위암의 근치적 절제술 후 Doxifluridine, Cisplatin 보조적 복합화학요법의 효능에 대한 후향적 연구

연세대학교 대학원
의 학 과
윤 영 준

위암의 근치적 절제술 후 Doxifluridine, Cisplatin 보조적 복합화학요법의 효능에 대한 후향적 연구

지도교수 송시영

이 논문을 석사학위논문으로 제출함

2002년 6월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
윤 영 준

윤영준의 석사학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 6월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 자상한 지도로 이끌어 주신 송시영 교수님께 진심으로 감사드리며, 본 연구를 위하여 각별한 조언을 아끼지 않으신 노성훈 교수님, 정현철 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 내과 의국원 여러분과 부모님께 감사를 드립니다.

저 자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문요약

위암의 근치적 절제술 후 Doxifluridine, Cisplatin 보조적 복합화학요법의 효능에 대한 후향적 연구

위암은 서양에서는 발생률이 감소하고 있으나 전세계에서 암연관 사망의 2번째로 흔한 원인이다. 위암은 한국, 일본, 대만, 중국등 동아시아에서 매우 흔하며 암연관 사망의 주요한 원인 중의 하나이다. 위암은 근치적 절제술이 가장 효과적인 치료이며 서양에서는 2기에서 5년 생존률이 30%-49%이고 3기에서는 10-30%이다. 일본에서는 2기인 경우 32-59%이며 3기인 경우 29-45%로 서양보다 더 높은 수치를 보여준다. 우리나라에서는 수술후 5년 생존률을 30-70%로 다양하게 보고하고 있다. 항암화학요법의 발달에 따라 수술 직후 즉, 암의 부담이 최소일 때 화학요법을 시행하자는 이론이 대두되었다. 수술 후 보조화학요법이란 수술적으로 모든 종양을 제거하고 난 후에 혹시 있을 지 모르는 미세잔존 질환을 제거하기 위한 방법으로 수술 후 재발의 가능성이 비교적 높은 3기, 4기 또는 2기 중 일부의 환자가 대상이 된다. 서양에서는 위암의 절제술 후에 보조요법을 시행하는 것이 대조군에 비해 더 나은 결과를 증명하지 못하고 있으나 일본에서의 보고는 연구 대상 환자의 규모가 작지만 서구와 달리 보조화학요법의 효과가 있다는 견해가 있다. 최근까지 위암의 보조화학요법에 주로 이용된 약제로는 5-FU, methotrexate, mitomycin, doxorubicin, nitrosourea 등이며 이들은 진행위암에 대해서 단독 요법시 20%내외, 복합화학요법시 약 30%-50%의

반응률을 보이는 것으로 보고되고 있다. 5'-deoxy-5-fluoridine (doxifluridine, 5'-DFUR)은 5-FU의 합성 전구 물질이다. 5'-DFUR은 정상 조직보다는 종양에서 풍부한 thymidine phosphorylase에 의해 대사산물인 5-FU로 변환된다. 5'-DFUR의 항종양 효과는 효소의 독특한 조직 분포 형태와 활성 대사 산물인 5-FU로의 변환이다. 5-FU는 ribonucleotide diphosphate reductase에 의하여 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-phosphate (F-dUMP)로 변환되어 항종양 효과를 나타낸다. 5'-DFUR의 치료지수는 5-FU의 10-15배이며 동물 실험 결과 면역 억제등의 독성이 더 적게 나타났다. 1980년대 이후에는 cisplatin의 위암에 대한 항암효과가 인정되고 있으며 특히 5-FU와 병합요법시 그 효과의 상승 작용이 이미 동물 실험에서 확인된 바 있다. 본 연구는 1997년 1월부터 1999년 12월까지 연세대학교 부속 세브란스병원에서 위암의 근치적 절제술을 시행받고 doxifluridine, cisplatin으로 보조화학요법을 시행받은 환자의 의무기록을 조사하는 후향적 연구를 시행하였다. 이 기간 동안 위암의 근치적 절제술을 시행받고 doxifluridine, cisplatin으로 보조화학요법을 시행받은 환자는 총 117명이었다. 추적 관찰기간 동안 43%의 환자가 재발을 보였으며 3년 생존률은 60%, 4년 생존률은 57%를 보였다. 전체 환자중 52%가 항암제 용량 감소 및 재발 없이 항암 치료를 완료하였으며 전체 환자중에 12%에서 WHO 기준으로 3도 이상의 혈액학적 독성을 보였으며 22%에서 3도 이상의 오심, 구토등의 소화기계의 독성을 보였다. 이상의 결과로 위암의 근치적 절제술을 시행받은 환자에서 doxifluridine, cisplatin 보조화학요법의 독성은 수용 가능한 정도이며 생존률은 기존의

FP(5-FU, cisplatin) 치료 방법에 비하여 크게 다르지 않았다. 앞으로 전향적인 연구 및 보다 장기간의 추적 관찰을 통하여 2상 임상연구 여부를 결정해야 할 것으로 사료된다.

