸화가 결장암의 발암과 관련이 있으며, 5 가지의 기준 표지자들 중 몇 개에서 과메틸화 현상이 관찰되는가에 따라 CIMP-high, CIMP-low 로 구분한다(Rashid et al., 2001). CIMP-high 인 경우 BRAF 유전자 변이와 동반된 경우가 많으며 hMSH1 의 메틸화와 관련이 있어 MSI 를 보이는 결장암과 비슷한 특성을 갖는다(Sideris and Papagrigoriadis, 2014). CIMP-low 의 경우에는 KRAS 유전자 변이와 연관이 있으며 일반적으로 MSS 소견을 보이는 것으로 알려져 있다(Shen et al., 2007). Ogino 등은 CIMP-high 환자군에서 높은 생존율 (HR 0.44 95%CI 0.22-0.88)을 보이는 것으로 보고 하였으나(Ogino et al., 2009), Juo 등은 오히려 CIMP 환자군에서 더 낮은 생존율 (HR 1.43; 95% CI 1.18-1.73 MSI 그룹, HR 1.37 95% CI 1.12-1.68 MSS 그룹)을 보고하여(Juo et al., 2014), CIMP 변이의 결장암의 예후 인자로서의 의의에 대해서는 아직 논란이 있다.

완치를 기대하는 결장암환자에서는 무엇 보다도 근치적 절제가 이루어져야 하며, 절제 후, 추가적인 보조 요법을 적절히 시행하는 것이 치료의 궁극적인 성과를 좌우하게 된다. 보조요법의 시행여부를 결정함에 있어, 적절한 적응증을 찾는 것이 중요한데, 기존의 예후인자로 알려진 병기, 혈중 암태아 항원 (CEA)치, 전이된 림프절 개수 등 육안적인 지표 외에도, 전술한 3 가지 발암경로에서 밝혀진 분자생물학 적인 지표들을 이용함으로써 보다 선택적이고 특이적인 적응증을 찾고자 하는 노력이 진행 중이다(Dienstmann et al., 2015).

저자는, 현재까지 대두되는 여러 가지 분자 생물학적 지표들 중에서 전술한 두 번째 경로에서 관찰되는 MSI 상태에 주목하게 되었는데, Ribic 등은 고위험 결장암 환자군을 대상으로 연구한 결과, MSI 결장암 군에서는 5-FU 제제의 보조화학요법을 추가할 경우 오히려 더 낮은 생존율을 보고하였으며(Ribic et al., 2003), Sargent 등은 보조항암화학치료를 받은 MSI 3기 결장암 환자들의 생존율이 MSS 군과 전반적으로 차이가 없다고 보고하여(Sargent et al., 2010), MSI의 의의에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 또한 일반적으로 좋은 예후를 지니고 있다고 여겨지는 MSI 결장암이지만 여러 문헌에서 3기 결장암에서 근치적 수술 이후 FOLFOX 보조화학치료를 하였을 경우 MSS 결장암과 예후의 차이가 없는 것으로 보고되고 있어서(Des Guetz et al., 2010; Han et al., 2013; Kim et al., 2013; Oh et al., 2013), 현재 표준화학요법인 FOLFOX 치료에 효과에 대하여도 논란의 여지가 있다.

따라서 저자는 본 연구를 통해 MSI 여부에 따른 결장암의 특성을 분석하고, 3기 결장암에서 MSI가 FOLFOX 치료에 어떠한 영향을 끼치는지 알아보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

A. 연구대상 및 항암요법

2003년 7월부터 2007년 4월까지 아주대학교 병원 대장항문외과에서 근치적 절제술을 시행 받은 결장암 환자를 중 최종 병기 3기와 고위험 2기 (대장폐쇄, 천공, 림프 및 혈관침윤 소견 등)로 확진 되었던 환자들을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 직장암, 재발성 병변, 그리고 현미부수체 검사가 이루어지지 않은 경우들은 제외하였다. 172예의 환자가 선택되었으며 대상환자 모두에 대하여 근치적 절제술 후 6주 이내에, FOLFOX4제제 또는 경구 capecitabine으로 보조화학항암요법이 시행되었다. 항암제의 선택은 환자와의 상의 하에 이루어졌다. FOLFOX4는 200mg/체표면적(BSA) m^2 의 leucovorin을 2시간 동안 투여한 이후 200mg/체표면적(BSA) m^2 의 fluorouracil을 주입한 다음 22시간 동안 600mg/체표면적(BSA) m^2 의 fluorouracil을 천천히 주입하는 것을 2일간, 매 14일마다 반복하는 것이다. 이때 85mg/체표면적(BSA) m^2 의 oxaliplatin을 항암치료 첫 날에만 leucovorin 투여 시 같이 투여하며 총 12주기에 걸쳐서 투약한다. 경구 capecitabine은 xeloda®를 이용하였다.

환자의 연령, 성별, 암의 위치, 병기, 현미부수체의 상태, 재발을 및 사망률 등을 측정하였으며 환자군을 MSS 군과 MSI 군으로 나누어, 두 군간의 생존율의 차이를 분석하였다. 수술 후 평균 추적 관찰 기간은 54개월이었다.

B. 통계적 분석방법

현미부수체 상태에 따른 임상병리적 특성은 범주형 자료에는 카이-스퀘어 테스트와 연속형 자료에는 독립표본 T 검정을 사용하였다 생존곡선 및 무병생존곡선은 카플란-메이어 방법을 이용하였으며 로그-순위법을 이용하여 비교하였다. 모든 분석은 SPSS (version 18.0)을 이용 하였으며 P 값이 0.05 이하일 경우 통계학적으로 의미 있는 것으로 여겼다.



