



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 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

근치적 수술을 시행받은 국소진행성
위암환자에서 정주
면역항암화학요법과 경구
면역항암화학요법의 제 3상 임상연구

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

안 미 선

근치적 수술을 시행받은 국소진행성
위암환자에서 정주
면역항암화학요법과 경구
면역항암화학요법의 제 3상 임상연구

지도교수 최 진 혁

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2010년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과/의학전공

안 미 선

안미선의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 최진혁 인

심사위원 이광재 인

심사위원 한상욱 인

아주대학교 대학원

2009년 12월 21일

근치적 수술을 시행받은 국소진행성 위암환자에서 정주 면역항암화학요법과 경구 면역항암화학요법의 제 3상 임상연구

목적: 국소진행성 위암으로 근치적 수술을 시행받은 위암환자에서 보조 항암요법으로서 정주 5-fluorouracil, mitomycin-C 및 polysaccharide-K 면역항암화학요법과 경구 UFT 및 polysaccharide-K 면역항암화학요법을 무작위 배정하에 시행하여 전체 생존율, 무병 생존율, 독성을 비교한다.

방법: 2002 년 5 월부터 2005 년 10 월까지 아주대학교 병원에서 근치적절제술을 받은 American Joint Committee on Cancer (AJCC)에서 지정한 병기 IB-III B 의 위암환자들을 5-fluorouracil(이하 5-FU), mitomycin-C (이하 MMC), polysaccharide-K (이하 PSK)를 투약하는 정주 면역항암화학요법군 (이하 정주군)과 UFT, polysaccharide-K 를 투약하는 경구 면역항암화학요법군 (이하 경구군)으로 무작위 배정하였다. 정주군은 5-FU 500 mg/m² 를 매주 1 회씩 총 24 회 (24 주간) 투여 하고 MMC 8 mg/m² 을 6 주 간격으로 총 4 회 투여하였다. 경구군은 UFT 를 체표면적에 따라 400 mg ~ 600mg 을 총 12 개월간 경구 투여하였다. PSK 는 양군 모두 1 회 1g 씩 하루에 3 회 경구 투여(총 3 g)하며 총 4 개월간 투여하였다. 본 연구의 1 차 최종 목표는 전체 생존율(overall survival)이었고 그 외에 무병 생존율(disease free survival) 및 독성에 대해 알아보았다.

결과: 총 364 명을 목표로 하였으나 82 명의 환자가 연구에 등록되었고 정주군에 44 명, 경구군에 38 명이 각각 무작위 배정되었다. 생존자의 중앙추적기간은 72 개월 (47-87 개월)이었고 5 년 전체 생존율은 정주군이 77%, 경구군이 66%였고(P=0.244), 5 년 무병 생존율은 정주군이 75%, 경구군이 60%(P=0.385)로 두 군간의 전체 생존율 및 무병 생존율에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 독성은 정주 면역항암화학요법에서 더 많이

나타났으며 양군 모두 백혈구감소증이 가장 흔하게 나타났다. (정주군 79%, 경주군 52% P =0.025)

결론: 위암의 근치적 절제술 후 보조항암화학요법으로써 경구 UFT 를 이용한 경구 면역항암화학요법은 5-FU 와 MMC 를 투약한 정주 면역항암화학요법에 비해 동등한 효과를 나타내주었고 독성은 낮은 경향을 보여주었다. 이러한 결과는 향후 항암화학요법에 대한 환자들의 순응도를 높이고 불편을 덜어줄 수 있을 것이라고 생각된다. 계획한 만큼 환자를 모집하지 못하였기 때문에 추후 정주항암화학요법과 경구항암화학요법이 실제로 동등한 효과가 있는지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

핵심어 : 무작위 배정 제 3 상 임상연구, 위암, 보조항암화학요법, 5-fluorouracil, mitomycin-C, polysaccharide-K, UFT

차 례

국문요약	i
차례	ii
그림차례	iii
표차례	iv
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
A. 피험자 선정기준 및 제외기준	3
B. 시험 설계	3
1. 약제의 투여방법	4
2. 투여 용량의 조절	4
C. 관찰 및 검사	5
D. 통계학적 분석	6
1. 피험자 수 및 그 근거	6
2. 치료 효과 및 독성의 평가	6
III. 결과	7
A. 환자군의 특성	7
B. 독성	10
C. 전체 생존율과 무병 생존율	13
IV. 고찰	16
V. 결론	19

참고문헌 20

ABSTRACT 27



그림 차례

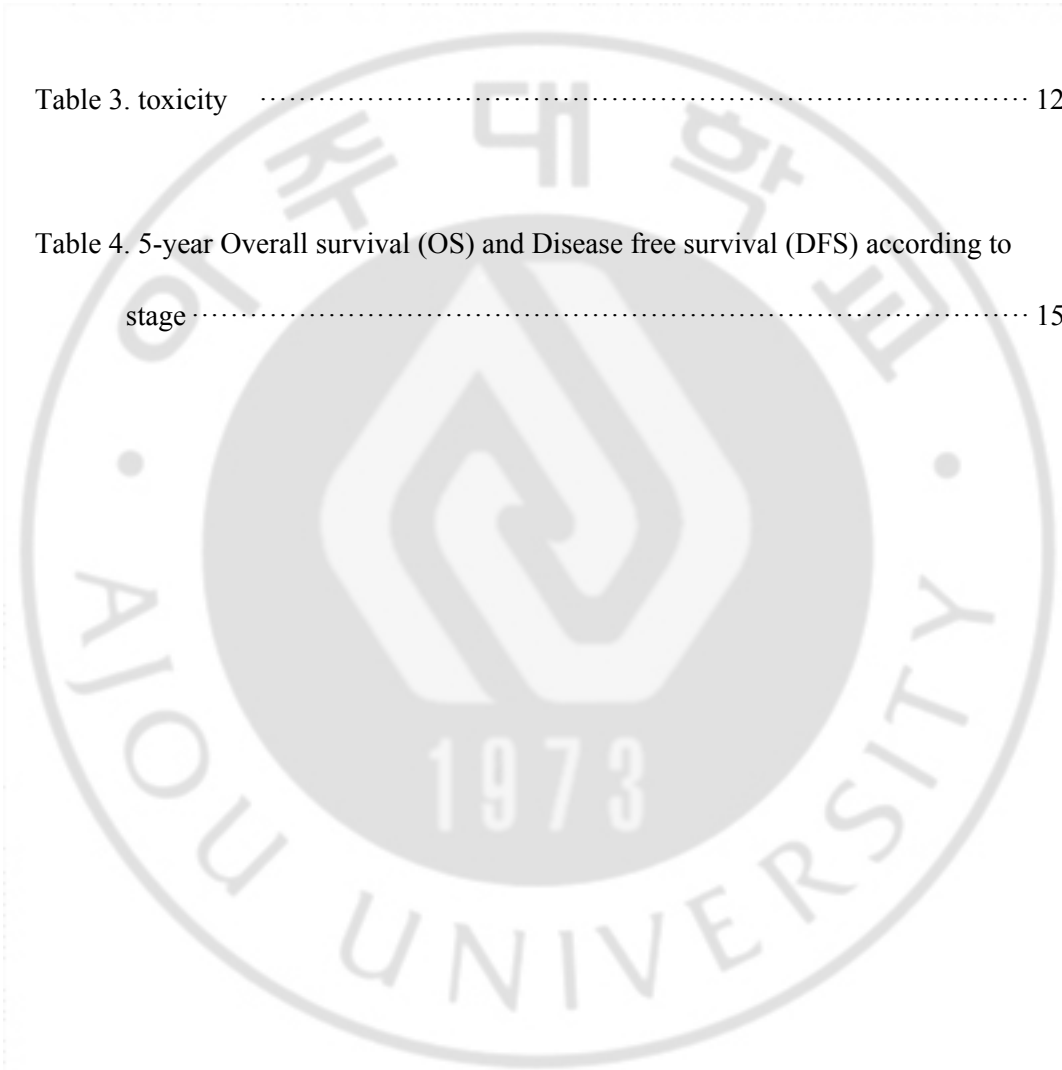
Fig. 1. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (A) and Disease-free