핵심되는 말 : 위암, 근치적 절제술, doxifluridine, cisplatin

위암의 근치적 절제술 후 Doxifluridine, Cisplatin 보조적 복합화학요법의 효능에 대한 후향적 연구

<지도교수 송시영>

연세대학교 대학원 의학과

윤 영 준

I. 서 론

위암은 서양에서는 발생률이 감소하고 있으나 한국, 일본, 대만, 중국등 동아시아에서 매우 흔하며 암연관 사망의 주요한 원인 중의 하나이다. 이들 국가뿐만 아니라 여러 남미 국가와 이전에 소련을 구성하였던 국가에서도 위암의 발생률이 높게 보고되고 있으며 전세계에서 암연관 사망의 2번째로 흔한 원인이다.[1,2]

일본에서 시행하는 조기 진단 프로그램은 다른 나라에서는 시행되지 않고 있으며 따라서 대부분의 위암이 진행된 후에 발견되기 때문에 근치적인 수술이 가능하지 않은 경우가 많으며 수술을 시행하여도 재발의 위험이 높다. 일본의 경우 위조영검사나 위 내시경 검사등을 통한 선별검사가 가장 활발히 시행되고 있으며 진단시 약 40%이상의 환자가 조기위암 상태로 발견되고 있다.[3]

최근들어 우리나라에서도 조기위암의 예가 증가하고 있으나 아직까지 일본의 수준에는 못 미치고 있어서 진행위암 환자의 생존율 향상에 대한 많은 관심이 요구되고 있다.

위암은 근치적 절제술이 가장 효과적인 치료이며 서양에서는 2기에서 5년 생존률이 30-49%이고 3기에서는 10-30%이다.[4] 일본에서는 2기인 경우 32-59%이며 3기인 경우 29-45%로 서양보다 더 높은 수치를 보여준다.[5] 우리나라에서는 수술후 5년 생존률을 30-70%로 다양하게 보고하고 있다.[6] 이러한 차이의 원인으로는 수술방법의 차이, 종양자체의 생물학적인 차이 등이 거론되고 있다.[7]

근치적으로 절제된 위암 환자의 주요한 예후인자로는 원발 종양의 침윤 깊이와 영역 림프절 전이이다.[8] 이런 점을 근거로 1998년 UICC-TNM 병기 분류법이 수정되었다.[9] 그 외에 원발 종양의 위치도 예후에 영향을 준다. 즉, 위의 근위부를 침범한 경우가 원위부를 침범한 경우보다 예후가 좋지 않으며 서양에서는 위의 근위부를 침범한 암의 발생률이 증가 추세에 있다.[1,10]

항암화학요법의 발달에 따라 수술 직후 즉, 종양 부하가 최소일 때 화학요법을 시행하자는 이론이 대두되었다. 수술 후 보조화학요법이란 수술적으로 모든 종양을 제거하고 난 후에 혹시 있을 지 모르는 미세잔존 질환을 제거하기 위한 방법으로 수술 후 재발의 가능성이 비교적 높은 3기 또는 2기 중 일부의 환자가 대상이 된다. 수술로 인하여 암세포가 제거되면 cell-kill kinetics상 약물학적 장점이 있다는 학설과 실험적으로도 항암제에 대한 암세포의 감수성이 증명된 바 있다.[11]

위암 절제술 후 항암화학요법의 시작 시기는 기관마다 차이가

있다. 일본에서는 수술 직후부터 시작하나 미국에서는 보통 수술후 4-6주 후부터 시작한다. Fisher등[12]은 수술 직후에 시행하는 보조항암요법의 장점을 강조하였으며 여러 동물 실험 연구에서는 개복술후에 복막 전이 및 복강내 파종의 위험도가 증가한다고 보고하였다.[13]

Hallissey등[14]은 위암의 절제술 후에 보조 요법을 시행하지 않은 군, FAM(5-FU, adriamycin, mitomycin)으로 항암화학요법을 시행한 군과 방사선치료를 시행한 군을 5년간 추적 관찰한 결과 치료 성적의 차이가 없다고 보고하였다. Jaskesz등[15]은 위암 절제술후에 picibanil, mitomycin-C, 5-FU, arabinoside C로 면역화학요법을 시행한 군과 대조군을 비교하였을 때 4.5년 생존 기간의 차이가 없다고 보고하였다.

