

위암의 수술 후 항암화학요법(Post-operative Therapy for Gastric Adenocarcinoma): Current Status & Future Strategies

성균관의대 삼성서울병원 혈액종양내과

강 원 기

Introduction

위암은 국내에서 가장 빈번히 발생하는 암으로 전체 암 발생의 약 20%를 점유하고 있으며, 중요한 사망원인 중 하나이다. 외과적인 근치적 절제가 위암치료의 근본이 되며, 이것이 가장 중요한 예후인자로 여겨지고 있다. 그러나 위암은 진행된 상태에서 발견되는 경우가 흔하며, 근치적 절제가 가능한 경우라도 재발률이 높아 예후가 불량하다. 이에 과거 수십년 동안 위암의 치료성적을 향상시키고자 하는 여러 임상연구가 끊임없이 이루어져 왔다.

Meta-analysis of Adjuvant Chemotherapy

수술 후 재발을 낮추려는 시도는 1960년대 미국의 VASOG (Veterans Administration Surgical Oncology Group)과 University Cooperative Surgical Group에서 thio-TEPA를 이용하여 치료군과 대조군을 비교 분석한(1,2) 이래로 끊임없이 이루어져 많은 임상연구가 발표되었다. 그러나 대부분의 연구가 방법론적으로 문제가 있으며, 적은 수의 환자를 대상으로 시행된 것으로 power가 충분하지 못하여 적절한 평가가 이루어졌다고 단정할 수는 없지만, 대부분의 결과가 adjuvant chemotherapy의 효과를 증명하지 못하였다. 1993년 Hermann 등이 그동안 발표된 11개의 randomized trials에 포함된 2,096명의 결과를 meta-analysis한 결과를 발표하였는데, odds ratio 0.88 (95% CI, 0.78~1.08)로 adjuvant chemotherapy의 효과가 확실하지 않다고 결론내렸다.(3) 1999년 Earle 등은 non-asian, curative resected gastric carcinoma patients를 대상으로 한 "no treatment control arm"이 있는 13개의 randomized trials들에 포함된 1,990명의 환자를 모아 meta-analysis한 결과를 보고하였다.(4) Odds ratio 0.80 (95% CI, 0.66~0.97)으로 adjuvant chemotherapy가 작지만 생존기

간의 향상을 보일 수 있는 가능성을 제시하였다. 그 이후 최근까지 몇 개의 meta-analysis 결과가 더 보고되었는데, Mari 등은 3,658명의 환자에서 odds ratio 0.82 (95% CI, 0.75~0.89)(5), Janunger 등은 3,962명의 환자에서 odds ratio 0.84 (95% CI, 0.74~0.96)(6), Panzini 등은 3,118명의 환자에서 odds ratio 0.72 (95% CI, 0.62~0.84)(7), Hu 등은 4,543명의 환자를 대상으로 odds ratio 0.81 (95% CI, 0.70~0.94)(8) 등으로 모두 위암환자에서 수술 후 보조화학요법의 효과 가능성을 제시하였다(Table 1). 그러나 위 모든 meta-analysis 연구의 결론에서도 명시된 바와 같이 분석에 포함된 논문들의 연구방법에 문제가 있으며, 문헌에 의존한 meta-analysis라는 제한점 등으로 adjuvant chemotherapy의 효용성 여부를 결론 내리기에는 아직 미흡한 실정이다. 특히 최근 보고된 비교적 많은 환자를 대상으로 한 여러 randomized phase III 결과에서도 adjuvant chemotherapy의 효능이 증명되지 못하였다(Table 2).(9-12)

Adjuvant Chemoradiotherapy

위암은 extensive lymphadenectomy를 시행하여도 국소 재발이 흔하다. 또한 불완전 절제가 되었던 환자에서 수술 후 화학요법과 방사선요법을 병용하였을 때의 성적이 단독요법 시보다 우수하며,(13,14) Mayo Clinic의 임상시험-예후가 불량한 위암환자를 대상으로 시행한 소규모의 prospective randomized trial-결과에서 adjuvant irradiation plus chemotherapy의 가능성이 제시되었다.(15) 이를 근거로 미국에서 근치적 절제술이 시행된 stage IB-IV (M0) 위암 환자 603명을 대상으로 5-FU/leucovorin과 radiotherapy의 병합치료의 효능을 검증하는 대규모의 randomized study가 진행되어 그 결과가 2001년에 발표되었는데,(16) 대조군에 비하여 치료군에서 disease-free survival (median 19 vs 30 months, $P < 0.001$)과 overall survival (median 27 vs 30 months, $P = 0.005$) 모두에서 향상된 성적을 보고하였다(Table 3). 이 연구 결과를 근거로 현재 미국에서는 postoperative combined therapy가 표준치료로 인정되고 있다. 그러나 위 연구에서 대상환자의 54%에서 D1 resection에도 못 미치는 수술이 시행되었으며, 치료군에서 국소재발만이 감소되며 원격전이의 빈도는 대조군