Survival (B) 14



표 차례

Table 1. Patients Characteristics	8
Table 2. Adverse Events, according to treatment group	11
Table 3. toxicity	12
Table 4. 5-year Overall survival (OS) and Disease free survival (DFS) according to stage	15



I. 서 론

위암은 우리나라에서 가장 흔하게 발생하는 암으로써 2005 년 한국중앙암등록 연례 보고서에 의하면 전체암 발생 중 남자에서 21.9%, 여자의 경우는 13.5%를 차지하였다(Lee, 2008) . 위암의 완치를 위해서는 근치적 위절제술이 가장 중요한 치료이며 위점막이나 점막하층을 침범한 조기 위암의 경우는 95% 이상의 완치율을 기대할 수 있다(Fuchs 과 Mayer, 1995; Peter 등, 2007) . 그러나 국소 진행성 위암의 경우는 근치적 위절제술에도 불구하고 상당수의 환자에서 국소 혹은 전신적 재발이 발생하여 사망한다 (Fuchs 과 Mayer, 1995; Peter 등, 2007) .

위암환자에서 근치적 절제술 후 재발하는 원인은 외과적 절제 후에도 잔존하는 미세잔유 혹은 전이 암세포에 기인한다 (Kelsen, 1996; Peter 등, 2007) . 따라서 근치적 수술 후 항암화학요법을 시행하여 잔유 암세포들을 제거하고 재발율을 감소 및 생존율을 향상시키고자 하는 시도는 오래 전부터 시행되어 왔다(Kelsen, 1996; Peter 등, 2007) . 그러나 대부분의 무작위 전향적 연구들이 소규모로 조사되었으며, 그 결과 생존율 향상효과가 없거나 있어도 아주 작은 것만을 보고하여 논란이 되어 왔다(Krook 등, 1991; Hermans 등, 1993; Lise 등, 1995; Macdonald 등, 1995; Kelsen, 1996; Cirera 등, 1999; Earle 과 Maroun, 1999; Mari 등, 2000; Park 과 Mok, 2008) . 과거 몇 개의 메타분석에서(Earle 과 Maroun, 1999; Mari 등, 2000; Janunger 등, 2002; Panzini 등, 2002) 보조항암화학요법에 의한 통계적으로 유의한 생존율 향상 효과들이 보고되었으나 대상 환자군의 이질성들 때문에 확실한 결론을 내리기에는 어려움이 있었다(Park 과 Mok, 2008) . 이와 같이 보조항암화학요법의 역할이 명확하게 정립되지 않았음에도 불구하고 우리나라와 일본 등에서는 조기 위암을 제외한 대부분의 위암환자에서 항암화학요법이 수술 후 표준치료로 시행되고 있다(Kelsen, 1996) . 한가지 주목할 점은 우리나라나 일본을 중심으로 항암화학 요법에 비특이적 면역증강 약제를 첨가하는 면역항암화학요법을 시행할 때 보조항암화학요법에 비해서 재발율의 감소와 생존율의 의미 있는 향상을 보여주었다는 무작위 배정 임상연구결과들이

보고되어 위암에서 보조치료의 한가지 가능성을 제시해주고 있다. (Kim 등, 1992; Nakazato 등, 1994; Kelsen, 1996; Kim 등, 1998).

대체적으로 항암화학요법 약제들은 정맥 내로 투여하게 되는데 이러한 항암제의 정맥 내 투여는 환자들에게 적지 않은 불편을 필연적으로 초래한다. 즉 치료기간 동안 병원에 입원하거나 외래로 내원하여야 하는 번거로움, 항암제의 정맥주사에 따른 불편감, 항암제에 의한 독성을 평가하거나 용량을 결정하기 위해 혈액학적 검사를 빈번하게 시행해야 하는 문제 등이 동반되게 된다(Liu 등, 1997; DeMario 과 Ratain, 1998). 위암과 대장암을 중심으로 경구 fluoropyrimidine 제제에 대한 연구 결과가 다수 보고되고 있으며 특히 진행성 대장암에서 uracil+tegafur (이하 UFT) 나 capecitabine 등의 경구 항암제와 기존의 5-fluorouracil (이하 5-FU)+leucovorin 병용요법을 비교한 연구 결과 거의 동등한 생존율을 나타내었고 capecitabine 의 경우는 오히려 우월한 관해율을 보여주어 경구 항암화학요법의 간편성과 경제성들을 고려할 때 정맥주사 요법을 대체할 수 있는 가능성을 조심스럽게 제시하고 있다(DeMario 과 Ratain, 1998; Takiuchi 과 Ajani, 1998; Ohwada 등, 2004; Lembersky 등, 2006).