서양에서는 위암의 절제술후에 보조요법을 시행하는 것이 대조군에 비해 더 나은 결과를 증명하지 못하고 있으나 동양에서는 수술후에 보조화학요법 및 면역요법이 널리 사용되고 있다.[16] 일본에서의 보고는 비록 연구 대상 환자의 규모가 작지만 서구와는 달리 보조화학요법의 효과가 있다는 견해를 보이고 있어서 서양과 동양에서의 서로 상반된 결과를 보이고 있다. 그러나 연구 대상 선정, 서구와 일본의 병기 설정의 차이, 연구 설계의 문제, 수술방법의 차이, 항암요법제 선정의 문제등이 현재까지 보고된 결과를 판독할 때 주의할 점들이다.[17]

최근까지 위암의 보조화학요법에 주로 이용된 약제로는 5-FU, methotrexate, mitomycin-C, doxorubicin, nitrosourea등이며 이들은 진행위암에 대해서 단독 요법시 20% 내외, 복합화학요법시 약 30-50%의 반응률을 보이는 것으로 보고되고 있다.[18]

5'-deoxy-5-fluoridine (doxifluridine, 5'-DFUR)은 5-FU의 합성 전구 물질이다. 5'-DFUR은 정상 조직보다는 종양에서 풍부한 thymidine phosphorylase에 의해 대사산물인 5-FU로 변환된다. 5'-DFUR의 항종양 효과는 효소의 독특한 조직 분포 형태와 활성 대사 산물인 5-FU로의 변환이다. 5-FU는 ribonucleotide diphosphate reductase에 의하여 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-phosphate (F-dUMP)로 변환되어 항종양 효과를 나타낸다. 5'-DFUR의 치료지수는 5-FU의 10-15배이며 동물 실험 결과 면역 억제등의 독성이 더 적게 나타났다.[19] Ahn등[20]은 수술이 불가능한 19명의 위암 환자를 대상으로 경구 5'-DFUR과 cisplatin의 복합화학요법을 시행하여 27.7%의 반응률을 보고하였다. 또한 경구 5'-DFUR과 cisplatin의 복합화학요법이 위암 치료에서 안전하고 독성이 적고 효과적인 치료가 될 수 있다고 주장하였다.[20] Takiguchi등[21]은 위암의 근치적 절제술 후 경구 5'-DFUR과 5-FU의 보조화학요법을 비교한 결과 생존 기간에 유의한 차이는 없었으나 경구 5'-DFUR 투여군에서 복막 재발이 유의하게 낮음을 보고하였다. 1980년대 이후에는 cisplatin의 위암에 대한 항암효과가 인정되고 있으며 특히 5-FU와 병합요법시 그 효과의 상승작용이 이미 동물 실험에서 확인된 바 있다.[22,23]

이에 저자등은 위암의 근치적 절제술 후 보조적 복합 화학요법인 doxifluridine, cisplatin으로 치료를 받은 환자를 조사하여 그 성적과 부작용을 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 대상

1997년 1월부터 1999년 12월까지 연세대학교 부속 세브란스병원에서 위암의 근치적 절제술을 시행받고 보조화학요법을 시행받은 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상자로서의 기준은 연령은 18-70세이며 조직학 소견상 위선암(adenocarcinoma)을 보이며 근치적 위절제술을 받았고 수술후 병기가 Ⅱ-Ⅳ(M1 환자는 제외) 환자를 대상으로 하였다. 적절한 골수 및 신기능(Hemoglobin ≥10g/dL, WBC ≥4000/mm^3, platelet ≥100,000/mm^3, Creatinine <2.0mg/dL)을 가진 환자로 하였다. 70세 이상, 고식적 위절제술을 시행받은 환자, 위선암이 아닌 경우는 제외하였다.

2. 방법

가. 의무기록

1997년 1월부터 1999년 12월까지 위암의 근치적 절제술을 시행받은 모든 환자를 후향적으로 입원 및 외래기록을 조사하였다. 이 환자중에 연구 대상자로서의 기준에 포함되는 환자의 성별, 연령, 위암의 위치, 조직학적유형, 수술 방법, 수술후 병기, 수술후 보조화학요법 시기 및 용량, 항암제 독성, 재발 여부, 재발부위, 재치료 여부 및 생존 기간 등을 조사하였다.

생존기간은 수술일로부터 사망일까지로 하였고 무병 생존 기간은

수술일로부터 재발한 날까지의 기간으로 하였다. 2002년 2월을 추적 관찰 종료 시점으로 하였다.

위암의 위치는 1998년 Japanese Classification of Gastric Carcinoma-2nd English Edition-에 따라 Upper third, Middle third, Lower third로 분류하였다.[24]

나. 병기

수술후 병기는 1997년 Union International Contra la Cancrum (UICC)에서 개정한 병기분류법을 따랐다. 1997년에 개정된 5판은 N-stage 분류법에 관한 사항에 변화가 있었다. 종전까지 원격림프절로 간주되었던 간십이지장 인대내의 림프절을 위의 영역림프절로 간주하였고, 영역림프절의 전이 정도를 판정하는 방법이 제 4판까지는 종양과 전이된 림프절까지의 거리와 림프절의 위치를 기준으로 하였으나 제 5판에서는 전이된 영역림프절의 개수를 기준으로 하였다.

