

진행위암환자에서 지속주입 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Mitomycin-C(Modified FAM) 병용요법과 보조요법의 후향적 비교연구

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세암센터², 외과학교실³

박준오^{1,2} · 노재경^{1,2} · 정현철^{1,2} · 노현진¹ · 조재용^{1,2}
라선영^{1,2} · 이종인^{1,2} · 김철우¹ · 김주항^{1,2} · 김충배³
노성훈³ · 이경식^{2,3} · 민진식^{2,3} · 김병수²

= Abstract =

A Retrospective Comparison of Infusional 5-Fluorouracil, Doxorubicin and Mitomycin-C(Modified FAM) Combination Chemotherapy Versus Palliative Therapy in Advanced Gastric Cancer

Joon Oh Park, M.D.^{1,2}, Jae Kyung Roh, M.D.^{1,2}, Hyun Cheol Chung, M.D.^{1,2}, Hyun Jin Noh, M.D.¹
Jae Yong Cho, M.D.^{1,2}, Sun Young Rha, M.D.^{1,2}, Chong In Lee, M.D.^{1,2}, Cheol Woo Kim, M.D.¹
Joo Hang Kim, M.D.^{1,2}, Choong Bai Kim, M.D.³, Sung Hoon Noh, M.D.³
Kyong Sik Lee, M.D.^{2,3}, Jin Sik Min, M.D.^{2,3} and Byung Soo Kim, M.D.²

Department of Internal Medicine¹, Yonsei Cancer Center², Department of General Surgery³
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In Korea, gastric cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer death. About one-third of the patients with gastric cancer is unresectable at the time of diagnosis. Their median survival is less than 6 months with very poor prognosis. Accordingly, various regimens of chemotherapy have been proposed as intensive treatment for unresectable patients. After MacDonald et al. reported 42% response rate and 9 months response duration using combination of 5-Fluorouracil, Doxorubicin and Mitomycin-C(FAM), it became the most widely used regimen in the treatment of advanced gastric cancer. However, despite of high initial response rate, there was no survival benefit in randomised comparative trials. To increase the drug effect, we modified the standard FAM regimen by continuously infusing the 5-Fluorouracil instead of bolus injection(modified FAM).

We retrospectively reviewed the clinical records of 409 patients with histologically proven advanced gastric cancer in Yonsei University Medical Center and Yonsei Cancer Center between Jan. 1, 1991 and Dec. 31, 1993. The purpose of this study is to assess the efficacy of infusional FAM combination chemotherapy compared with other palliative therapy in advanced gastric cancer.

Among 409 patients, 266 were male and 143 were female with a median age of 57-year(range:

*본 논문의 요지는 1994년도 대한내과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

15~75). There were 202 patients in mFAM-treated group and 207 patients in control group. In mFAM-treated group, 140 patients had no surgery, 30 patients underwent a palliative bypass and 32 patients underwent a palliative resection. In control group, 151 patients had no surgery, 33 patients underwent a palliative bypass and 23 patients underwent a palliative resection.

In preoperative staging, 257 patients had locally advanced disease, 48 had carcinomatosis and 104 had distant metastasis. There was no difference of distribution in age, sex, performance status, preoperative stage and treatment modalities between mFAM-treated and control group.

1) Among 154 of evaluable patients, no CRs were observed. PR were seen in 17.5% of patients in mFAM-treated group. The median response duration was 30 weeks and progression free survival was 23 weeks.

2) Higher 1-year survival rate was demonstrated in mFAM-treated group comparing to control group(34.1% vs 22.5)($p=0.0135$).

3) Median survival was longer in mFAM-treated group than that of control group(40 week vs 28 week).

4) The toxicities were relatively tolerable and reversible.

This results proposed that the infusional FAM combination chemotherapy showed a probability of survival prolongation, especially combined with palliative surgery in advanced gastric cancer. Further prospective randomized study will be warranted.

Key Words: Advanced gastric cancer, Modified FAM(mFAM), Palliative surgery

서 론

위암은 국내에서 발생하는 악성 종양중 그 발생빈도와 사망율이 가장 높다^{1,2)}. 효과적인 위암 치료는 근치적 절제제이나, 진단당시 환자의 2/3는 이미 병기 3기 혹은 4기 위암으로 근치적 절제를 시행하여도 중앙 생존 기간은 8개월정도에 불과하거나, 근치적 절제가 불가능하다^{3,4)}. 진행 위암 환자의 생존율을 향상시키기 위해 5-Fluorouracil(5-FU), Doxorubicin, Mitomycin-C, Methotrexate, Cisplatin, Etoposide, Methyl-CCNU등의 약제를 단독 투여시에 8~30%의 관해율과 2~4개월의 관해 지속 기간은 유도되었다⁵⁾. 이중 5-FU는 pyrimidine 길항제로서 위암 약물 요법시 가장 널리 사용되어 단독 투여시 관해율은 10~20% 내외에 불과하며, 5-Fluorouracil(5-FU) + Doxorubicin(Adriamycin) + Mitomycin-C (FAM)^{6,7)}, 5-FU + Cisplatin(FP)⁸⁾, 5-FU + Etoposide + Cisplatin(FEP)^{9,10)}, 5-FU + Adriamycin + Cisplatin(FAP)¹¹⁾와 Etoposide + Adriamycin + Cisplatin(EAP)^{3,12,13)}등의 조합으로 다제병용시 관해율은 30~60%로 증가되었으나, 아직도 완전 관해 유도에는 매우 드물며, 관해 지속 기간도 6개월 미만

이다⁵⁾.