따라서 연구자 등은 국소진행성 위암으로 근치적 위절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 UFT 및 비특이적 면역증강제인 polysaccharide-K (이하 PSK)를 경구 투여하는 복합면역항암화학요법을 시행할 경우의 치료효과를 5-FU 및 mitomycin-C (이하 MMC) 정주 항암화학요법에 PSK 를 병용 투여하는 면역항암화학요법을 대조군으로 하는 무작위 배정에 의한 제 3 상 임상연구를 시행하여 비교 분석하고, 치료에 의한 독성을 평가하고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

A. 피험자 선정기준 및 제외기준

위선암 (gastric adenocarcinoma)이 병리조직학적으로 확진된 환자 중 일본 위암 연구회의 정의(JRSGC, 1981)에 의한 근치적 위절제술 (아전 혹은 전절제술)이 시행된 환자 (① 절제연에 암세포 침윤이 없음, ② 충분한 림프절 절제가 이루어짐 (R number \geq N number), ③ 원격전이 없음, ④ 침윤된 주위 장기 혹은 구조에 대한 en-bloc 절제가 시행됨, ⑤ 육안적 잔유 병변 없음); 병리학적 병기상 American Joint Committee on Cancer 병기(AJCC, 2002) IB, II, IIIA, IIIB에 해당하는 환자 (조기위암-암세포 침윤이 점막층 혹은 점막하층에 국한된 경우-은 제외한다.); 위절제술 후 최소 2주 경과한 환자; 연령은 20세 - 75세; 전신수행상태가 ECOG 기준으로 0-2인 경우; 적절한 골수 기능을 가진 경우 (백혈구 \geq 4000/ul 혈소판 \geq 100,000/ul); 적절한 신기능을 가진 경우 (혈청 creatinine \leq 1.3 mg/dl); 적절한 간기능을 가진 경우 (혈청 총 bilirubin \leq 2.0 mg/dl 이고 AST/ALT \leq 2x 정상 상한치); 심장, 폐 등에 현저한 기능 장애가 없는 경우; 본 임상연구에 자의로 참여 결정하고 치료승낙서에 서명한 경우에 피험자로 선정되었다. 암진단의 과거력이 있는 경우 (자궁경부상피내암과 피부의 기저세포암은 제외); 항생제 투여를 요하는 활동성 세균감염증이 있는 경우; 수유이거나 임신 중이 아님이 확인되지 않은 경우; 정신질환, 혹은 간질이 있는 경우; 수술 후 4주 이상 경과된 경우는 피험자 선정에서 제외하였다.

B. 시험설계

본 임상연구의 설계는 근치적 위절제술을 시행 받은 위암환자에서 경구 면역항암화학요법 (이하 경구군)의 치료효과와 독성을 평가하기 위해 정주 면역항암화학요법 (이하 정주군)을 대조군으로 하여 무작위 배정하에 진행되는 병행설계이며 맹검을 하지 않는 공개 시험으로 치료군 배정과 독성 평가에 객관성을 유지하기 위하여 피험자를 경구 UFT+PSK 군과 정주 FM+PSK 군으로

무작위 배정하여 타당한 연구 결과를 얻고자 하였다. 무작위 배정의 층화 변수는 병기 (IB 및 II vs. IIIA 및 IIIB) 및 원발종양의 크기 ($\leq 5\text{cm}$ vs. $>5\text{cm}$)로 정의하였다. 본 연구의 1 차 목표는 전체 생존율이며 2 차 목표는 무병 생존율과 독성평가였다. 독성의 평가는 WHO 기준(Miller 등, 1981) 을 사용하였다.

1. 약제의 투여방법

항암화학요법은 수술 후 2-4 주 사이에 시작하는 것을 원칙으로 하였다. 정주군에 배정받은 환자는 5-FU 500 mg/m^2 을 100 ml 생리 식염수에 용해하여 30 분 점적 정주하며 매주 1 회씩 총 24 회 (24 주간) 투여하고 MMC 8 mg/m^2 을 20 ml 생리 식염수에 용해하여 약 5-10 분간에 걸쳐 정주 하며 6 주 간격으로 투여하며 총 4 회 투여하였다. 제 1 회차 투여는 5-FU 1 회차 투여와 동시에 시행하였다. PSK 는 1 회 1g 씩 하루에 3 회 경구 투여(총 3 g)하며 총 4 개월간 투여하였다. 경구군에 배정받은 환자는 UFT 를 아래 용량대로 총 12 개월간 경구 투여하였다. 체표면적 $\geq 1.75\text{ m}^2$ 1 회 300 mg 을 12 시간 간격으로 하루에 2 회 투여 (총 600 mg); 체표면적 $1.5\text{-}1.74\text{ m}^2$ 오전 300 mg, 저녁 200 mg 을 12 시간 간격으로 하루 에 2 회 투여 (총 500 mg); 체표면적 $<1.5\text{ m}^2$ 1 회 200 mg 을 12 시간 간격으로 하루에 2 회 투여 (총 400 mg)하였다. PSK 는 정주군과 같은 방법으로 투여하였다.

2. 투여 용량의 조절

과립구수 $\geq 1500/\mu\text{l}$ (혹은 $\geq 1000/\mu\text{l}$ 및 백혈구수 $\geq 3000/\mu\text{l}$) 혈소판 $\geq 80,000/\mu\text{l}$ 경우 항암제 투여를 시행하며 상기 수치 미만인 경우는 1 주 치료를 연기하였고. 과립구수가 $1500\text{-}1999/\mu\text{l}$ 혹은 혈소판수 $100,000\text{-}149,999/\mu\text{l}$ 인 경우는 약제용량을 25% 감량하며 과립구수 $1000\text{-}1499/\mu\text{l}$ 이며 백혈구수가 $\geq 3000/\mu\text{l}$ 인 경우 혹은 혈소판수 $80,000\text{-}99,999/\mu\text{l}$ 인 경우는 약제용량을 40% 감량하였다. 과립구와 혈소판에 대한 WHO 기준 (27) 3 도, 혹은 4 도의 독성이 발생한 경우는 과립구수 $\geq 2000/\mu\text{l}$ 혈소판 $\geq 150,000/\mu\text{l}$ 로 회복된 경우에도 약제의 용량을 25% 감량하였다. G-CSF 혹은 GM-CSF 는 연구자의 판단에 따라 사용 가능하도록 하였다. 치료직전 간기능 및 신기능에 따라 총 bilirubin 과 AST/ALT $<1.5\text{ mg/dl}$ 및

<60 U/L 이면 100%; 1.5 -3.0 mg/dl 혹은 60-180 U/L 이면 75%; >3.0 mg/dl 혹은 >180 U/L 이면 연기하였고, creatinine \leq 1.3 mg/dl 이면 100%; 1.4-2.0 mg/dl 이면 75%; >2.0 mg/dl 이면 연기하였다. 항암화학요법도중 WHO 기준 (27) 2 도의 독성 (상기 과립구 및 혈소판 독성 및 탈모를 제외한 모든 독성)이 발생한 경우는 용량을 25% 감량하여 투여하며 다음 회에는 독성에서 회복 된 경우는 처음 계획된 용량을 투여하는 것을 원칙으로 하였다. 3 도 혹은 4 도의 독성이 발생하면 독성에서 회복될 때까지 치료를 연기하며 다음 회부터는 약제의 용량을 25% 감량하여 투여하였다. 단 오심, 구토의 경우는 진토제에 의해 적절히 조절될 수 있을 것으로 연구자가 판단할 경우는 용량을 감량하지 않을 수도 있도록 하였다. 치료 도중 암의 재발이 증명된 피험자; 중환자실 가료를 요하는 등 생명을 위협하는 독성이 발생한 경우; 환자의 전신 수행상태가 4 도인 경우; 더 이상의 치료를 거부하는 피험자의 경우는 임상연구를 중단하는 것을 원칙으로 하였다.