다. 항암제 용량

Cisplatin의 용량은 80mg/m^2을 기본으로 시작하였고 수술후 환자가 25% 이상의 체중감소를 보이거나 전신쇠약감이 심한 경우에는 용량을 감량하여서 투여량을 60mg/m^2로 투여하였다. 환자가 60mg/m^2 투여를 감내하지 못하는 경우에는 전체 투여량을 40mg/m^2 또는 50mg/m^2만 투여한 경우도 있었다.

치료는 매 4주를 주기로 하여 총 6회에 걸쳐 반복하였다. Cisplatin 투여 전후에 수액 요법 및 항구토제를 투여하였다. 투여전에 시행한 말초혈액 검사상 백혈구, 적혈구, 혈소판 수치가

WHO 기준으로 2도의 혈액학적 독성을 보이면 계산된 용량의 80%만 투여하였다. 3도 이상의 혈액학적 독성을 보이면 과립구 집락 촉진인자를 투여하고 치료는 1개월을 연기하였다. 3도 이상의 소화기계 독성을 보이면 치료를 1개월 연기하였고 용량은 감량하지 않았다.

Doxifluridine은 1일 용량 600mg 또는 900mg을 세 차례 나누어 경구로 투여하였으며 cisplatin 첫 투여일부터 시작하였고 치료 시작일로부터 6개월간 매일 투여하였다. 수술전에 비해 체중 감소가 없으며 전신 쇠약감이 심하지 않은 환자는 900mg을 투여하였고 이외의 환자는 600mg을 투여하였다.

라. 독성

약제의 독성은 WHO 기준으로 평가하였다. 혈액학적 독성 및 소화기계 독성을 조사하였다.

마. 통계처리

모든 자료의 통계처리는 Window용 SPSS package(version 10.0)을 이용하였다. Kaplan-Meier method, log rank test, Cox regression등을 이용하였다. p-value는 0.05로 정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 임상적 특징

1997년 1월부터 1999년 12월까지 연세대학교 신촌세브란스병원에서 위암으로 근치적 절제술을 시행받은 후 보조화학요법을 시행받은 환자로 연구대상자로서의 기준에 만족하는 환자는 117명이었다.

표 1은 연구대상군 117명의 특성을 표시하였다. 남자가 전체의 79%를 차지하며 진단 당시의 평균 연령은 54세였다. 병기는 stage II가 13명이었고 이중에 1명은 조기위암이었으며 stage III와 stage IV는 각각 85명, 19명이었다. 표 2는 종양의 특성으로 조직형은 관선암(tubular adenocarcinoma)이 90명이었고 이중에

표.1 환자 특성

총 환자수(117)		
성별		
남자	83	79%
여자	34	21%
연령(세)		
범위	28 -70	
평균	54	
수술방법		
아전절제술	68	58%
전절제술	49	42%
병기		
II	13	11%
III	85	73%
IV	19	16%

표.2 종양특성

총 환자수(117)		
Borrman형		
I	5	4%
II	21	13%
III	74	68%
IV	17	15%
위암위치		
upper third	9	8%
middle third	45	38%
lower third	56	48%
whole stomach	7	6%
위암크기		
5cm 미만	44	38%
5cm 이상	73	62%
T		
1	1	<1%
2	12	10%
3	94	80%
4	10	9%
N		
0	15	13%
1	41	35%
2	47	40%
3	14	12%
조직형		
Tubular	90	77%
Papillary	1	<1%
Mucinous	6	5%
signet ring cell	20	17%

well differentiated 3명, moderately differentiated 33명, poorly differentiated 54명이었다.

2. 보조적 복합화학요법 및 생존률 분석

보조적 복합화학요법의 시작시기는 수술후 7-56일이었으며 중간값은 15일이었다.

투여된 cisplatin의 용량은 60mg/m^2 36명, 80mg/m^2 60명, 40mg/m^2 9명, 50mg/m^2이 12명이었다. Doxifluridine은 600mg으로 투여를 시작한 환자가 86명이었으며 나머지 31명의 환자는 900mg으로 투여를 시작하였다. 6 주기 치료를 완료한 환자는 60명이었으며 용량 감소후에 완료한 환자는 21명, 치료중단한 환자는 14명, 치료도중 재발한 환자는 22명이었다. 그림 1은 전체환자의 생존률을 보여준다. 3년 생존률은 60%, 4년 생존률은 56%이었다.