III. 결과

A. 환자의 demography 및 병리학적 특성

172 명의 환자 중의 평균 연령은 60.8 세(최소 26 - 최고 87) 였으며, 남자가 92 명 (53.5%)였다. 97 명은 AJCC 병기 2 기, 75 명은 3 기 로 진단되었다. 총 30 명(17.4%)의 환자에게서 MSI 소견이 관찰되었다. 추적관찰 기간 동안 15 명의 환자가 사망하였고 31 명의 환 자에게서 재발하였다.

비장만곡부를 경계로 대장을 근위부와 원위부로 나누었을 때, MSI-high 소견을 보인 환자군(MSI 군) 에서 MSS 소견을 보인 환자군 (MSS 군)에 비해, 원발종양은 상대적으로 근위부 결장에 더 많이 위치해 있었다 (근위부 결장암빈도, 86.7 % MSI vs 42.3% MSS, $p < 0.001$). 병리학적으로는 MSI 군에서 점액성암의 빈도가 더 높고 (30.0% vs 5.6% $p < 0.001$), 암 세포의 분화도 역시 유의하게 좋았다 ($p < 0.001$). (Table 1)

Table 1. 환자군의 임상 병리학적 특성

	전체	MSI (n=30)	MSS (n=142)	p
나이	60.82±12.29	55.00 ± 14.24	62.05 ± 11.53	0.004
성별				0.035
M	92 (53.5%)	21 (70.0%)	71 (50.0%)	
F	80 (46.5%)	9 (30.0%)	71 (50.0%)	
종양위치				<0.001
Proximal	86 (50.0%)	26 (86.7%)	60 (42.3%)	*
Distal	86 (50.0%)	4 (13.3%)	82 (57.7%)	
분화도				<0.001
Well	13 (7.6%)	7 (23.3%)	6 (4.2%)	*
Moderate	130 (75.6%)	15 (50.0%)	115 (81.0%)	
Poorly	20 (11.6%)	4 (13.3%)	16 (11.3%)	
unknown	9 (5.2%)	4 (13.3%)	5 (3.5%)	
점액성				<0.001
Yes	17 (9.9%)	9 (30.0%)	8 (5.6%)	*
No	155 (90.1%)	21 (70.0%)	134 (94.4%)	
병기				0.148
2	97 (56.4%)	20 (20.6%)	77 (79.42%)	
3	75 (43.6%)	10 (13.3%)	65 (86.7%)	

B. 생존율 및 무병생존율

전반적인 5년 생존율은 86.8% 였고, 병기 2기 환자군의 생존율은 93.0%, 3기 환자군의 생존율은 77.4% 였다 ($P=0.031$). MSI 환자군의 5년 생존율은 92.3%, MSS 환자군의 생존율은 85.5% 로 두 군간의 통계학적인 차이는 관찰되지 않았다. ($P=0.608$) (Fig.1).

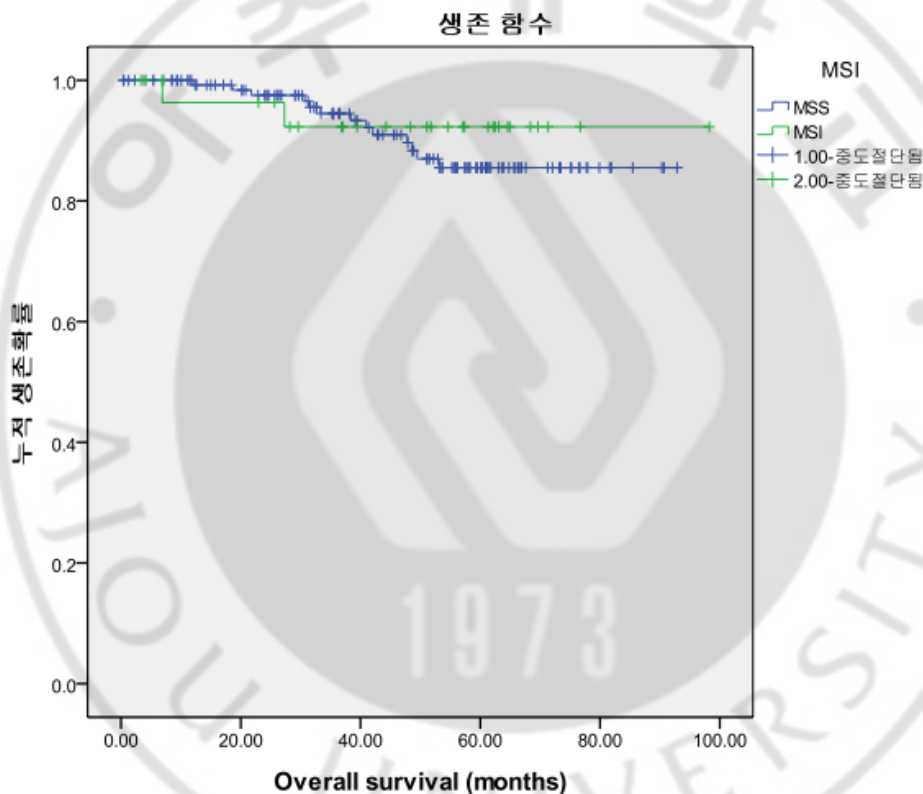


Fig. 1 2기 및 3기 대장암의 현미부수체에 따른 생존곡선 ($p=0.608$)

병기별로 분석하였을 때, 2기 결장암의 경우, 20명(20.6%)의 환자에서 MSI가 발견되었으며 이들에게서는 재발 및 사망의 경우는 보이지 않았다. 그러나 MSS 2기 결장암의 경우 6명(6.2%)의 환자가 사망하였으며

7명(7.2%)의 환자에서 재발이 나타났다.