C. 관찰 및 검사

경구군 환자는 문진 및 이학적 검사 그리고 혈액학적 검사- 전혈구수 (백혈구 및 각 분획, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈소판)-를 항암화학요법 시행 후 6 주간은 매주, 이후 6 주간은 는 격주, 이후 9 개월간은 월 1 회 시행하였고, 혈청화학검사 (calcium, phosphorus, glucose, uric acid, BUN, creatinine, cholesterol, protein, albumin, 총 bilirubin, alkaline phosphatase, AST, ALT) 및 혈청 전해질 검사 (Na, K, Cl, CO₂)는 항암화학요법 직전 시행하며 이후는 4 주마다 6 개월간 시행하며 이후 6 개월 간은 격월로 시행하였다. 정주군 환자는 문진 및 이학적 검사 그리고 혈액학적 검사 (백혈구 및 각 분획, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈소판)를 매주 시행하였고 혈청화학검사 (calcium, phosphorus, glucose, uric acid, BUN, creatinine, cholesterol, protein, albumin, 총 bilirubin, alkaline phosphatase, AST, ALT) 및 혈청 전해질 검사 (Na, K, Cl, CO₂)를 항암화학요법 직전 시행하며 이후는 4 주마다 시행하였다. 치료 종료 후에는 문진 및 이학적 검사를 3 년간 매 3 개월, 2 년간 매 6 개월, 이후는 1 년 마다 시행하였고 전혈구수, 혈청 생화학검사, 흉부 X-선, 복부 전산화 단층촬영을 치료 시작 6 개월 후 (정주 요법시에는 항암화학요법 종료 직후) 시행하며 이후 매 6 개월 마다 5 년간 시행,

이후는 1 년 마다 시행하였다. 위내시경 혹은 위투시는 치료 시작 6 개월 후 (정주 요법시에는 항암화학요법 종료 직후) 시행하며 이후는 1 년 마다 시행하였다.

D. 통계학적 분석

1. 피험자 수 및 그 근거

본 연구는 경구군 (실험군)의 정주군 (대조군)에 대한 생존율의 비열등성을 검증하고자 하는 것으로써, 표본 수 산정을 위한 가정은 다음과 같았다. 대조군으로 사용되는 정주군의 5 년 전체 생존율은 아주대학교 병원에서 1994 년부터 1996 년까지 근치적 수술 후 보조항암화학요법을 시행 받은 IB, II, IIIA, IIIB 기 위암 환자 85 명의 5 년 전체 생존율인 58.8%로 각각 추정하였다(Choi 등, 2001) . 실험군의 사망율이 대조군에 비해 13% 이상 높지 않을 경우, 치료효과가 열등하지 않을 것으로 간주하였고 전체 1 중 오류는 5%(α), 2 중 오류는 20%(β)로 하였다. 마지막 참여자의 등록시점부터 최종 분석까지의 기간(minimal follow-up duration)은 72 개월이었다. 이러한 가정하에 요구되는 피험자 수는 총 368 명(각 군당 184 명) 이었다 (Freedman, 1982)

2. 치료 효과 및 독성의 평가

본 임상연구의 피험자로부터 얻어지는 모든 자료는 intention to treatment 분석법을 원칙으로 하였다. 본 연구의 치료 효과는 전체 생존율 및 무병 생존율로 평가하였고 전체 생존율 및 무병 생존율은 Kaplan-Meier 방법(Kaplan 과 Meier, 1958) 으로 구하였다. 무병 생존기간은 수술일부터 재발, 이차성 원발암, 혹은 모든 원인에 의한 사망이 확인된 시점으로 정의하였고 전체 생존기간은 수술일부터 사망이 확인된 시점으로 정의하였다. 양군간의 생존율의 차이는 log-rank test 를 사용하여 검증하며, 각 군간의 특성비교에는 Fisher's exact test 를 사용하여 분석하였다.

III. 결 과

A. 환자군의 특성

2002년 5월부터 등록을 시작하였으나 환자 등록이 저조하여 2005년 10월 까지 82명이 모집된 후 등록을 종료하였다. 등록된 환자 82명 중 44명은 정주군에, 38명은 경주군에 각각 무작위 배정되었다. 두 그룹은 기본 임상적 특징에서 차이는 없었다(Table. 1).



Table 1. Patients Characteristics

	IV arm (N=44)	PO arm (N=38)	P value
Age			0.841
Median	55	49	
Range	26-68	37-70	
Gender - No.(%)			0.499
Male	29 (65.9)	22 (57.9)	
Female	15 (34.1)	16 (42.1)	
Operation type - No.(%)			0.366
Subtotal	30 (68.2)	22 (57.9)	
Total	14 (31.8)	16 (42.1)	
Stage - No.(%)			0.850
IB	4 (9.1)	2 (5.3)	
II	15 (34.1)	14 (36.8)	
IIIA	15 (34.1)	15 (39.4)	
IIIB	10 (22.7)	7 (18.5)	
Tumor size (cm) - No.(%)			0.504
> 5.7 ^a	27 (61.4)	20 (52.6)	
≤ 5.7	17 (38.6)	18 (47.4)	
Tumor location - No.(%)			0.953
Lower	18 (40.9)	13 (34.2)	
Mid	12 (27.3)	10 (26.3)	