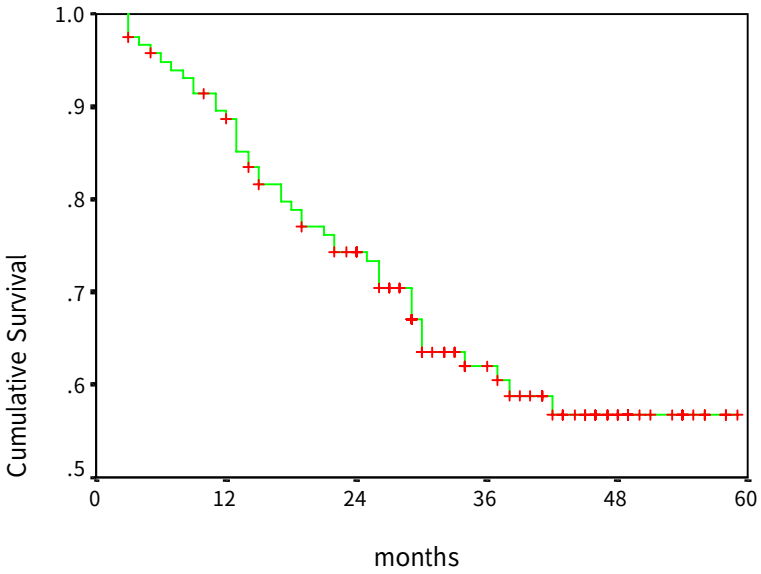

그림 1. Overall survival

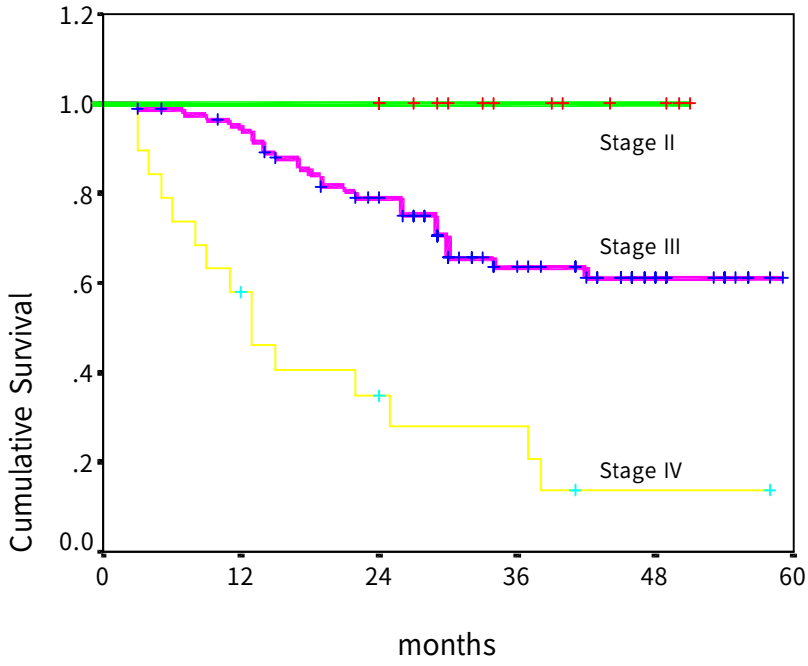

그림2. Survival by stage

그림 2는 병기별 생존률을 보여준다. stage II 환자의 3년 생존률은 100%이며 Stage III와 차이를 보였으며(p=0.02) stage III, stage IV의 3년 생존률은 각각 64%와 20%이며 통계적으로 유의한 차이를 보였다.(p<0.01) 투여된 doxifluridine 용량이 600mg이며 cisplatin 용량이 60mg/m^2 인 환자는 28명이었으며 doxifluridine 600mg, cisplatin 80mg/m^2 인 환자는 40명이었다. 이중에 stage III인 환자는 각각 25명이었으며 3년 생존률은 각각 72%, 64%를 보였으며 p-value는 0.25로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 3년 무병 생존률은 60%이며 이후에 재발한 환자는 없었다.

3. 약제 독성

WHO 기준으로 3도 이상의 혈액학적 독성을 보인 환자는 14명으로 12%를 차지하였으며 모두 백혈구 감소증을 보였다. 2도이하의 독성을 보인 환자는 16명으로 14%를 차지하였으며 이중에 13명은 백혈구 감소증, 3명은 혈소판 감소증을 보였다. 오심, 구토등의 소화기계의 독성을 호소한 환자중 3도이상은 26명으로 22%를 차지하였다. 2도 이하의 손발 저림등의 감각이상을 호소한 환자는 5명으로 4%를 차지하였다.

4. 재발 및 재치료

추적 관찰 기간은 3-59개월이었으며 중간값 29개월이었다. 전체 환자의 87%인 102명은 사망이 확인되거나 추적 관찰 종료 시점 6개월 이내에 생존이 확인되었다. 재발 환자는 50명이었다. 재발의 진단방법은 복부전산화단층촬영이 33명이었으며 그외에 상부내시경 및 조직검사, 복부초음파, 복부자기공명영상, 전신골주사, 개복술, 림프절 조직검사등으로 진단하였다. 국소 재발은 3명(6%)이었으며 복막이 12명(24%), 원격전이 32명(64%), 다발성이 3명(6%)이었다. 원격전이 부위로는 림프절 11명, 간 7명이었으며 뼈, 난소, 대장등이 있었다. 재발된 50명의 환자중 19명이 재치료를 받았으며 그 중에 7명이 FAM으로 치료받았다. 재발 후 생존 기간은 0-42개월이었으며 중간값은 4.5개월이었다. 재치료받은 군의 재발 후 생존기간의 중간값은 9개월이었으며 6개월 생존률은 74%를 보였다. 재치료를 받지 않은 군의 재발 후 생존기간의 중간값은

3개월이었으며 6개월 생존률은 26%를 보여 재치료 받은 군과 유의한 차이를 보였다($p<0.01$).