FAM 병용 요법은 MacDonald등이 62명의 진행 위암 환자들을 대상으로 시행하여, 42%의 관해율과 9개월의 관해 지속 기간을 처음 보고한 이후, 다른 연구들에서도 비교적 일정한 관해율이 유도되어 현재까지 수술이 불가능한 진행 위암에서 표준 약물 요법으로 시행되고 있다^{7,14,15)}, 그러나, 초기 보고자들에 의한 높은 관해율에도 불구하고 Mayo clinic 연구 이외에는 생존 기간에 대한 비교 연구가 없어 FAM 병용 요법의 생존 기간 연장 효과에 대해서는 아직도 논란이 되고 있다¹⁶⁾.

최근 5-FU의 항암 효과를 향상시키기 위하여 Leucovorin, Methotrexate, Thymidine, N-Phosphonacetyl-L-aspartate(PALA)등과 병용 투여로 생화학적 조절을 유도하거나¹⁷⁾, 5-FU의 유효 혈중 농도를 유지하기 위한 지속 주입 방법등이 이용되고 있다. 5-FU는 혈중 반감기가 20분이내에 불과하여 지속적으로 정맥 주사시에 Phase-specific한 5-FU를 종양 세포의 S-phase에 장기간 노출시킴으로서 항암 효과가 상승될 뿐 아니라, bolus 주입시 보다 골수 억제가 낮은 장점이 있다¹⁸⁾. 지속 주입에 의한 5-FU의 항암 효과는 진행성 대장암 환자에서 이미 입증되었으며¹⁹⁾, 진행 위암에서도 5-FU 지속 주입시 관

해율이 bolus 요법시 관해율 21%보다 높았다(31% vs 21%)²⁰⁾. 국내에서는 MacDonalld 등이 제안한 표준 FAM 병용 약물 요법으로 30%의 관해율과 5개월의 관해 지속 기간이 보고된 바 있으나²¹⁾, 5-FU 지속 주입 방법을 이용한 FAM(modified FAM, 이하 mFAM이라고 함) 병용 요법은 시행된 바가 없다.

따라서, 본 연구에서는 근치적 절제가 불가능한 진행 위암 환자를 대상으로 지속 주입에 의한 FAM 병용 요법(mFAM)의 치료 효과를 항암 약물 요법을 시행하지 않고 고식적 보조 요법만을 시행한 환자의 후향적으로 비교하여, 그 유용성을 평가하였다.

대상 및 연구방법

1) 대상 환자 및 선정 기준

1991년 1월 1일부터 1993년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 및 연세 암센터에서 진행 위암으로 진단 받은 환자들 중 수술전 병기 평가에서 국소 진행, 암종중, 혹은 원격 전이로 근치적 수술이 불가능하다고 판단되었거나, 시험 개복시 근치적 절제가 불가능하여 고식적 우회술 혹은 고식적 위절제술만을 시행받은 환자들을 대상으로 하였다.

대상 환자의 선정 기준은 병리 조직학적으로 위선암이 확진되고, 수행 상태가 ECOG 기준으로 2이하이고, 말초 혈액 검사상 혈색소 $\geq 10 \text{ gm\%}$, 백혈구 $\geq 4000/\text{mm}^3$, 혈소판 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 이고, 적절한 간, 신장 및 심장 기능이 유지되면서(총빌리루빈 2.0 mg/ml 이내, SGOT 및 SGPT가 정상 2배 이내, 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg/dl 이내), 치료 효과 판정에 필요한 계측 가능한 병변이 있거나 치료 평가가 가능한 환자들을 대상으로 하였다. 과거에 다른 종류의 항암 약물 치료를 받았거나, 근치적 절제후 재발한 환자는 대상에서 제외하였다.

병기 결정은 복부 전산화 단층 촬영, 복강경 및 원격 전이부 조직검사를 통해 결정하였다. 국소 진행은 원격 전이의 소견없이 복부 전산화 단층 촬영상 간, 췌장, 식도, 십이지장 및 대장등의 주위 장기 침범 혹은 주위 임파절을 침범한 경우로 정하였고, 암종중은 복강경이나 시험개복시 복막 전이가 확인된 경우로 정하였다.

고식적 우회술은 원발 부위를 절제하지 못하고 우회

술만을 시행한 경우로 정하였고, 고식적 위절제는 원발 부위의 절제는 가능하였으나, 절제 변연에 현미경적으로 암세포가 존재하거나(microscopic residual), 주위 침범 장거나 주위 임파절을 육안적으로 완전히 절제하지 못한 경우로(gross residual) 정하였다.

2) 치료 방법

FAM 병용요법은 5-FU 1000 mg/m^2 을 매 24시간 지속적으로 정주하면서 제 1일부터 제 3일까지 시행하고, Doxorubicin 40 mg/m^2 을 제 1일에 정맥 주사하는 방법으로 3~4주 간격으로 반복 시행하였다. Mitomycin-C는 10 mg/m^2 을 제 1일에 정맥 주사하고 6~8주 간격으로 반복 투여하였다.

3) 연구 방법

본 연구는 후향적 연구(retrospective analysis)로서 대상 환자의 입원 및 외래 기록을 검토하여 mFAM 병용 요법을 시행받은 환자군(치료군)과 시행받지 않은 환자군(대조군)으로 구분하였다. 두 대상군에서는 수술을 시행받지 않은 환자, 고식적 우회술 및 고식적 절제술을 시행받은 환자로 각각 세분하였다. 치료군과 대조군의 중앙 생존 기간 및 1년 생존율을 비교하였고, 각 세부군에서도 치료군과 대조군의 생존 기간을 비교하였다(Fig. 1).

FAM 약물 치료를 투여받은 환자군에서는 계측 가능한 병변이 있는 경우 관해율과 관해 지속 기간을 구하고, 계측 가능한 병변이 없으며 평가 가능한 병변만 있는 경우 진행 정지 생존 기간을 구하였다.