Upper	8 (18.2)	9 (23.7)	
Diffuse	4 (9.1)	3 (7.9)	
Overlapped	1 (2.3)	1 (2.6)	
Multifocal	1 (2.3)	2 (5.3)	
Borrmann type - No.(%)			1.000
I	2 (4.5)	2 (5.3)	
II	8 (18.2)	6 (15.8)	
III	27 (61.4)	23 (60.5)	
IV	7 (15.9)	7 (18.4)	
Lauren's classification - No.(%)			0.586
Diffuse	20 (49.5)	18 (47.4)	
Intestinal	13 (29.5)	8 (21.1)	
Mixed	6 (13.6)	4 (10.5)	
Unclassified	5 (11.4)	8 (21.1)	

a. 5.7 cm: means median tumor size

B. 독성

정주군에서 42명, 경구군에서 33명의 자료를 분석하여 독성을 평가하였다. 정주군에서 2명, 경구군에서 4명이 무작위배정 이후 환자의 의사에 따라 정주 또는 경구군으로 전환하였고, 경구군 환자 중 1명이 투약을 받지 않아 분석에서 제외되었다. 대부분의 독성이 정주군에서 더 많이 나타났으며(Table. 2), 특히 2도 이상의 독성을 비교했을 때 호중구감소증, 혈소판감소증 및 오심, 구토는 통계학적으로 유의하게 정주군에서 더 많은 빈도로 나타났다(Table. 3). 치료관련사망 및 4도의 독성은 양군 모두 없었으나 총 8명(10%)의 환자가 치료 중 또는 치료완료 후 1개월 내에 입원치료를 받았다. 3명이 장폐색 (정주군 2명, 경구군 1명), 3명이 문합부 협착 (정주군 2명, 경구군 1명), 1명이 3도의 오심, 구토 (정주군), 그리고 1명이 호중구감소성 발열(정주군)로 입원치료를 받았다.

Table 2. Adverse Events, according to treatment group^a

Event	IV(n=42)			PO(n=33)		
	grade1	grade 2	grade 3	grade 1	grade 2	grade 3
	No. of patients			No. of patients		
Neutropenia	4	15	18	7	10	7
Thrombocytopenia	7	6	2	1	0	0
Elevated AST/ALT ^b	2	0	1	1	1	0
Elevated total bilirubin	1	0	0	4	0	0
Nausea/ Vomiting	13	23	4	14	6	3
Stomatitis	11	1	0	7	0	0
Diarrhea	17	4	0	11	1	0
Constipation	14	2	1	4	1	0
Skin	7	0	0	3	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Neuropathy	15	1	0	14	0	0
Headache	16	3	0	9	0	0
Dizziness	4	0	0	7	0	0
General weakness	5	0	0	0	0	0
Fatigue	6	1	0	2	0	0
General ache	1	1	0	1	0	0
Fever	1	1	0	0	0	0
Indigestion	2	0	0	3	0	0

- a. Excluding patients who changed regimen or refused chemotherapy
- b. AST denotes aspartate aminotransferase, and ALT alanine aminotransferase

Table 3. toxicity (WHO grade 2, 3 n=75)

	IV arm (n=42)	PO arm (n=33)	P value
Hematologic			
Neutropenia	79%	52%	0.025
Thrombocytopenia	19%	0%	0.008
Non-hematologic			
Nausea/ Vomiting	64%	27%	0.001

Excluding patients with change of regimen or refusal of chemotherapy

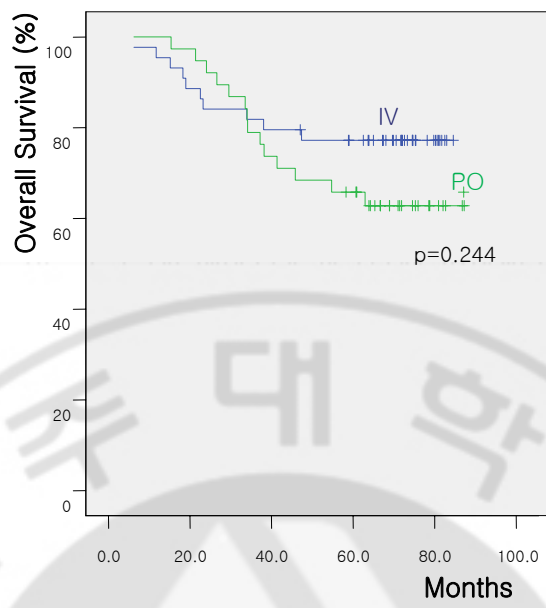
C. 전체 생존율과 무병 생존율

2009년 8월까지 생존자들의 중앙 추적관찰한 기간은 양군 모두 72개월(47-87개월)이었다. 총 24명이 사망하였고 정주군에서 10명, 경구군에서 14명이 사망하였다. 사인은 재발이 21명 (정주군: 9명 경구군: 12명), 교통사고로 사망한 경우가 정주군에서 1명, 원인미상이 경구군에서 2명이었다.

5년 전체 생존율은 정주군이 77%, 경구군이 66%로 유의한 차이가 없었다. ($p=0.244$). (Fig. 1-A) 각 군에서의 병기별 5년 전체 생존율은 IIIB기에서만 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.010$) (Table. 4). 5년 무병 생존율은 정주군이 75%, 경구군이 60%로 역시 유의한 차이는 없었으며($p=0.385$) (Fig. 1-B), IIIB기에서만 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.037$) (Table. 4).

총 28명이 재발하였고 정주군에서 13명 (30%), 경구군에서 15명(39%)이 재발하였다. 재발부위로는 양군 모두 복막전이 가장 많았고 (정주군 6명(46%), 경구군 7명(47%) 그 외에 재발부위로는 수술접합부, 간, 대장, 소장, 폐, 난소, 척추, 림프절 등이 있었다.