5. 생존 기간의 예후인자

표3은 성별, 나이, 위암위치, 수술방법, Borrman형, T, N, 조직형, 약물 치료 정도와 수술후 항암치료 시기등 총 10항목을 Cox regression으로 계산한 결과를 보여준다. 약물 치료 정도는 cisplatin 용량 80mg/m^2/4주를 100%로 결정하여 계산하였다. T stage($p<0.01$, risk ratio 3.69), N stage($p<0.01$, risk ratio 2.76)만이 통계적으로 의미가 있었다.

표.3 예후 인자 분석

	p -value	risk ratio
성별	0.242	
연령	0.848	
종양위치	0.792	
수술방법	0.732	
T	0.003	3.69
N	0.001	2.76
Borrman형	0.795	
조직형	0.096	
약물 치료 정도	0.324	
수술후 치료시기	0.376	

Ⅳ. 고 찰

위암의 발생 빈도는 전세계적으로 꾸준히 감소추세를 보이고 있으나 아직도 우리나라에서는 암사망률의 1위를 점하고 있다.[25] 위암은 한국에서 가장 높은 사망률을 보이고 있는 악성 종양으로 지금까지 위암에 대한 많은 연구의 진전이 있어 왔다. 그러나 높은 발생 빈도에도 불구하고 위암에 대한 보조화학요법의 효과는 아직 정립되어 있지 않다.

위암의 근치적 절제술 후의 보조 요법으로는 화학요법, 면역화학요법, 방사선 치료등이 있다. 최근까지 위암의 보조화학요법에 주로 이용된 약제로는 5-FU, methotrexate, mitomycin-C, doxorubicin, nitrosourea등이며 Coombes등[26]은 위암의 근치적 절제술 후 FAM으로 보조화학요법을 받은 군과 대조군을 비교하였을 때 생존 기간의 차이는 없었다. 그러나 통계학적 의미, 대상 환자의 차이, 연구 설계의 문제, 수술방법의 차이등을 고려할 때 서양과 동양의 연구 방법이 다를 수 있으며 보조화학요법이 반드시 효과가 없다고 결론내릴 수는 없다

위암의 완치율은 동서양에 따라서 큰 차이를 나타내고 있으며 그 원인으로는 종양자체의 생물학적인 차이, 수술방법의 차이, 병기 이동등이 거론되고 있으나 조기 발견에 의한 완치율의 향상이 가장 중요한 원인으로 대두되고 있다.[7] 진단시에 병기가 환자의 예후에 가장 중요한 요소이며 stage III나 IV에서 발견되는 경우 수술후 생존률은 30% 이내에 머물고 있어서 수술후에 효과적인 보조요법이 절실히 요구되고 있다.[27]

진행위암에 대한 5-FU, cisplatin 화학요법은 1980년대 이후

우리나라에서 집중적으로 시도되어 왔다.[18] 과거 치료 경력이 없는 진행위암 환자에서 약 50-60%의 높은 관해율이 지속적으로 보고되고 있다.[6] 그러나 이와 같이 진행위암에 효과적인 5-FU, cisplatin 요법이 수술 후 보조요법으로 보고된 바는 매우 드물다.

5'-deoxy-5-fluoridine (doxifluridine, 5'-DFUR)은 5-FU의 합성 전구 물질로 정상 조직보다는 종양에서 풍부한 thymidine phosphorylase에 의해 대사산물인 5-FU로 변환되며 항종양 효과는 효소의 독특한 조직 분포 형태와 활성 대사 산물인 5-FU로의 변환이다. 5'-DFUR의 치료지수는 5-FU의 10-15배이며 동물 실험 결과 면역 억제등의 독성이 더 적게 나타났다.[19]

Doxifluridine, cisplatin으로 항암치료가 시행되고 있으나 위암의 근치적 절제술 후에 보조화학요법으로서의 항종양 효과 및 독성에 대한 보고는 드물다.

수술후 항암제 시작시기는 중간값 15일로 미국의 4-8주에 비해 빠르나 수술 직후에 시행하는 일본과는 차이를 보였다.

3년 생존률은 60%, 4년 생존률은 56%를 보였다. 이[18]등은 5-FU, cisplatin으로 위암의 근치적 절제술 후 고위험군에 대한 복합화학요법에서 2년 생존률을 63%를 보고하였다. Shimada등은 수술후 보조적 복합화학요법에서 서양의 경우 약제에 따라 5년 생존률을 11-67%로 다양하게 보고하였으며 아시아의 경우 약제에 따라 3년 생존률을 55-69%, 5년 생존률을 29-73%로 보고하였다.[1]

전체 환자의 51%인 60명이 재발 및 항암제 감량 없이 치료를 완료하였다. 용량을 감량하여 완료한 21명을 포함하면 전체 환자의 69%가 치료를 완료하여 이[18]등이 5-FU, cisplatin으로 위암의 근치적 절제술 후 고위험군에 대한 복합화학요법에서 보인 73%와

유사한 결과를 보였다.