진행 정지 기간은 치료 개시일부터(수술이 시행된 환자는 수술 시행일부터) 병변의 진행이 확인된 날까지로 하였고, 관해 지속 기간은 관해가 확인된 날부터 진행이 확인된 날까지로 하였다. 전체 생존 기간은 약물 치료 개시일부터 사망일 혹은 최종 추적일까지로 하였으며, 치료군에서는 WHO독성 기준에 의해 부작용을 조사하였다²²⁾.

4) 효과 판정

치료 효과의 판정은 임상 증상의 변화 유무, 이학적 검사, 복부 전산화 단층 촬영, 흉부 X선 촬영, 위내시경 혹은 상부 위장관 조영술을 시행하여 종괴의 크기

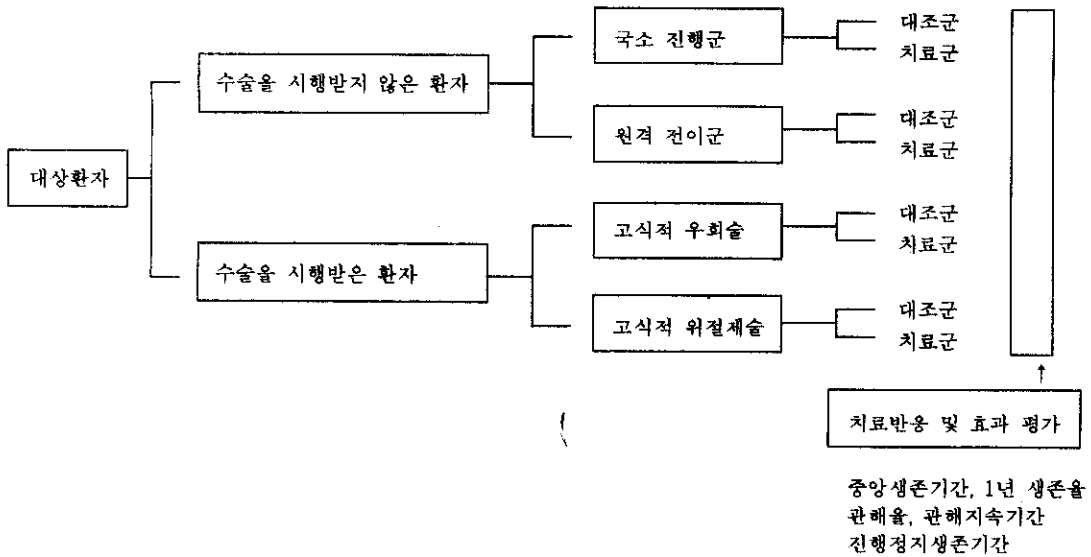


Fig. 1. Study schema.

와 주위 장기 침범 정도의 및 새로운 원격 전이 병소의 발생 유무를 조사하여 평가하였다.

판정기준은 WHO 기준에 의해 임상적으로 계측 가능한 모든 병변이 완전히 소실된 경우는 완전 관해 (complete response), 계측 가능한 병변이 50% 이상 감소하고 새로운 병소의 발생이나 병변의 진행이 없는 경우는 부분 관해 (partial response), 평가 가능한 병변이 50% 미만으로 감소하면서 새로운 병소의 발생이 없는 경우는 안정성 병변 (stable disease), 병변의 크기가 증가 하거나 새로운 병소가 발생한 경우 진행성 병변 (progressive disease)로 정의하였다.

5) 통계 분석

통계 분석은 IBM-PC 호환기종을 이용하여 SPSSWIN 프로그램을 사용하였다. 카이 검정법을 이용하여 각군 분포의 유의도를 검정하였다. 중앙 생존 기간, 생존율 및 진행 정지 생존 기간은 Kaplan-Meier법에 의해 구하여 log-rank test로 유의성을 검정하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자 409예중 남자 266예, 여자 143예로 중앙

연령은 57세(15~75세)였다. FAM 병용 요법을 시행 받은 환자가 202예(치료군), 보조 요법만을 받은 환자가 207예(대조군)였다. 치료군과 대조군에서 수술을 시행받지 않은 환자가 각각 140예, 151예, 고식적 우회술을 시행받은 환자가 각각 30예, 33예였고, 고식적 위절제를 시행받은 환자가 각각 32예, 23예였다.

복부 전산화 단층 촬영, 복강경, 원격 전이부 조직 생검과 시험 개복에 의해 평가한 병기는 국소 진행 257예, 암종중 48예, 원격 전이 104예였고, 각 군간의 분포는 동일하였다. 치료군과 대조군의 ECOG 기준 전신 수행 상태 분포는 동일하였다(Table 1). 대상 환자 409예중 371예(90.7%)에서 계속 추적 가능하여 생사를 확인할 수 있었다.

2) 치료 관해율

치료군 202예에서 총 509회의 mFAM 병용 요법이 시행되어, 중앙 시행 횟수는 4회(1~17회)였으며, 154예에서 치료 효과를 평가할 수 있었다. 완전 관해가 유도된 예는 없었으며, 부분 관해가 27예(17.5%), 안정성 병변 54예(34.4%)로 이들의 중앙 관해 지속 기간은 30주(11~124)였다(Table 2).