3기 결장암 환자 중 38명(50.7%)이 capecitabine 치료를 받았으며 37명(49.3%)에서 FOLFOX 치료를 받았다. 총 10명(13.3%)의 3기 MSI 결장암 환자중에서 6명은 FOLFOX 치료를, 4명은 capecitabine 치료를 받았다. FOLFOX 치료를 받은 환자군에서 4명(10.8%), capecitabine 치료를 받은 환자군에서 6명(15.8%)의 환자가 사망하였으며 재발의 경우에는 FOLFOX 15명(40.5%), capecitabine 은 9명(23.7%)이 나타났다. FOLFOX 치료를 받은 환자군이 capecitabine 치료를 받은 환자군보다 더 높은 5년 생존율을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(FOLFOX 80.9% vs capecitabine 74.0% $P=0.514$). FOLFOX 치료를 받은 환자군에서 현미부수체 상태에 따른 5년 생존율 및 무병생존율은 통계학적인 차이를 보이지 않았으며(5년 생존율 MSS 81.5% vs MSI 80.0% $P=0.516$, 5년 무병생존율 MSS 50.7% vs 40.0% $P=0.544$)(Fig.2), capecitabine 환자군에서도 현미부수체 상태에 따라 5년 생존율 및 무병생존율이 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(5년 생존율 MSS 74.3% vs MSI 66.7% $P=0.438$, 5년 무병생존율 MSS 72.8% vs MSI 75.0% $P=0.687$). MSI 환자군을 대상으로 FOLFOX 치료와 capecitabine 치료는 통계학적으로 유의한 생존율($P=0.608$)과 무병생존율($P=0.628$)의 차이를 보이지 않았다.

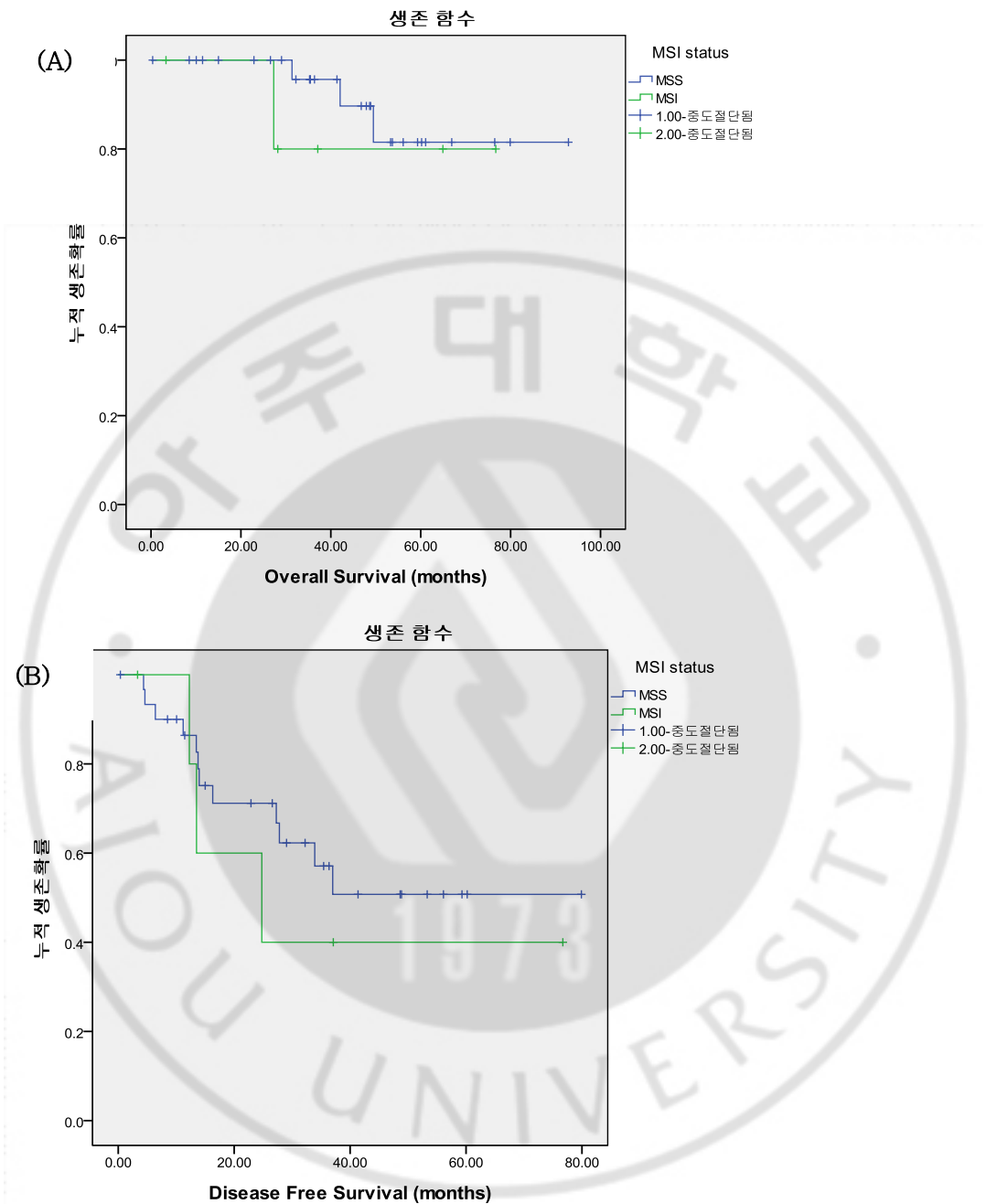


Fig 2. FOLFOX 치료를 받은 3기 결장암 환자의 생존율(A) 및 무병생존율(B)
($p=0.608, 0.628$)

IV 고찰

병기는 예후를 알기 위한 가장 중요한 인자이며 림프질의 전이는 가장 중요한 예후인자로 알려져 있다. 그렇지만 2 기와 3 기 결장암의 경우 같은 병기라도 다양한 생존율이 보고되고 있다(O'Connell et al., 2004). 예를 들어 같은 2 기 결장암이라도 58.4%에서 87.5%까지 넓은 범위의 생존율을 지니고 있어, 그 범위를 좀더 좁히고 개개인의 예후를 알 수 있는 방법이 요구되었다.