A



B

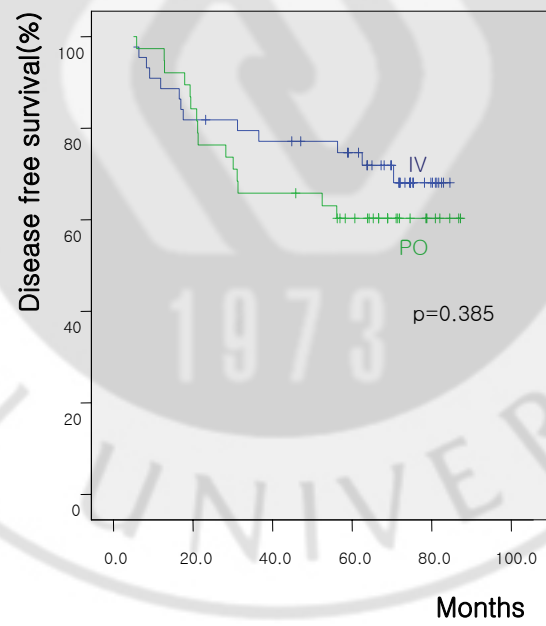
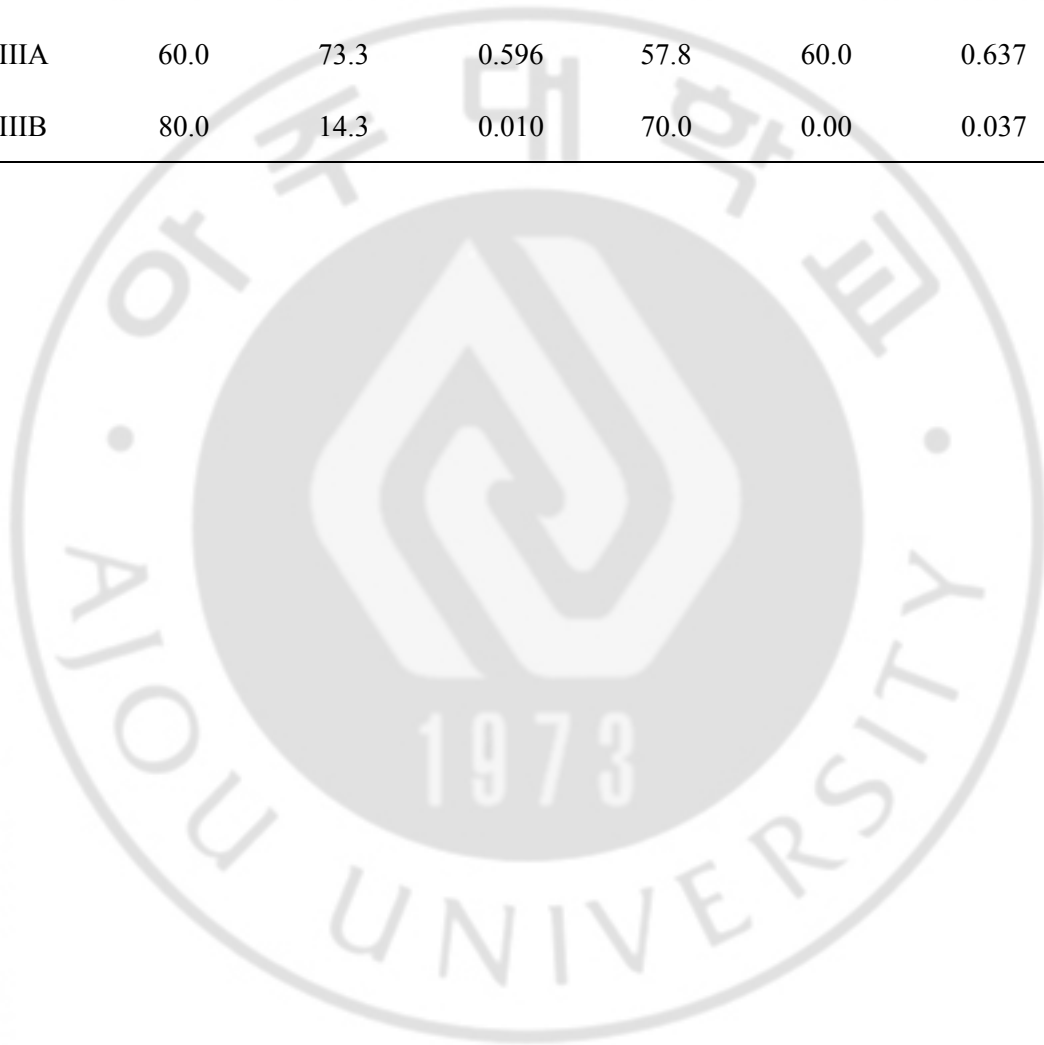


Fig. 1. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Disease-free Survival

Table 4. 5-year Overall survival (OS) and Disease free survival (DFS) according to stage.

	OS (%)			DFS (%)		
	IV	PO	P value	IV	PO	P value
IB	100	100	1.000	100	100	1.000
II	86.7	88.0	0.643	86.7	78.6	0.596
IIIA	60.0	73.3	0.596	57.8	60.0	0.637
IIIB	80.0	14.3	0.010	70.0	0.00	0.037



IV. 고 찰

위암의 진단, 조직학적 분류, 분자생물학적 분류, 그리고 치료에서의 많은 발전이 있었지만 진행성 위암환자들의 예후는 크게 향상되지 않았으며 이러한 이유로 진행성 위암의 치료에 있어서 항암화학요법의 역할이 점차 중요한 부분을 차지하게 되었다. 국소진행성 위암의 수술 후 장기 생존율은 병기와 가장 밀접한 관계를 나타내며 미국의 경우는 IB 기의 경우는 40-45%, II 기 약 30%, IIIA 기 약 15%, IIIB 기와 IV 기는 10% 미만의 저조한 5 년 생존율을 나타내고 있다(Maruyama 등, 1996; Peter 등, 2007) . 우리나라나 일본의 경우는 서구의 경우와 비교해서는 우월한 성적을 보여주어 일본의 경우는 IB 기 약 90%, II 기 70%, IIIA 기 약 50%, IIIB 기 30%, IV 기 10% 정도의 5 년 생존율을 보이며, 근치적 절제술을 시행 받은 697 명의 위암환자의 생존율을 69 개월의 평균추적 기간을 통해 분석한 최 등의 논문에 의하면 II 기 70 %, IIIA 기 53%, IIIB 기 30% 정도의 5 년 생존율을 보여주어 일본과 유사한 결과를 나타내어 주고 있다(Choi 등, 1996; Maruyama 등, 1996; Peter 등, 2007) . 그러나 구미와 비교하여 우월한 생존율에도 불구하고 상당수의 국소 진행성 위암 환자는 재발하여 사망하게 된다(Choi 등, 1996; Maruyama 등, 1996; Peter 등, 2007) . 따라서 수술적 절제가 가능한 진행 위암환자에서의 항암화학요법 및 다학제 통합진료적 접근에 대한 연구가 많이 이루어지고 있으며 최근 위암에서 보조항암화학요법의 역할을 증명한 대규모 전향적 연구들이 발표되었다.