치료군에서 반응군과 무반응군의 1년 생존율은 각각 66.7%, 30.9%로 반응군에서 1년 생존율이 향상 되었고(p=0.0003)(Fig. 2). 중앙 생존 기간은 각각 79주

Table 1. Patients characteristics

	Control group (N=207)	FAM-treated group (N=202)	P value
Age			0.4842
Median(year)	60	55	
Range(year)	(23~75)	(15~73)	
Sex			0.2650
Male	140(69.3%)	126(60.9%)	
Female	67(33.2%)	76(36.7%)	
ECOG performance status			0.3783
1	135(65.2%)	140(69.5%)	
2	72(34.8%)	62(30.7%)	
Stage			0.0784
Locoregionally advanced	141(68.1%)	116(57.4%)	
Carcinomatosis	20(9.7%)	28(13.9%)	
Distant metastasis	46(22.2%)	58(28.7%)	
Treatment			0.3733
No operation	151(72.9%)	140(69.3%)	
Bypass operation	33(15.9%)	30(14.9%)	
Palliative resection	23(11.1%)	32(15.8%)	

Table 2. Response rate to infusional FAM combination chemotherapy

Response	Number of patient(n=154)(%)
PR	27(17.5)
SD	53(34.4)
PD	74(48.1)

PR: partial response
SD: stable disease
PD: progressive disease

와 40주로 반응군에서 향상되었다($p=0.0003$). 치료군에서 증상 진행 정지 생존 기간은 23주였다(Fig. 3).

3) 전체 생존율

전체 대상 환자의 증상 추적 관찰 기간은 38주(10~213)였으며, 이들의 1년 생존율은 28.8%였다(Table 3). 치료군과 대조군과 대조군의 1년 생존율은 각각 34.1%, 22.5%로 치료군에서 생존율이 향상되었다($p=0.0135$)(Fig. 4). 수술적 처치를 시행받지

Table 3. One-year survival rate according to the treatment

	Control group (n=207)	mFAM-treated group (n=202)	P value
All patients(n=409)	22.5%	34.1%	0.0135
No operation(n=291)	20.3%	22.6%	0.3381
Palliative surgery* (n=118)	30.1%	58.3%	0.0128

*Palliative surgery: bypass surgery, palliative resection

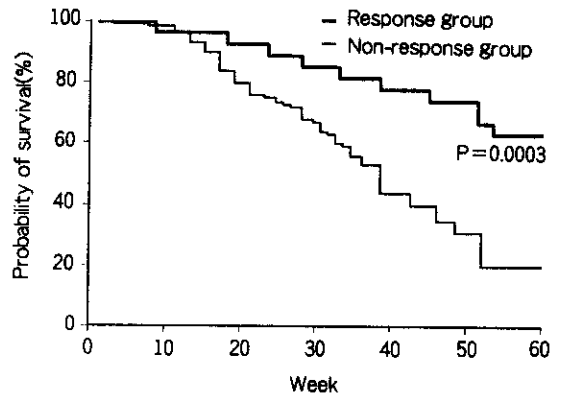


Fig. 2. Overall survival curves according to the response in mFAM-treated group.

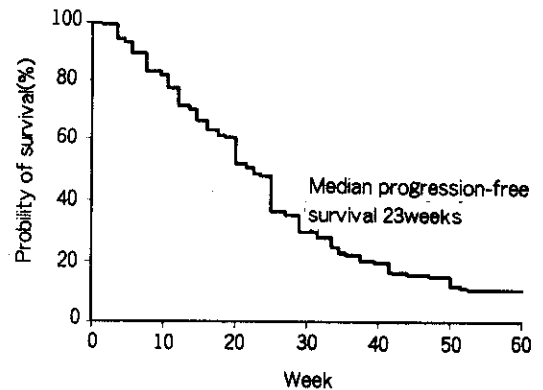


Fig. 3. Progression free survival curve in mFAM-treated group.

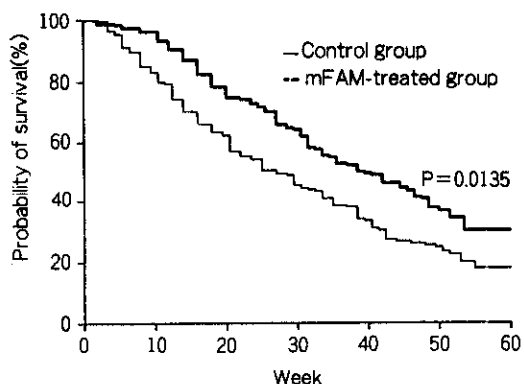


Fig. 4. Overall survival curves according to the treatment.

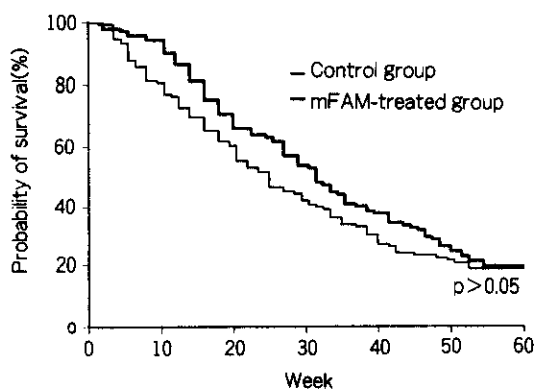


Fig. 5. Overall survival curves according to the treatment in patients with no operation.

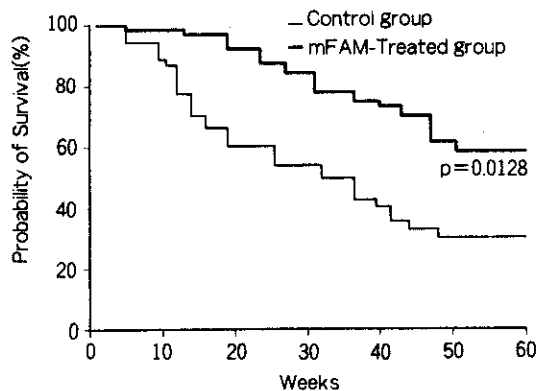


Fig. 6. Overall survival curves according to the treatment in patients with palliative surgery.