책임저자 : 강원기, 서울시 강남구 일원동 50번지
성균관의대 삼성서울병원 혈액종양내과, 135-710
Tel: 02-3410-3459, Fax: 02-3410-0041
E-mail: wkckang@smc.samsung.co.kr

Table 1. Meta-analysis of post-operative adjuvant chemotherapy in gastric cancer

Author	No. of studies	No. of patients	Odds ratio/Hazard ratio for death
Hermann, JCO 1993	11	2096	0.88 (95% CI, 0.72~1.08)
Earle, EJC 1999	13	1990	0.80 (95% CI, 1.66~0.97)
Mari, Ann Onc 2000	21	3658	0.82 (95% CI, 0.75~0.89)
Janunger, Acta Onc 2001	21	3692	0.84 (95% CI, 0.74~0.96)
Panzini, Tumori 2002	17	3118	0.72 (95% CI, 0.62~0.84)
Hu, W J Gastr 2002	14	4543	0.56 (95% CI, 0.40~0.79)

Table 2. Post-operative adjuvant chemotherapy after publication of meta-analyses

Author	N	Ams	5y OS	P
Wils ASCO '02	397	FA(E)MTX Surgery alone		NS
Bajetta Ann Oncol '02	274	EAP→FUFA Surgery alone	52% 48%	NS
Nashimoto J Clin Oncol '03	252	FU+MMC+AraC Surgery alone	91% 86%	NS
Di Costanzo ASCO '03	258	PELF Surgery alone	48% 45%	NS

Table 3. Results of SWOG 9008/INT 0116 study

	Surgery (275)	Surgery+Chemo-RT (281)	P-value
Median DFS	19 mos	30 mos	P<0.001
Median OS	27 mos	36 mos	P=0.005
3 years DFS	31%	48%	P<0.0001
3 years OS	41%	50%	P=0.01

과 차이가 없다는 점 때문에 불완전한 절제가 시행되었기 때문에 chemoradiotherapy가 효과를 보였을 가능성도 갖고 있다. 그러므로 미국 이외의 지역에서는 post-operative chemoradiotherapy가 아직 표준치료로 받아들여지지 않고 있다.

Future Strategies

위암 환자의 치료성적을 향상시킬 수 있는 치료법의 개발을 위해서는 well-designed, large-scale randomized trials이 반드시 필요하며, 이를 통해서 향후 1) Optimal post-operative chemotherapy, 2) Role of new active cytotoxic agents such as taxane, irinotecan, and oxaliplatin, 3) Role of post-

operative chemoradiation in optimally operated patients, 4) Role of pre-operative chemotherapy and chemoradiation, 5) Role of new molecular targeted specific agents 등을 규명하여야 하겠다.

REFERENCES

1. Veterans Administration Surgical Oncology Study Group. Use of thio-tepa as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer* 1965;18:291.
2. Longmire W, Kuzma J, Dixon W. The use of triethylthiophosphoramide as an adjuvant to the surgical treatment of gastric carcinoma. *Ann Surg* 1968;167:293.
3. Hermans J, Bonenkamp M, Boon A, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441.
4. Earle C, Maroun J. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059.
5. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *Ann Oncol* 2000; 11:837.
6. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, et al. A systemic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncologica* 2001;40:309.
7. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analysis. *Tumori* 2002;88:21.
8. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002;8:1023.
9. Wils J, Nitti D, Guimaraes-Dos-Santos J, et al. Randomized phase III studies of adjuvant chemotherapy with FAMTX or FEMTX in resected gastric cancer. Pooled results of studies from EORTC GI-group and the ICG. *Proc ASCO* 2002;521(a).
10. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomized study by the Italian trials in medical oncology (ITMO) group. *Ann Oncol*

- 2002;13:299.
11. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al. Randomized trials of adjuvant chemotherapy with mitomycin, fluorouracil, and cytosine arabinoside followed by oral fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan clinical oncology group 9206-1. *J Clin Oncol* 2003;21:2282.
 12. Di Costanzo F, Gasperoni S, Manzione L, et al. Postoperative chemotherapy in resected gastric cancer follow-up vs PELF. Results of an Italian intergroup study. *Proc ASCO* 2003;1189(a).
 13. Moertel CG, Child DS, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865.
 14. Schein PS, Novak J (for GITSG). Combined modality therapy (XRT-chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer. *Cancer* 1982;49:1771.
 15. Moertel CG, Child DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor-prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2:1249.
 16. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New Engl J Med* 2001;345:725.
-