미국에서 시행된 INT 0116 trial (Intergroup 0116)은 근치적 위절제술을 받은 위암환자를 대상으로 5-FU 와 leucovorin 으로 보조항암화학요법을 하면서 동시에 보조항암방사선요법을 시행한 III 상 연구로 전체 생존율 및 무재발 생존율(relapse-free survival)의 향상을 보고하였다(Macdonald 등, 2001; Macdonald 등, 2004) . 또한 유럽에서 시행된 MAGIC trial (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy)은 수술 전후 (perioperative) 3 제 항암요법(epirubicin, cisplatin, infusional fluorouracil)에 대한 III 상 연구로 이 연구 역시 생존기간 및 무진행 생존기간에서 수술단독 치료군에 비해 우월한 성적을

나타냈다(Cunningham 등, 2006). 그 결과로 서구에서는 진행성 위암의 표준치료로 받아들여지고 있으나 INT 0116 trial 과 MAGIC trial 에서 제한된 림프절 절제술(D2 미만)을 받았거나 비근치 수술의 예가 많이 포함되어 있어 D2 절제술을 표준치료로 하는 우리나라에서 이 연구결과를 표준치료로 받아들여 적용하는 것은 문제가 있다(Song, 2006; Kim, 2007; Park 과 Mok, 2008). 또한 우리나라처럼 위암의 유병율이 높은 나라에서 생존율을 향상시키기 위해서는 치료약물 및 방법 못지않게 중요한 것이 치료에 대한 환자들의 순응도이다. 순응도를 높이기 위해서는 보다 간편하고 경제적인 방법이어야 하며, 그 대안이 경구용 항암제의 투약이 될 수 있을 것이다(DeMario 과 Ratain, 1998).

UFT 등 경구 항암제는 우리나라나 일본 등에서 위암의 치료에 있어 고식적 혹은 보조항암화학요법에 널리 사용되고는 있으나 3 상 연구에 의해 그 효과를 정주 항암화학요법과 비교한 연구는 거의 없다(Takiuchi 과 Ajani, 1998; Ohwada 등, 2004; Lembersky 등, 2006). 실험군에서 UFT+PSK 를 선택한 배경은 다음과 같다. 첫째, UFT 는 5-FU 의 전구 물질인 tegafur 과 uracil 이 1:4 의 비율로 혼합되어 있는 약제로서 tegafur 은 간, 종양세포등에서 5-FU 로 변환되며 uracil 은 5-FU 를 분해시키는 효소인 dehydropyrimidine dehydrogenase 와 결합하여 5-FU 의 분해를 억제함으로써 종양조직 내에 높은 5-FU 의 농도를 유지할 수 있게 하여 tegafur 단독에 비해 높은 세포독성을 나타낼 수 있다(Takiuchi 과 Ajani, 1998). 둘째, UFT 는 진행성 위암에서 관해율이 20-50% 정도의 비교적 양호하여 정주 항암화학요법과 유사한 관해율을 나타내는 반면에 독성은 정주 5-FU 에 비해 경미한 것으로 보고되고 있다(Takiuchi 과 Ajani, 1998). 셋째, 위암의 보조치료로 tegafur+MMC 과 UFT+MMC 를 비교한 연구에서 UFT+MMC 군에서 생존율이 향상된 경향을 보여주었다(Takiuchi 과 Ajani, 1998). 넷째, 근치적 수술을 받은 위암환자의 보조요법으로 UFT 와 정주 항암화학요법을 비교한 3 상 연구는 보고된 바가 없긴 하나 UFT 보다 대체적으로 효과가 낮은 것으로 알려진 tegafur 과 MMC 의 병용요법이 수술 단독 치료군 혹은 MMC 단독 항암화학요법군 보다 우월한 성적을 나타내었다는 연구 결과가 있다(Grau 등, 1998; Cirera 등, 1999). 마지막으로 현재 우리나라와 일본에서만 보고되기는 하였으나 보조면역항암화학요법이 항암화학요법 단독에 비해 생존율의 향상을

보여주었다는 점을 고려하여(Kim 등, 1992; Nakazato 등, 1994; Kim 등, 1998) UFT+PSK 를 실험군으로 선택하였다.

각 군당 184 명씩 모집을 계획하였으나 총 환자수 82 명을 모집함으로써 본 연구의 결과만으로 결론을 내리기는 어려우나 전체 생존율 및 무병 생존율에서 정주군과 경구군 사이에 차이를 보이지 않았으며 5 년 전체 생존율은 각각 77%, 66%로 이는 서구에서 시행된 임상시험들보다 우월한 결과이다. 병기별 분석상 IIIB 기에서는 정주군의 생존율이 경구군에 비해 유의하게 우월하였으나 양군의 환자 수가 각각 10 명 7 명으로 큰 의미를 부여하기는 어려울 것으로 생각된다. 부작용은 대체적으로 경구군에서 정주군보다 적게 나타나는 것을 알 수 있었으며 이 전에 Ohwada 등이 발표한 대장암에서의 UFT+PSK 사용 연구(Ohwada 등, 2004) 와 달리 3 도의 호중구감소증, 혈소판감소증 및 오심, 구토가 나타났으나 독성 범주는 크게 다르지 않았다.

최근 우리나라와 치료환경이 비슷한 일본에서 시행된 ACTS-GC trial (Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer)에 주목할 필요가 있다. ACTS-GC trial 은 경구 S-1 단일 보조항암요법에 대한 연구로 D2 절제술을 받은 환자를 대상으로 수술단독군과 수술 후 S-1 을 투약한 군을 비교한 연구로 S-1 투약군에서 수술단독군에 비해 전체 생존율 및 무재발 생존율의 향상을 보고하였다(Sakuramoto 등, 2007) . ACTS-GC trial 이 발표되기 전 근치 절제술 후 보조항암요법의 효과를 약제별 소그룹으로 분석한 결과에서 의미 있는 약제는 MMC 와 anthracycline 병합요법뿐이었으나 ACTS-GC trial 의 결과로 인해 S-1 요법도 임상에서 사용이 가능해졌다. 그러나 ACTS-GC trial 은 수술단독군과 경구 항암화학요법군을 비교한 연구로서 기존의 정주 항암화학요법과 S-1 등 경구 fluoropyrimidine 제재를 사용한 경구 항암화학요법을 비교하는 연구가 추후에 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

비록 원하는 수만큼의 환자수를 등록하지 못하여 본 연구의 결과만 가지고 결론을 내긴 어려우나 정주군과 경주군에서 생존율의 차이는 없었고 경주군이 정주군에서 보다 독성이 경미한 경향을 보여주었다.