유전자 기술이 발달하면서 암에 대하여 분자생물학적인 접근방법이 널리 이용되었고 같은 결장암이라도 다른 유전 변이를 지녔다면 암의 행태와 예후는 차이가 날 것이라는 사실에 주목하고 있다(Fearon and Vogelstein, 1990). 그런 의미에서 약 10-15%의 특발성 대장암 환자에게 발견되는 MSI 결장암은 MSS 결장암보다 종양의 위치가 더 근위부에 위치해 있으며, 크기가 더 큰 경향이 있고, 조직학적으로 점액성 및 암 주변 조직으로 림프구의 침윤이 자주 발견되고, 미분화된 경우가 많다고 보고 되었다(Thibodeau et al., 1993; Cunningham et al., 1998; Wright et al., 2000). 앞의 두 특성은 우리의 연구결과와 일치하나 우리의 연구에서는 조직학적으로 분화가 잘 된 경우가 더 많았다. 아마도 환자의 숫자가 적어서 생긴 결과로 더 많은 환자군에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

초기에 Ribic 등은 MSI 종양이 더 좋은 예후를 지닌 것을 보고하였으며 이어진 체계적인 리뷰를 통해서도 MSI 가 좋은 예후와 연관이 있음이 밝혀졌다(Popat et al., 2005). Sinicrope 등이 시행한 2141 명의 결장암 (MSI 344 명) 환자에 관한 연구에서도 MSI 환자군의 5 년 무병생존율(33% vs 22% $p<0.001$) 및 원격 전이 재발율(22% vs 12% $p<0.001$)이 좋게 나왔다(Sinicrope et al., 2011).

그렇지만 이처럼 확실한 예후인자로 인식되는 현미부수체 상태는 주로 2기 결장암에서는 공통된 결과가 나오지만 3기 대장암에서는 예후인자로 인식되지 않는 결과들이 나오기도 하는데 이는 보조항암화학치료 때문이 아닐까 여겨지기도 한다. 일례로 Sargent 등이 시행한 연구에서 MSI를 가진 70명의 결장암 환자를 대상으로 FU 보조화학요법을 받은 그룹과 수술만 시행한 그룹에서 무병생존율에 차이가 없다고 보고되었다(HR 1.10; 95%CI 0.42-2.91, p=0.85)(Sargent et al., 2010). 이는 다시 말해서 3기 결장암에서는 일반적으로 보조항암화학치료를 진행하는데 MSI의 좋은 예후가 보조항암화학치료로 인하여 없어지게 된다는 점이다. 이번 연구에서는 2기 및 3기 결장암에서 현미부수체 상태에 따른 통계학적 차이는 보이지 않았다. 그렇지만 2기 결장암에서 재발 또는 사망에 이르는 환자는 한 명도 나오지 않았으며 이는 MSI가 좋은 예후를 지닐 것으로 추측해 볼 수 있겠다.

3기 결장암에서 수술 이후 항암보조화학요법이 추천되고 있으며 2004년 이전에는 주로 5-FU/leucovorin 요법이 사용되었으나, 2004년 MOSAIC 연구가 나온 이후에 FOLFOX가 표준 치료로 자리 잡았다(Andre et al., 2004). 2005년 Twelve 등이 capecitabine을 이용한 치료를 도입하며 FL과 유사한 생존율과 낮은 부작용을 나타내었으나 FOLFOX에 미치지지는 못하였다(Twelves et al., 2005). 비슷한 시기에 전이성 결장암에 효과가 있는 irinotecan 제제가 등장하였으나 효과가 미미하고 심각한 부작용이 많아 항암보조화학요법에는 쓰이고 있지 않다(Saltz et al., 2007). 대신 capecitabine에 oxaliplatin을 더한 치료(XELOX)가 FL보다 효과가 있다는 연구가 있어(Schmoll et al., 2015), 보조 화학요법에서 oxaliplatin의 효과를 보여주었다. 그러므로 현재 FOLFOX를 표준 치료로 사용하고 XELOX 또는 FL을 경우에 따라 보조적으로 사용할 수 있다. 그러나