Table 4. Median survival duration according to the treatment

	Control group (n=207)	mFAM-treated group (n=202)	p value
All patients(n=409)	28 week	40 week	0.0135
No operation(n=291)	26 week	32 week	0.3381
Palliative surgery* (n=118)	34 week	57 week	0.0128

*Palliative surgery: bypass surgery, palliative resection

Table 5. Toxicity of infusional FAM combination chemotherapy

Toxicity	WHO grade				Total(%)
	1	2	3	4	
GI tract					
nausea/vomiting	218	78	24	0	320(62.9)
mucositis	78	30	13	0	121(23.8)
diarrhea	17	10	0	0	27(5.3)
Hematology					
anemia	166	51	8	0	225(44.2)
leukopenia	103	31	5	0	139(27.3)
thrombocytopenia	46	19	2	0	67(13.1)

않은 환자에서 치료군과 대조군의 1년 생존율은 각각 22.6%, 20.3%로 차이가 없었던 반면($p=0.3381$) (Fig. 5), 고식적 수술을 시행받은 환자군에서 치료군과 대조군의 1년 생존율은 각각 58.3%, 30.1%로 치료군에서 생존율이 향상되었다($p=0.0128$)(Fig. 6).

4) 증상 생존 기간

대상 환자 전체의 증상 생존 기간은 30주였고, 치료군이 40주, 대조군은 28주로 mFAM 병용 요법이 시행된 환자군에서 생존 기간이 증가되었다. 수술을 시행받지 않은 환자에서 치료군과 대조군의 증상 생존 기간은 각각 32주와 26주로 차이가 없었다. 고식적 수술을 받은 환자에서 치료군과 대조군의 증상 생존 기간은 각각 57주와 34주로 치료군에서 생존 기간이 향상되었다($p=0.0128$)(Table 4).

5) 부작용

FAM 병용 요법에 의한 위장관계 부작용 중 오심 및 구토가 320회(62.9%)로 가장 많았으며, 그 외 구강 점막염(23.8%), 설사(5.3%) 등의 순으로 관찰되었다. 혈액학적 부작용으로 빈혈(44.2%), 백혈구 감소증(27.3%), 혈소판 감소증(13.1%) 등이 관찰되었다. 그러나 나타난 부작용의 대부분이 WHO grade 1-2였고, 입원 치료를 요하거나, 부작용으로 인한 치료 중단 및 사망에는 없었다(Table 5).

고 찰

완치를 목적으로 하는 위암의 근본적 치료는 근치적 위절제술의 시행이다. 최근 진단 방법의 발달로 조기 위암의 진단율이 증가하고, 그 결과 근치적 위절제술을 받는 환자가 증가하면서 위암의 완치율이 현저하게 향상되었다. 그러나, 아직도 위암 환자의 약 1/3은 수술이 불가능하여 생존기간이 4~6개월에 불과하며^{4,23)}, 3, 4기 위암의 경우 근치적 위절제술 후 대부분의 환자는 5년 이내에 재발하여 5년 생존율은 3~13%에 불과하다²⁴⁾.

많은 연구에서 진행 위암 환자의 근치적 위절제술은 아직도 20~40%에 불과하나^{25,26)}, 근치적 수술이 불가능한 진행 위암 환자들에서도 장폐쇄, 출혈, 통증 등의 증상이 동반되므로 삶의 질 향상을 위한 고식적 수술의 적응증이 되고²⁷⁾, 생존 기간 연장을 일부 기대하기도 한다. 그러나, 고식적 우회술은 일시적 증상의 완하는 있으나, 이 자체로 생존 기간의 향상이 기대되지는 않는다²⁸⁾. 따라서 진행 위암 환자에서 생존 기간의 향상 및 삶의 질 향상을 위해 항암 약물 요법의 필요성이 제시되어 연구가 계속 되었다³⁾.

위암은 췌장이나 대장등 다른 소화기암에 비해 상대적으로 항암 약물 요법에 의한 관해율이 낮아 ① 진행 위암 환자에서 근치적 위절제술 후 잔존 미세 암세포 제거 및 재발 방지 요법, ② 절제 불가능한 국소 진행 환자들의 수술전 유도 약물 요법, ③ 수술이 불가능하거나 근치적 수술을 시행하지 못한 환자들에서 약물 치료의 역할에 대해 광범위하게 연구가 진행되어 왔다. 지금까지 연구된 결과 진행 위암에서 단일 제제의 관해율은 20% 이내이며, 이들 약제들의 병용 요법시

관해율의 향상을 유도할 수 있었다⁵⁾.

FAM 병용 요법은 MacDonald 등이 62명의 진행 위암 환자에서 42%의 관해율과 9개월의 관해 지속기간을 처음으로 보고한 이래, 현재까지 약 500명의 진행 위암 환자에서 평균 33%(17~42%)의 관해율이 보고 되고 있으나, 완전 관해율은 3% 미만이다²⁹⁾. 이러한 비교적 동일한 연구 결과로 인해 FAM 병용요법은 현재까지 국내 및 국외에서 수술이 불가능한 진행 위암의 표준 요법으로 가장 널리 사용되고 있다^{7,14,15,21,30)}. 그러나, 초기의 연구 결과에서 관찰된 비교적 높은 관해율에도 불구하고 Mayo clinic 연구 이외에는 생존율에 대한 비교 연구가 없어 생존 기간 연장 효과에 대해서도 아직 논란이 되고 있다¹⁶⁾. 일부 무작위화에 의한 전향적 연구에서 근치적 위절제후에 시행한 FAM 병용 요법은 생존 기간의 향상을 유도할 수 없었으나, 병기 3~4기 세부 환자군에서는 FAM 치료로 생존 기간이 연장되었다³¹⁾.