WHO 기준으로 3도 이상의 혈액학적 독성은 전체 환자의 12%, 3도 이상의 소화기계 독성은 22%에서 보였으며 수용 가능한 정도였다.

위암의 근치적 절제술 후 doxifluridine, cisplatin의 보조적 복합화학요법은 3년 생존률이 60%로 기존의 FP(5-FU, cisplatin)등의 다른 치료방법에 비하여 크게 다르지 않았으며 독성은 수용 가능한 정도였다. 향후에는 전향적이고 장기간의 추적 관찰을 시행한 연구가 필요하겠다.

V. 결 론

위암은 한국, 일본, 대만, 중국등 동아시아에서 매우 흔하며 암연관 사망의 주요한 원인 중의 하나이다. 위암은 근치적 절제술이 가장 효과적인 치료이며 서양에서는 2기에서 5년 생존률이 30-49%이고 3기에서는 10-30%이다. 일본에서는 2기인 경우 32-59%이며 3기인 경우 29-45%로 서양보다 더 높은 수치를 보여준다. 서양에서는 위암의 절제술 후에 보조요법을 시행하는 것이 대조군에 비해 더 나은 결과를 증명하지 못하고 있으나 동양에서는 수술 후에 보조화학요법 및 면역요법이 사용되고 있다. 최근까지 위암의 보조화학요법에 주로 이용된 약제로는 5-FU, methotrexate, mitomycin, doxorubicin, notrosourea등이며 이들은 진행위암에 대해서 단독 요법시 20%내외, 복합화학요법시 약 30%-50%의 반응률을 보이는 것으로 보고되고 있다

1980년대 이후에는 cisplatin의 위암에 대한 항암효과가 인정되고 있으며 특히 5-FU와 병합요법시 그 효과의 상승작용이 이미 동물 실험에서 확인된 바 있다.

이에 저자등은 위암의 근치적 절제술 후 보조적 복합 화학요법인 doxifluridine, cisplatin으로 치료를 받은 환자를 조사하여 그 치료와 부작용을 알아보고자 하였다.

본 연구는 1997년 1월부터 1999년 12월까지 연세대하교 부속 신촌 세브란스병원에서 위암의 근치적 절제술을 시행받고 doxifluridine, cisplatin으로 보조화학요법을 시행받은 환자의 의무기록을 조사하는 후향적 연구를 시행하였다.

이 기간 동안 위암의 근치적 절제술을 시행받고 doxifluridine,

cisplatin으로 보조화학요법을 시행받은 환자는 총 117명이었다. 3년 생존률은 60%, 4년 생존률은 56%를 보였다. 전체 환자중 51%가 항암제 용량 감소 및 재발 없이 항암 치료를 완료하였으며 전체 환자중에 12%에서 WHO 기준으로 3도 이상의 혈액학적 독성을 보였으며 22%에서 3도 이상의 오심, 구토등의 소화기계의 독성을 보였다. 이상의 결과로 위암의 근치적 절제술을 시행받은 환자에서 doxifluridine, cisplatin 보조화학요법의 독성은 수용 가능한 정도이며 생존률을 기존의 다른 치료 방법에 비하여 크게 다르지 않았다. 앞으로는 보다 장기간의 추적 관찰을 통하여 2상 임상연구 여부를 결정해야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years: a review of western and oriental trials. Cancer. 1999;86:1657-68.

2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statics. CA Cancer J Clin 1998;48:6-29.

3. Kitamura K, Yamaguchi T, Sawai K, Nishida S, Yamamoto K, Okamoto K, et al. Chronologic changes in the clinicopathologic findings and survival of gastric cancer patients. J Clin Oncol 1997;15:3471-80.

4. Allum WH, Powell B, McConkey CC, Fielding JW. Gastric cancer:a 25-year review. Br J Surg 1989;76:535-40.

5. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer: a review of the Japanese experience. Cancer 1989;64:2053-62

6. 박영석, 장흥문, 박근칠, 허대석, 방영주, 박재갑, 이건욱, 최국진, 김수태, 김노경. 위암의 근치적 위절제술후 보조적 5-Fluorouracil, Adriamycin과 Mitomycin-C 복합화학요법. 대한암학회지 1994;26:853-9.