이런 5-FU 기초의 항암요법의 효과는 현미부수체 상태에 따라 논란거리가 있는데 2기 결장암에서 MSI 환자군이 좋은 예후를 보이는 것처럼 3기 대장암도 비슷한 결과를 얻어야 하지만 비슷한 예후를 보이는 점이 문제이며 초반에는 오히려 부작용이 심하다는 보고가 있었다(Ribic et al., 2003). 이번 연구에서도 3기 결장암에서 현미부수체 상태에 따른 생존률이나 무병생존률에 통계학적인 차이는 나타나지 않았다. 하지만 그렇다고 MSI 를 지닌 환자에 대하여 5-FU 를 기본으로 하는 항암화학치료를 시행하지 말아야 한다고 말하기에는 무리가 있다. Ribic 등은 MSI 그룹에서 FL 항암요법이 해로운 결과를 일으킨다고 하였으나 (Ribic et al., 2003), 이어진 연구에서는 MSI 그룹에서 항암치료를 받지 않는 그룹과 비슷한 생존율을 보이거나(Sargent et al., 2010; Sinicrope et al., 2011), 효과를 보이지만 MSS 그룹과의 차이가 없다는 연구가 대부분이기 때문이다(Des Guetz et al., 2010; Han et al., 2013; Kim et al., 2013; Oh et al., 2013; Sinicrope et al., 2013; Klingbiel et al., 2015). 따라서 MSI 그룹에서 항암화학치료를 진행하지 않는 것은 근거도 부족하고 윤리적으로도 어려운 일이다. 이번 연구에서 통계학적인 차이를 보이지는 못하였으나 MSI 를 지닌 환자군에서 capecitabine 을 복용한 환자군보다 FOLFOX 를 투여한 환자군에서 조금 더 나은 생존율을 보였으며 환자의 수가 많을 경우 이 차이는 더 확실히 보일 수도 있겠다. 2015 년에 Webber 가 발표한 논문에서도 5-FU 를 기본으로 한 항암치료를 받은 MSI 및 MSS 환자군 모두 비슷한 생존율 및 무병생존율을 보였다. 그렇지만 그들 모두 치료를 받지 않은 환자군보다 더 나은 예후(MSI 그룹에서 생존율 HR0.66 95%CI 0.43-1.03, 무병생존율 0.84; 95%CI, 0.54-0.71)를 보였으므로 현미부수체의 상태에 관계없이 5-FU 를 기본으로 하는 항암화학치료를 받아야 한다고 제안하였다(Webber et al., 2015). 그렇다면 문제는 MSI 를 지닌 환자군에서 특히 잘 작용하는 약제가

있냐는 것이다. 대부분의 연구는 FOLFOX 요법은 현미부수체 상태와 관계없이 3기 결장암 환자에게 비슷한 예후를 보였다고 발표하였다(Des Guetz et al., 2010; Han et al., 2013; Kim et al., 2013; Oh et al., 2013; Sinicrope et al., 2013). 또한 다중변수분석에서도 항암제의 종류 및 현미부수체의 상태가 아니라 조직학적으로 점액성을 보이는 것이 3기 결장암의 유일한 좋지 않은 예후인자라고 발표되기도 하였다(Kim et al., 2013). Bertagnolli 등이 2009년에 irinotecan을 이용한 항암화학치료가 MSI를 지닌 환자군에서 더 좋은 무병생존율을 지닌다고 보고하였으나(Bertagnolli et al., 2009), 2015년에 Klingbiel 등이 1254명(MSI 190명)의 환자를 대상으로 FOLFIRI와 FL 보조화학 요법을 연구하였으나 무병생존율 및 생존율은 동일하였다(무병생존율 $p=0.31$, 생존율 $p=0.18$)(Klingbiel et al., 2015). 그렇지만 Zaanan은 3기 MSI 결장암 환자군에서 FOLFOX 치료를 받은 환자군이 FL 치료를 받은 환자군보다 낮은 재발율(HR 0.17; 95%CL 0.04-0.68; $p=0.01$)을 보임을 보고하였으며(Zaanan et al., 2010), 따라서 현재까지는 3기 MSI 결장암 환자에 대하여 표준약제인 FOLFOX 치료를 진행하고 있다. 그렇지만 MSI의 좋은 예후 영향이 왜 3기 결장암 환자에서 발현이 되지 않는지, 약제 외 다른 영향 때문인지에 관하여는 연구가 더 필요하다.

이런 분자생물학적 요소와 항암치료의 관계는 최근 특정 유전자 변이 내지 물질에 대하여 표적 치료로 발전되고 있다. 예를 들어 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)은 티로신 카이나제 수용체로 세포 성장과 관련이 있으며 수용체 과다 발현 및 변이는 암을 유발한다(Mendelsohn and Baselga, 2003). 이런 특이 수용체의 발현은 표적 치료의 대상이 될 수 있다. Cunningham 등은 329명의 irinotecan 치료에 효과 없는 진행성 결장암 환자를 대상으로 EGFR

억제제인 cetuximab 을 추가하거나 cetuximab 단독치료로 전환을 하였는데 cetuximab 을 추가한 그룹에서 더 높은 치료 반응을 얻었으며 (22.9% vs 10.8% p=0.007) 암의 진행 속도도 더 늦게 나타났다(중간값 4.1 개월 vs 1.5 개월, p<0.001)(Cunningham et al., 2004). 또한 Jonker 등도 기존 항암치료가 실패하거나 적용할 수 없는 572 명의 EGFR 수용체를 가진 결장암 환자를 대상으로 cetuximab 치료를 (287 명) 시행하였는데 보존적 치료를 받은 그룹보다 높은 생존율 (HR 0.77, 95%CI; 0.64-0.92 P=0.005) 및 무진행 생존율을 보였다 (HR 0.68 95%CI;0.22-0.50 P<0.001).(Jonker et al., 2007) Van cutsem 등도 또 다른 EGFR 억제제인 panitumumab 을 기존 항암치료가 듣지 않는 EFGR 을 발현하는 463 명의 전이성 결장암 환자(231 명)에게 사용하였으며 보존적 치료만 받은 그룹보다 높은 무진행 생존율 (HR 0.54, 95%CI;0.44-0.66, P<0.0001)을 나타내었다(Van Cutsem et al., 2007). 그렇지만 Amado 등이 KRAS 변이가 있는 전이성 대장암 환자에서 panitumumab 단독 치료가 전혀 반응을 보이지 않음을 발표하였으며 (17% KRAS 야생형 vs 0% KRAS 변이) (Amado et al., 2008), cetuximab 에서도 KRAS 야생형이 KRAS 변이형 보다 cetuximab 치료에 높은 생존율 (40.3 주 vs 27.3 주, P=0.02)을 보임으로 KRAS 변이가 EGFR 억제제 사용에 주요한 고려요소임을 나타내었다(De Roock et al., 2008). 이런 효과를 바탕으로 보조화학요법으로 사용이 가능한지에 관하여 연구하였는데 Taieb 등이 3 기 KRAS 야생형 결장암에서 절제 이후 FOLFOX 치료를 받는 그룹(811 명)과 FOLFOX 에 cetuximab 을 더한 그룹(791 명)과의 차이를 연구해 보았지만 보조요법에서는 무병생존율에 차이가 없는 것으로 나타났다(HR 1.05, 95%CI;0.85-1.29, p=0.66)(Taieb et al., 2014). 다른 표적 치료로는 Vascular Endothelial Growth Factor(VFGR)가 있으며 이를 억제하는 약이 bevacizumab 이다. 이는 종양의