최근 5-FU를 이용한 생화학적 조절이나, 주입 방법의 변형을 통한 시도로 관해율이 향상되고 있어¹⁷⁾, 본 연구는 5-FU 지속 주입을 이용한 FAM 병용 요법(mFAM)의 치료 성적을 조사하였다. mFAM 병용 요법의 반응 평가는 정기적으로 시행한 복부 전산화 단층 촬영, 상부 위장관 촬영 및 위내시경등을 통하여 원발 부위, 주위 임파절 및 주위 장기로의 침범, 간 전이등을 평가하였고, 흉부 X선 및 흉부 전산화 단층 촬영, 전신 골주사, 골수 검사 및 조직 검사등을 시행한 환자에서는 원격 전이 병소 발생 여부를 평가하였다. mFAM 치료군중 관해를 평가할 수 있었던 154명의 환자들중 27명(17.5%)에서 부분 관해가 유도되어 5-FU bolus 주입 방법을 이용한 초기에 비해 관해율이 낮았다¹⁵⁾. mFAM 치료군의 반응군에서 중앙 관해 지속 기간은 30주였고, 반응군의 중앙 생존 기간이 79주로 무반응군의 40주에 비해 증가되었으며($p=0.0003$), 1년 생존율도 66.7%로 무반응군 30.9%보다 반응군에서 향상되었다($p=0.0003$). mFAM 치료군에서의 중앙 진행 정지 생존 기간은 23주로 문헌상의 12~14주에 비해 향상된 결과였다³²⁾.

치료군의 1년 생존율은 34.1%, 대조군의 1년 생존율은 22.5%로 치료군에서 생존율이 향상되었다($p=0.0135$). 각각의 세부군 비교시 수술을 시행받지 않은 환자에서 1년 생존율은 치료군 22.6%, 대조군 20.3%

로 차이가 없었던 반면($p=0.3381$), 고식적 수술을 받은 환자군에서 1년 생존율은 치료군 58.3%, 대조군 30.1%로 치료군에서 생존율이 향상되었다($=0.0128$). 이러한 결과는 근치적 절제가 불가능한 진행 위암 환자에서 mFAM 요법 단독으로는 낮은 관해율과 함께 생존율의 향상을 기대할 수 없으나, 고식적 수술 즉 고식적 위절제나 우회술과 함께 mFAM 병용 요법을 시행한 경우 생존율의 향상을 기대할 수 있음을 시사한다. 즉, 육안적으로 암세포가 잔존할지라도 절제에 의해 암종괴를 감소시키는 경우 항암 약물 요법에 보다 효과적인 것으로 생각된다²⁵⁾.

전체 대상 환자의 중앙 생존 기간은 30주였고, mFAM 치료군과 대조군의 중앙 생존 기간은 각각 40주와 28주로 치료군에서 증가되었다($p=0.0135$). 보조적인 수술이나 항암 약물 요법등의 치료를 전혀 받지 않았던 환자에서 중앙 생존 기간은 26주로 문헌상의 보고들과 일치 하였다³³⁾. 고식적 수술없이 mFAM 병용 요법만을 시행받았던 치료군에서의 중앙 생존 기간은 32주로 대조군에 비해 유의한 생존 연장 효과가 없었으나, 고식적 수술을 시행 받았던 환자군에서 치료군의 중앙 생존 기간은 57주로 대조군의 34주에 비해 증가되어, 삶의 질과 함께 생존 기간의 향상이 가능함을 제시할 수 있었다.

진행 위암 환자에서 생존 기간의 연장 및 항암 약물 요법의 관해율을 향상시키는 가장 중요한 예후 인자는 진단 당시 환자의 전신 수행 능력이다^{34, 35)}. 진행 위암에서 고식적 수술후 항암 약물 요법의 효과를 평가한 보고는 거의 없으나, 4기 위암에서 비록 근치적 위절제가 불가능 할지라도 고식적 위절제를 시행받은 환자에서는 삶의 질이 향상될 수 있고, 생존 기간도 연장될 수 있음이 일부 제시되었다^{26~28)}. 이는 암종괴가 적을수록 항암 약물 요법에 보다 효과적이며, 그 결과 장 폐쇄 및 출혈 방지, 통증 감소로 인한 전신 수행 상태가 향상되고, 수행 상태 혹은 영양상태의 호전은 2차적으로 다시 항암 약물 요법의 효과를 증강시킴에 기인한다고 보고있다³³⁾. 따라서, 고식적 수술을 시행받은 환자들에서도 적극적인 항암 약물 요법의 필요성이 계속 제시되어 왔으며^{26, 28)}, 본 연구 결과도 후향적이긴 하나 동일한 결과를 유추할 수 있었다.

표준 FAM 병용 요법은 다른 병용 요법에 비해 골수 억압등의 부작용이 적은 것으로 보고되고 있으며^{7, 21)},

본 연구에서도 총 509예의 mFAM 병용 요법 중 오심 및 구토가 320회(62.9%)로 가장 많았으며, 그의 구강점막염(23.8%), 설사(5.3%) 등이 관찰되었다. 혈액학적 부작용으로 빈혈(44.2%), 백혈구 감소증(27.3%), 혈소판 감소증(13.1%)등이 관찰되었으나, 관찰된 부작용의 대부분이 WHO grade 1-2였고, 입원 치료를 요하거나, 부작용으로 인한 치료 중단 및 사망한 예는 없었다.

이상의 결과로 현재 진행 위암 환자에서 표준 요법으로 널리 사용되는 FAM 병용 요법은 투여 방법을 지속적으로 변화시키면서 생존 기간의 연장 가능성을 제시하였다. 특히 고식적 수술을 통하여 암의 종괴를 줄이거나 우회술을 통하여 영양 상태 및 수행 상태를 향상시킨 환자들에서 mFAM 병용 요법에 의한 생존 기간의 향상이 보다 기대되었다. 따라서 근치적 절제가 불가능한 진행 위암 환자에서도 고식적 수술과 적극적인 항암 약물요법이 필요하리라 생각된다.