참고 문헌

1. American Joint Committee Cancer: AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York, Springer, pp167-177, 2002
2. Choi J, Lim H, Nam DK, Kim HS, Cho DY, Yi JW, Kim HC, Cho YK, Kim MW, Joo HJ, Lee KB, Kim KB: Expression of thymidylate synthase in gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and doxorubicin-based adjuvant chemotherapy after curative resection. *Br J Cancer* 84: 186-192, 2001
3. Choi JH, Chung HC, Yoo NC, Lee HR, Lee KH, Kim JH, Roh JK, Park CS, Min JS, Lee KS, Kim BS, Lim HY: Gastric cancer in young patients who underwent curative resection. Comparative study with older patients. *Am J Clin Oncol* 19: 45-48, 1996
4. Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E, Tusquets I, Cardona T, Arcusa A, Jolis L, Saigi E, Guasch I, Badia A, Boleda M: Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 17: 3810-3815, 1999
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, Participants MT: Perioperative chemotherapy

versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20, 2006

6. DeMario MD, Ratain MJ: Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J Clin Oncol* 16: 2557-2567, 1998

7. Earle CC, Maroun JA: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 35: 1059-1064, 1999

8. Freedman LS: Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. *Stat Med* 1: 121-129, 1982

9. Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 333: 32-41, 1995

10. Grau JJ, Estape J, Fuster J, Filella X, Visa J, Teres J, Soler G, Albiol S, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Bombi J, Bordas J, Alcobendas F: Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin plus fluorouracil versus mitomycin alone in resected locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 16: 1036-1039, 1998

11. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJ: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 11: 1441-1447, 1993

12. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B: Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 168: 597-608, 2002
13. Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 11: 127-139, 1981
14. Kaplan E, Meier P: Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 53: 457-481, 1958
15. Kelsen DP: Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Semin Oncol* 23: 379-389, 1996
16. Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yang HK: Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. *Ann Surg* 216: 269-278; discussion 278-269, 1992
17. Kim SY, Park HC, Yoon C, Yoon HJ, Choi YM, Cho KS: OK-432 and 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM-P) versus FAM chemotherapy in patients with curatively resected gastric carcinoma: a randomized Phase III trial. *Cancer* 83: 2054-2059, 1998

18. Kim YH: Recent trends in the treatment of advanced gastric cancer. *Korean J Med* 73: 123-130, 2007
19. Krook JE, O'Connell MJ, Wieand HS, Beart RW, Jr., 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
20. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs: Annual Report of cancer incidence (2005) and survival (1993-2005) in Korea , pp.14-23, 2008
21. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, Seay TE, Giguere JK, Marshall ME, Jacobs AD, Colman LK, Soran A, Yothers G, Wolmark N: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 24: 2059-2064, 2006
22. Lise M, Nitti D, Marchet A, Sahnoud T, Buyse M, Duez N, Fiorentino M, Dos Santos JG, Labianca R, Rougier P: Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer. *J Clin Oncol* 13: 2757-2763, 1995

23. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E: Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 15: 110-115, 1997
24. Macdonald J, Smalley SR, Benedetti J: Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease free survival and overall survival in resected adenocarcinoma of the stomach and G.E junction: update of the results of Intergroup Study INT-0116(SWOG9008)(abstract) In Gastrointestinal symposium San Francisco, January 22-24, 2004
25. Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, Berenberg JL, McClure S, Chapman RA, Eyre HJ, Solanki D, Cruz AB, Jr., Gagliano R.: Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol* 2: 488-494, 1995
26. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345: 725-730, 2001
27. 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 randomised trials. A study of the

GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente).

Ann Oncol 11: 837-843, 2000

28. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H: Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol* 23: 360-368, 1996

29. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207-214, 1981

30. Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J: Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer. *Lancet* 343: 1122-1126, 1994

31. Ohwada S, Ikeya T, Yokomori T, Kusaba T, Roppongi T, Takahashi T, Nakamura S, Kakinuma S, Iwazaki S, Ishikawa H, Kawate S, Nakajima T, Morishita Y: Adjuvant immunochemotherapy with oral Tegafur/Uracil plus PSK in patients with stage II or III colorectal cancer: a randomised controlled study. *Br J Cancer* 90: 1003-1010, 2004

32. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, Arcangeli V, Drudi G, Canuti D, Fochessati F, Ravaioli A: Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a

meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses.

Tumori 88: 21-27, 2002

33. Park SS, Mok YJ: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Korean J Clin Oncol* 4: 37-44, 2008

34. Peter WTP, David PK, Joel ET: Cancer of the stomach. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (ed.DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA). 6th ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, pp1044-1078, 2007

35. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357: 1810-1820, 2007

36. Song HS: The clinical significance of chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Korean J Med* 71: 244-255, 2006

37. Takiuchi H, Ajani JA: Uracil-tegafur in gastric carcinoma: a comprehensive review. *J Clin Oncol* 16: 2877-2885, 1998

**A prospective randomized trial comparing 5-fluorouracil , mitomycin-
C , and polysaccharide-K(PSK) versus UFT and PSK as adjuvant
chemoimmunotherapy for patients with locally advanced gastric
cancer with curative resection**

Mi Sun Ahn

Department of Medical Science
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Jin-Hyuk Choi)

Objective: Adjuvant chemotherapy has demonstrated small but significant survival benefit in locally advanced gastric cancer in several meta-analyses, while adjuvant chemoimmunotherapy (CITX) showed improved outcome of patients(pts) compared to chemotherapy alone in a few trials. However, optimal chemotherapy regimen remains to be determined. We conducted a randomized trial comparing oral (PO) CITX with intravenous (IV) CITX in gastric cancer pts with curative resection.

Method: All enrolled pts underwent radical surgery with at least D2 dissection. After stratification for pathologic stage (IB or II vs. III) and primary tumor size (≤ 5 cm vs. > 5 cm), pts were randomized to IV CITX (5-fluorouracil (5-FU) 500 mg/m² weekly for 24 weeks,

mitomycin-C (MMC) 8 mg/m² every 6 weeks x 4) or PO CITX (UFT 400-600 mg/day for 12 months). Pts in both arms received PSK 3 g/day PO for 4 months. The planned target number of pts was 368 to prove the non-inferiority of PO CITX compared to IV CITX in overall survival.

Results: A total of 82 patients (stage IB: 6, II: 29, IIIA: 30, IIIB: 17; 44 in IV arm, 38 in PO arm) were enrolled between May 2002 and October 2005, when the trial was closed due to poor accrual. Pts characteristics were well balanced. With a median follow-up of 72 months (47-87 months) in survivors, there were no significant differences in 5-year disease-free survival (75% vs. 60%, p=0.385) and overall survival (77% vs. 66%, p=0.244) between IV and PO arms. No grade 4 toxicity was observed in both arms. IV arm demonstrated higher incidence of grade 2 or 3 neutropenia (79% vs. 52%, p=0.025), thrombocytopenia (19% vs. 0%, p=0.008), and nausea (64% vs. 27%, p=0.001).

Conclusion: Although accrual was well below that planned, the results of this trial suggest that PO CITX with UFT might have similar efficacy with lower toxicity profile compared with 5-FU and MMC CITX in adjuvant treatment for gastric cancer.

Key words : randomized trial, gastric cancer , Adjuvant chemotherapy, 5-fluorouracil, mitomycin-C, polysaccharide-K, UFT