성장에 있어 많은 혈류공급이 필요하다는 데에 착안하여 이를 억제하기 위하여 개발되었다(Kim et al., 1993). Hurwitz 등은 813 명의 전이성 결장암 환자에게 irinotecan, fluorouracil, leucovorin 을 투약하며 402 명의 환자에게만 bevacizumab 을 추가로 투약하였으며 좋은 생존율 (20.3 개월 vs 15.6 개월, $p < 0.001$) 및 무진행 생존율 (10.6 개월 vs 7.1 개월, $p < 0.001$), 좋은 반응율 (44.8% vs 34.8%, $p = 0.004$)을 얻었다(Hurwitz et al., 2004). Price 등이 bevacizumab 효과에 관하여 연구하였는데 KRAS, BRAF 변이는 영향을 끼치지 않는 것으로 나타났다(Price et al., 2011). 이처럼 앞으로 항암화학치료는 병기뿐만이 아니라 개개인의 유전자 변이에 대한 맞춤 치료로 나아갈 것으로 생각되며 MSI 와 같은 다양한 분자생물학적 요소와 항암치료에 관하여 지속적인 연구가 필요하다.

이번 연구에서는 몇 가지 한계가 있는데, 첫 번째로 MSI 환자군이 적다는 점이다. 172 명의 환자 중 30 명 (17.4%) 이 MSI 를 나타냈으며 이는 문헌(10-15%) 보다는 조금 더 높은 수치이다. 게다가 2 기 결장암 환자에서 대다수의 MSI 환자(20 명, 66.6%)가 나왔기 때문에 3 기 결장암에서 항암화학치료의 역할을 분석하기에는 더욱 적은 숫자이다. 낮은 확률로 발현되므로 모집단이 충분히 커야 하나 추적 관찰 기간을 고려하여 2008 년 환자까지만을 대상으로 하였었다. 둘째로 추적관찰 기간이 문제인데 많은 환자들이 수술 이후 병원에 몇 번 오고 더 이상 오지 않는 경우가 있었다. 수술 및 초기 항암치료만 아주대병원에서 시행하고 이후 치료는 다른 병원에서 시행하는 경우가 있을 수 있고, 재발 및 질병으로 사망을 하더라도 아주대병원에서 판정을 받지 않는 경우도 통계적으로 누락이 있을 수 있다. 이는 무병생존율에서 통계학적인 의미는 없으나 경구항암제를 투여 받은 환자군이 좀 더 높은 무병생존율을 보이는 것을 설명할 수도 있는데 약을 먹다가 재발의 진단을 다른 곳에서 받았을 것이라고 추측된다.

마지막으로 후향적 연구임이 약점이지만 표준항암화학요법이 있는 이상 이
치료를 시행하지 않고 연구를 진행하는 것은 윤리적으로 어려운 일이다.



V. 결론

결론적으로 MSI 는 2 기 결장암에서는 좋은 예후인자로 작용하나 3 기 결장암에서는 그 효과가 미미하다. 이는 항암화학치료의 작용 또는 다른 원인일 수 있으나 현재까지 연구로는 MSI 군에서도 표준화학요법인 FOLFOX 제제를 이용하는 것이 가장 바람직하다. 그러나 어떠한 종류의 보조항암화학요법이 현미부수체의 상태에 따라 영향을 끼치는지에 관하여는 더 연구가 필요하다.



참고문헌

1. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 1626-1634, 2008
2. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A, Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer I: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350: 2343-2351, 2004
3. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, Young J, Walsh T, Ward R, Hawkins N, Beranek M, Jandik P, Benamouzig R, Jullian E, Laurent-Puig P, Olschwang S, Muller O, Hoffmann I, Rabes HM, Zietz C, Truongos C, Valavanis C, Yuen ST, Ho JW, Croke CT, O'Donoghue DP, Giaretti W, Rapallo A, Russo A, Bazan V, Tanaka M, Omura K, Azuma T, Ohkusa T, Fujimori T, Ono Y, Pauly M, Faber C, Glaesener R, de Goeij AF, Arends JW, Andersen SN, Lovig T, Breivik J, Gaudernack G, Clausen OP, De Angelis PD, Meling GI, Rognum TO, Smith R, Goh HS, Font A, Rosell R, Sun XF, Zhang H, Benhattar J, Losi L, Lee JQ, Wang ST, Clarke PA, Bell S, Quirke P, Bubb VJ, Piris J, Cruickshank NR, Morton D, Fox JC, Al-Mulla F, Lees N, Hall CN, Snary D, Wilkinson K, Dillon D, Costa J, Pricolo VE,