결 론

근치적 절제가 불가능한 진행 위암은 예후가 매우 불량하여, 고식적 목적의 수술이나 항암 약물 요법의 필요성이 제시되어 왔다. FAM 병용 요법은 MacDonald등이 62명의 진행 위암 환자들에서 42%의 관해율과 9개월의 관해 지속 기간을 처음으로 보고한 이래로 다른 연구들에서도 비교적 일정한 관해율이 관찰되어 현재까지 수술이 불가능한 진행 위암에서 표준 요법으로 가장 널리 사용되고 있다. 국내에서도 진행 위암의 표준 약물 요법으로 FAM 병용 요법이 널리 사용되고는 있으나, 5-FU의 지속주입 방법을 사용한 mFAM 병용요법의 효과에 대한 평가가 아직 없다. 이에 본 연구자는 mFAM 병용 요법의 유용성에 대해 평가하고자 1991년 1월 1일부터 1993년 12월 31일까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 및 연세암센터에서 진행 위암으로 진단 받은 환자중 근치적 절제가 불가능했던 환자를 대상으로 하여 후향적 연구를 시행하였다.

대상환자 409명중 남자는 266예, 여자는 143예로 중앙연령은 57세(15~75)였고, FAM 병용 요법을 시행받은 환자가 202예(치료군), 보조 요법만을 받은 환자가 207예(대조군)였다. 고식적 우회술을 받은 시행

받은 환자는 치료군 30예, 대조군 33예였고, 고식적 위절제를 시행받은 환자는 치료군 32예, 대조군 23예였으며, 이러한 보조적 수술이 시행되지 않은 환자는 치료군이 140예, 대조군이 151예였다.

복부 전산화 단층 촬영, 복강경, 원격 전이부 조직 생검 및 시험 개복술에 의해 평가한 병기는 국소진행이 257예, 암종증이 48예, 원격 전이가 104예였고, 각 군간의 분포에 유의한 차이는 없었다. 치료군과 대조군간의 ECOG 기준에 의한 전신 수행 상태의 분포에도 차이는 없었다.

1) mFAM 병용요법은 202예에서 총 509회가 시행되었으며, 시행 횟수의 중앙치는 4회(1~17회)였고, 154예에서 치료 효과를 평가할 수 있었다. 완전 관해는 유도되지 않았으며, 부분 관해 27예(17.5%), 안정성 병변 54예(34.4%)였다. 치료 반응군의 중앙 관해 기간은 30주였으며, 중앙 진행 정지 기간은 23주였다. 치료 반응군이 무반응군에 비해 생존 기간이 연장되었다.

2) 치료군의 1년 생존율은 34.1%였고, 대조군의 1년 생존율은 22.5%로 치료군의 생존율이 증가되었다($p=0.0135$). 고식적 수술을 받은 환자에서 치료군의 1년 생존율은 58.3%, 대조군의 1년 생존율은 30.1%로 치료군에서 생존율이 향상되었다($p=0.0128$).

3) 대상환자의 중앙 추적기간은 38주(10~213)로 중앙 생존 기간은 치료군이 40주, 대조군이 28주로 치료군에서 증가되었다. 고식적 수술을 시행받은 환자에서의 중앙 생존 기간은 치료군이 57주, 대조군이 34주로 치료군에서 증가되었다($p=0.0003$).

4) mFAM에 의한 독성 및 부작용은 대부분 경미하였으며, 특별한 처치없이 가역적이었다.

이상의 결과로 현재 진행 위암 환자의 치료에서 표준 요법으로 널리 사용되는 FAM 병용 요법중 본 연구에서 변형한 24시간 지속주입 방법은 근치적 절제가 불가능한 진행 위암 환자에서 생존 기간 연장 가능성이 제시되었으며, 특히 고식적 수술을 받은 환자들에서 보다 효과적이었다. 따라서 근치적 절제가 불가능한 환자라 할지라도 고식적 수술과 항암 약물 요법의 병용에 의한 생존 기간 연장 및 삶의 질 향상이 기대되며, 향후 무작위화에 의한 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 보건사회부: 한국 암등록 조사 자료 분석 보고서 (1982. 7.1~1987. 6. 3). 대한암학회지 **21**: 151, 1989
- 2) 김정순: 한국인의 사망원인. 대한의학협회지 **36**(3): 271, 1993
- 3) Wilke H, Preusser P, Fink U, Achterrath W, Meyer JH, Stahl M, Lenaz L, Meyer J, Siewert JR, Geerling H, Kohjne-Wompner CH, Harstrict A, Schmoll HJ: *New development in the treatment of gastric cancer. Semin Oncol* **17**(1): 61, 1990
- 4) Moertel CG: *The natural history of advanced gastric cancer. Surg Gynecol Obstet* **126**: 1971, 1986
- 5) Findlay M, Cunningham D: *Chemotherapy of carcinoma of the stomach. Cancer Treat Rev* **19**: 29, 1993
- 6) MacDonald JS, Woolley PV, Smythe T, Ueno W, Hoth D, Schein PS: *5-Fluorouracil, Adriamycin and Mitomycin-C(FAM) combination chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. Cancer* **44**: 42, 1979
- 7) MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, Smythe T, Ueno W, Hoth D, Smith F, Boiron M, Gisselbrecht C, Brunet R: *5-Fluorouracil, Doxorubicin and Mitomycin-C(FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Intern Med* **93**: 533, 1980
- 8) 김홍태, 김노경, 허대석, 방영주, 김효진, 이순남: 진행 위암에 대한 5-fluorouracil 지속주입 및 cisplatin (FP) 복합화학요법의 치료효과. 대한내과학회잡지 **37**: 767, 1989
- 9) Ajani JA, Ota DM, Jackson DE: *Current strategies in the management of local, regional and metastatic gastric carcinoma. Cancer* **67**: 260, 1991
- 10) 장정순, 임영혁, 윤성수, 이재용, 허대석, 방영주, 김노경: 진행성위암환자에서 5-fluorouracil, Etoposide 및 Cisplatin(PEP) 3제 복합화학요법의 치료효과. 대한암학회지 **24**: 702, 1992
- 11) Moretrel CG, Rubin J, O'Connell MJ, Schutt AJ, Wieand HS: *A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinoma. J Clin Oncol* **4**: 1053, 1986
- 12) Preusser P, Wilke H, Achterrath W, Fink U, Lenaz L, Heinicke A, Meyer J, Meyer H, Buente H: *Phase II study with the combination of etoposide,*