7. Bailar JC III, Gornik HL. Cancer undefeated. N Engl J Med 1997;336:1569-74.

8. Roder RD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastases from gastric carcinoma. Cancer 1998;82:621-31.

9. Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss, Inc., 1997:59-62
10. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991;265:1287-9.
11. Schabel FM Jr. Concepts for systemic treatment of micrometastasis. Cancer 1975:35:15-24.
12. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA: Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. Cancer Res 1983;43:1488-92.
13. Murthy SM, Goldschimidt RA, Rao LN, et al: The influence of surgical trauma on experimental metastasis. Cancer 1989;64:2035-44.
14. Hallissey MT, Dunn HA, Ward LC, et al: The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: Five-year follow-up. Lancet 1994;343:1309-12.
15. Jaskesz R, Dittrich C, funovics J, Hofbauer F, Rainer H, Reiner G, et al. The effect of adjuvant chemotherapy in gastric carcinoma is dependent on tumor histology: 5-year results of a prospective randomized trial. Recent Results Cancer Res 1988;110:44-51.
16. Yao JC, Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma: closing out the century. Oncology (Huntingt)

1999;13;1485-94.
17. 김열홍. 위암의 발암기전과 치료: 보조화학요법. 2000년도 대한소화기학회 춘계학술대회.
18. 이기형, 고병성, 신형식, 박선미, 윤세진, 김승택. 위암의 근치적 절제술 후 고위험군에 대한 보조적 FP(5-FU, Cisplatin) 복합화학요법. 대한암학회지 1998;30:482-87.
19. Alberto P, Mermillod B, Germano G. A randomized comparison of dixifluridine and fluorouracil in colorectal carcinoma. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:559-63.
20. Ahn MJ, Han DS, Sohn JH, Jeon YC, Jun DW, Choi NW, et al. Combination chemotherapy of oral 5'-deoxy-5-fluoridine and cisplatin in advanced gastric cancer: A phase II study. J Korean Med Sci. 1998;13:612-6.
21. Takiguchi N, Nakajima N, Saitoh N, Fujimoto S, Nakazato H. A phase III randomized study comparing oral doxifluridine and oral 5-fluorouracil after curative resection of gastric cancer. Int J Oncol. 2000 May;16:1021-7.
22. Presseur P, Achterrath W, Wilke H, Lenaz L, Fink U, Heinecke A et al. Chemotherapy of gastric cancer. Cancer Treat Rev 1988;15:257-77.
23. Esaki T, Nakano S, Tatsumoto T, Kuroki-Michita M, Mitsugi K, Nakamura M et al. Inhibitionby 5-fluorouracil of cis-diamminedichloroplatinum(II)-induced DNA interstrand cross-link removal in a HST-1 human squamous carcinoma cell line. Cancer Res 1992;52(23):6501-6.

24. Japanese classification of gastric cancer. Gastric Cancer 1998;1:10-24.
25. 대한민국 보건복지부. 한국인 암등록 조사자료 분석보고서.-최근 5년 종합보고서- 1995.
26. Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, et al: A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. J Clin Oncol 1990;8:1363-9.
27. Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yang HK. Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment. Ann Surg 1992;216(3):269-79.

Abstract

Adjuvant chemotherapy with doxifluridine and cisplatin after curative resection of advanced gastric cancer: a retrospective analysis

Young Joon Yoon

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Si Young Song)

Gastric carcinoma is quite common and is the major cause of cancer-related death in Korea.

Curative surgical resection has been only effective treatment in advanced gastric cancer. For stage III, IV cancers, the risk of local-regional recurrence as well as distant failure is high. In western countries, the 5-year survival rate for stage III gastric cancer is 10-30%. In Japan the 5-year survival rate for stage III gastric cancer is 29-45%.

In western countries, postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of advanced gastric cancer has not proven to be effective against surgery alone. But in Japan, in contrast, there were a few papers which insisted the

effectiveness of postoperative adjuvant chemotherapy.

Until now, the therapeutic regimens widely used in advanced gastric cancer were, 5-FU, methotrexate, mitomycin, doxorubicin, nitrosourea.

Doxifluridine is the synthetic prodrug of 5-FU. Therapeutic index of doxifluridine is 10 to 15 times that of 5-FU. Anticancer effectiveness of cisplatin has been accepted since 1980 and synergistic effect with doxifluridine was confirmed in animal studies.

We, therefore, study the therapeutic effectiveness of doxifluridine and cisplatin for patients with advanced gastric cancer after curative resection. This study include patients who were treated with adjuvant chemotherapy with doxifluridine and cisplatin after curative resection of advanced gastric cancer at Shinchon Severance Hospital, Seoul, Korea, from Jan 1997 to Dec 1999.

There were total 117 patients included in this study. The overall 3-year survival was 60% and the 4-year survival was 56%. 12% of total patients showed hematologic toxicity grade III and IV by WHO criteria and 22% of total patients showd gastrointestinal toxicity grade III and IV.

In conclusion, adjuvant chemotherapy with doxifluridine and cisplatin in patients with advanced gastric cancer after curative resection was as effective and tolerable as other chemotherapeutic agents.

We hope that prospective and long term follow up study for postoperative adjuvant chemotherapy be undertaken.

Key words : advanced gastric cancer, curative resection, adjuvant chemotherapy, doxifluridine, cisplatin