- Finkelstein SD, Thebo JS, Senagore AJ, Halter SA, Wadler S, Malik S, Krtolica K, Urosevic N: Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer* 85: 692-696, 2001
4. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA: Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst* 90: 675-684, 1998
 5. Bacolod MD, Barany F: Molecular profiling of colon tumors: the search for clinically relevant biomarkers of progression, prognosis, therapeutics, and predisposition. *Ann Surg Oncol* 18: 3694-3700, 2011
 6. Benatti P, Gafa R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M, Maestri I, Guerzoni L, Roncucci L, Menigatti M, Roncari B, Maffei S, Rossi G, Ponti G, Santini A, Losi L, Di Gregorio C, Oliani C, Ponz de Leon M, Lanza G: Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 11: 8332-8340, 2005
 7. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B, Jewell SD, Mayer RJ, Goldberg RM, Saltz LB, Warren RS, Redston M: Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 27: 1814-1821, 2009
 8. Carboni MC, Coderoni S: Effect of CPT on the DNA cleavage/religation reaction mediated by calf thymus Topoisomerase I: evidence of an inhibition of DNA religation. Inhibition of Topoisomerase I-mediated DNA religation by CPT. *Mol Biol Rep* 20: 129-133, 1994

9. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345, 2004
10. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, Kim CY, Roche PC, Burgart LJ, Thibodeau SN: Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 58: 3455-3460, 1998
11. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, Biesmans B, Van Laethem JL, Peeters M, Humblet Y, Van Cutsem E, Tejpar S: KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 19: 508-515, 2008
12. Des Guetz G, Lecaille C, Mariani P, Bennamoun M, Uzzan B, Nicolas P, Boisseau A, Sastre X, Cucherousset J, Lagorce C, Schischmanoff PO, Morere JF: Prognostic impact of microsatellite instability in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX. *Anticancer Res* 30: 4297-4301, 2010
13. Deschoolmeester V, Van Damme N, Baay M, Claes K, Van Marck E, Baert FJ, Wuyts W, Cabooter M, Weyler J, Vermeulen P, Lardon F, Vermorken JB, Peeters M: Microsatellite instability in sporadic colon carcinomas has no independent prognostic value in a Belgian study population. *Eur J Cancer* 44: 2288-2295, 2008
14. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J: Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients. *J Clin Oncol* 33:

1787-1796, 2015

15. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-1047, 2000
16. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61: 759-767, 1990
17. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J, Francini G, Shepherd LE, Francois Seitz J, Labianca R, Chen W, Cha SS, Heldebrant MP, Goldberg RM: Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 22: 1797-1806, 2004
18. Graziano F, Cascinu S: Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? *Ann Oncol* 14: 1026-1038, 2003
19. Haller DG, Taberero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 1465-1471, 2011
20. Han SW, Lee HJ, Bae JM, Cho NY, Lee KH, Kim TY, Oh DY, Im SA, Bang YJ, Jeong SY, Park KJ, Park JG, Kang GH, Kim TY: Methylation and microsatellite status and recurrence following adjuvant FOLFOX in

- colorectal cancer. *Int J Cancer* 132: 2209-2216, 2013
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-2342, 2004
 22. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, Tanaka Y, Imamura J, Imamura T, Ohta M, Ijichi H, Tateishi K, Kawakami T, Aragaki J, Matsumura M, Kawabe T, Omata M: Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 63: 8132-8137, 2003
 23. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57: 43-66, 2007
 24. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357: 2040-2048, 2007
 25. Juo YY, Johnston FM, Zhang DY, Juo HH, Wang H, Pappou EP, Yu T, Easwaran H, Baylin S, van Engeland M, Ahuja N: Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 25: 2314-2327, 2014
 26. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N: Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis

- suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 362: 841-844, 1993
27. Kim SH, Shin SJ, Lee KY, Kim H, Kim TI, Kang DR, Hur H, Min BS, Kim NK, Chung HC, Roh JK, Ahn JB: Prognostic value of mucinous histology depends on microsatellite instability status in patients with stage III colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 20: 3407-3413, 2013
 28. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S: Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol* 26: 126-132, 2015
 29. Lawes DA, SenGupta S, Boulos PB: The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. *Eur J Surg Oncol* 29: 201-212, 2003
 30. Lee JH, Yim SH, Won YJ, Jung KW, Son BH, Lee HD, Lee ES, Yoo KY, Ahn SH, Shin HR, Members of Korean Breast Cancer S: Population-based breast cancer statistics in Korea during 1993-2002: incidence, mortality, and survival. *J Korean Med Sci* 22 Suppl: S11-16, 2007
 31. Lothe RA, Peltomaki P, Meling GI, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Pylkkanen L, Heimdal K, Andersen TI, Moller P, Rognum TO, et al.: Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res* 53: 5849-5852, 1993
 32. Maestro ML, Vidaurreta M, Sanz-Casla MT, Rafael S, Veganzones S, Martinez A, Aguilera C, Herranz MD, Cerdan J, Arroyo M: Role of the

- BRAF mutations in the microsatellite instability genetic pathway in sporadic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 14: 1229-1236, 2007
33. Mendelsohn J, Baselga J: Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 21: 2787-2799, 2003
 34. Misset JL, Bleiberg H, Sutherland W, Bekradda M, Cvitkovic E: Oxaliplatin clinical activity: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 35: 75-93, 2000
 35. Munro AJ, Lain S, Lane DP: P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 92: 434-444, 2005
 36. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 96: 1420-1425, 2004
 37. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15: 246-250, 1997
 38. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, Giovannucci EL, Fuchs CS: CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 58: 90-96, 2009
 39. Oh SY, Kim do Y, Kim YB, Suh KW: Oncologic outcomes after adjuvant chemotherapy using FOLFOX in MSI-H sporadic stage III colon cancer. *World J Surg* 37: 2497-2503, 2013