- doxorubicin and cisplatin in advanced gastric cancer. J Clin Oncol* 7: 1310, 1989
- 13) 진종률, 윤광무, 문한림, 홍영선, 김훈교, 이경식, 김동집, 김부성, 박조현, 김인철, 하현권: 진행성 위선암 환자의 EAP 복합 항암요법. 대한암학회지 23: 273, 1991
 - 14) Douglass JHO, Lavin PT, Goudsmit A, Klassen DJ, Paul AR: An Eastern Cooperative Oncology Group Evaluation of Combination of Methylo-CCNU, Mitomycin, Adriamycin, and 5-Fluorouracil in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2(12): 1372, 1984
 - 15) Gohmann JJ, MacDonald JS: Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Invest* 7(1): 39, 1989
 - 16) Cullian S, Moertel CG, Fleming TR, Rubin JR, Krook JE, Everson LK, Windschitl HE, Twito DI, Marschke RF, Foley JF, Pfeifle DM, Barlow JF: A comparison of three chemotherapeutic regimen in the treatment of advanced pancreatic cancer and gastric cancer. *JAMA* 253(14): 2061, 1985
 - 17) Sotos GA, Grogan L, Allegra CJ: Preclinical and clinical aspects of biomodulation of 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rev* 20: 11, 1994
 - 18) Carlson RW, Sikic BI: Continuous infusion or bolus injection in cancer chemotherapy. *Ann Int Med* 99: 823, 1983
 - 19) Seifert P, Baker L, Reed M: Comparison of continous infused 5-fluorouracil with bolus injection in the treatment of patients with colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 36: 123, 1975
 - 20) Moynihan t, Hansen R, Anderson T, Quebbeman E, Beatty P, Ausman R, Ritch P, Chitambar C, Vukelich M: Continuous 5-fluorouracil infusion in advanced gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 4: 685, 1988
 - 21) 김노경: 진행위암에 대한 5-Fluorouracil, Adriamycin, Mitomycin-C(FAM) 복합화학요법. 대한내과학회잡지 25: 41, 1982
 - 22) Miller AB, Hoogstraten B, STaquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207, 1981
 - 23) Thompson GB, Heerden JA, Michael GS: Adenocarcinoma of the stomach: are we making progress? *Lancet* 342(18): 713, 1993
 - 24) Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D: Cancer of the stomach: A patient care study by American college of surgeons. *Ann Surg* 218(5): 583, 1993
 - 25) Lawrence W Jr, McNeer G: The effectiveness of surgery for palliation of incurable gastric cancer. *Cancer* 11: 28, 1958
 - 26) Hallissey MT, Allum WH, Roginski C, Fielding JW: Palliative surgery for gastric cancer. *Cancer* 62: 440, 1988
 - 27) 오성태, 김경래: 4기위암의 외과적치료. 대한암학회지 25: 343, 1993
 - 28) Maehara Y, Kakeji Y, Takahahashi I, Okuyama T, Baba H, Anai H, Sugimachi K: Noncurative resection for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 51: 221, 1992
 - 29) MacDonald JS, Gohmann JJ: Chemotherapy of advanced gastric cancer: Present status, future prospects. *Semin Oncol* 15(suppl 4): 42, 1988
 - 30) Saini A, Waxman J: Chemotherapy for gastric cancer. *Gut* 33: 1153, 1992
 - 31) Coombes RC, Schein PS, Chilvers CED, Willis J, Beretta G, Bliss JM, Rutten A, Amadori D, Cortes-Funes H, Villar-Grimalt A, McArdle C, Rauschecker HF, Boven E, Vassilopoulos P, Welvaart K, Ferreira EP, Wiig J, Gisselbrecht C, rougier P, Woods EMA: Randomized trial comparing adjuvant 5-Fluorouracil and Doxorubicin, and Mitomycin-C with no treatment in operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 8: 3813, 1990
 - 32) Kim NK, Park YS, Heo DS, Sur CW, Kim YS, Park KC, Kang KY, Shin DB, Kim HT, Kim HJ, Kang WK, Suh CI, Bang YJ: A phase III randomized study of 5-Fluorouracil and Cisplatin vs 5-Fluorouracil, Doxorubicin, and Mitomycin C versus 5-Fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 71: 3813, 1993
 - 33) Cunningham D, Hole D, Taggart DJ, Soukop M, Carter DC, McArdle CS: Evaluation of the prognostic factors in gastric cancer: the effect of chemotherapy on survival. *Br J Surg* 74: 715, 1987
 - 34) Lavin PT, Bruckner HW, Plaxe SC: Studies in prognostic factors relating to chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cancer* 50: 2016, 1982
 - 35) Maehara Y, Takahshi I, Yoshida M, Baba H, Kusumoto H, Anai H, Sugimachi K: Post-gastrectomy anticancer chemotherapy for stage IV gastric cancer equally tolerable for patient under and over 65. *Anticancer Res* 13: 27, 1993