40. Pino MS, Chung DC: The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 138: 2059-2072, 2010
41. Popat S, Houlston RS: A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 41: 2060-2070, 2005
42. Popat S, Hubner R, Houlston RS: Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 23: 609-618, 2005
43. Popovici V, Budinska E, Bosman FT, Tejpar S, Roth AD, Delorenzi M: Context-dependent interpretation of the prognostic value of BRAF and KRAS mutations in colorectal cancer. *BMC Cancer* 13: 439, 2013
44. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, Chua A, Shivasami A, Cummins MM, Murone C, Tebbutt NC: Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 29: 2675-2682, 2011
45. Rashid A, Shen L, Morris JS, Issa JP, Hamilton SR: CpG island methylation in colorectal adenomas. *Am J Pathol* 159: 1129-1135, 2001
46. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 349: 247-257, 2003

47. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, Dietrich D, Biesmans B, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Van Cutsem E, Bosman F: Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 28: 466-474, 2010
48. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirota N, Elfring GL, Miller LL: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343: 905-914, 2000
49. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, Fields AL, Mayer RJ: Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 25: 3456-3461, 2007
50. Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML: Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 1193-1197, 2000
51. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML: Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 65: 6063-6069, 2005
52. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR,

- French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S: Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 28: 3219-3226, 2010
53. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, Cassidy J, Jodrell D, Koralewski P, Levine EL, Marschner N, Maroun J, Garcia-Alfonso P, Tujakowski J, Van Hazel G, Wong A, Zaluski J, Twelves C, Group XAS: Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 14: 1735-1743, 2003
54. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Hoersch S, Rittweger K, Haller DG: Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2015
55. Schubert S, Shannon K, Bollag G: Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer* 7: 295-308, 2007
56. Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, Hernandez NS, Chen X, Ahmed S, Konishi K, Hamilton SR, Issa JP: Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 18654-18659, 2007
57. Sideris M, Papagrigoriadis S: Molecular biomarkers and classification models in the evaluation of the prognosis of colorectal cancer. *Anticancer Res* 34:

2061-2068, 2014

58. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, Kim GP, Yothers G, Allegra C, Moore MJ, Gallinger S, Sargent DJ: DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 103: 863-875, 2011
59. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnoli MM, Nelson GD, Goldberg RM, Sargent DJ, Alberts SR: Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 31: 3664-3672, 2013
60. Taieb J, Taberero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, Thaler J, Bridgewater J, Petersen LN, Blons H, Collette L, Van Cutsem E, Rougier P, Salazar R, Bedenne L, Emile JF, Laurent-Puig P, Lepage C, Investigators P-S: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 862-873, 2014
61. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 260: 816-819, 1993
62. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kroning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schuller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J,

- Scheithauer W: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352: 2696-2704, 2005
63. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25: 1658-1664, 2007
64. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319: 525-532, 1988
65. Walko CM, Lindley C: Capecitabine: a review. *Clin Ther* 27: 23-44, 2005
66. Webber EM, Kauffman TL, O'Connor E, Goddard KA: Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. *BMC Cancer* 15: 156, 2015
67. Woynarowski JM, Faivre S, Herzig MC, Arnett B, Chapman WG, Trevino AV, Raymond E, Chaney SG, Vaisman A, Varchenko M, Juniewicz PE: Oxaliplatin-induced damage of cellular DNA. *Mol Pharmacol* 58: 920-927, 2000
68. Wright CM, Dent OF, Barker M, Newland RC, Chapuis PH, Bokey EL, Young JP, Leggett BA, Jass JR, Macdonald GA: Prognostic significance of extensive microsatellite instability in sporadic clinicopathological stage C colorectal cancer. *Br J Surg* 87: 1197-1202, 2000
69. Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, Parc Y, Louvet C, de Gramont

A, Tiret E, Dumont S, Gayet B, Validire P, Flejou JF, Duval A, Praz F: Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol* 21: 772-780, 2010



-ABSTRACT-

Is There a Role of Microsatellite Status as a Predictor for Outcome of Colon Cancer?

Byung Hee Kang

Department of medicine

The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Kwang Wook Suh)

Recently, colon cancer showing microsatellite instability (MSI) proved to be different from microsatellite stable (MSS) cancer biologically and MSI usually had better prognosis. However in stage III colon cancer, benefit of MSI has not been exerted by adjuvant chemotherapy. The purpose of this study was to evaluate the relationship between MSI status and chemotherapeutic regimens. From 2003 to 2008, MSI status was determined in 172 patients with stage II and III colon cancer whose primary cancers were curatively resected. Mean age was 61 and male was 92. Survival was similar between MSI-high and MSS. Stage III colon cancer was 75 patients and MSI-H was identified in 10 patients (13.3%). All the patients were treated with FOLFOX or capecitabine. The overall survival was not

significantly different between MSS and MSI patients in stage II and III colon cancer. (P=0.608). But no recurrence was reported in stage II MSS colon cancer. In stage III colon cancer, MSI status was not affect to overall survival in both FOLFOX(p=0.516) and capecitabine(p=0.438) group. In MSI group, kind of chemotherapy was not affect to OS(p=0.608) and DFS(p=0.628) From this small sized, retrospective study, we found MSI status might not be considered to decide kinds of adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer.

Key words: colon cancer, microsatellite instability, chemotherapy, FOLFOX, capecitabine