

항암화학요법에 대한 외과의사의 관점

조선대학교 의과대학 외과학교실

민 영 돈

서 론

보조 전신 화학요법

위암은 수술로 암병소를 제거하는 것이 가장 효과적이고 빠르게 치료할 수 있는 방법이다. 그러나 모든 위암 환자가 진단 당시 동일한 병기에 있지 않고 각 병기의 환자마다 수술 후 예후가 다르기 때문에 근치적 수술 방법의 발달과 더불어 수술 결과를 향상시키기 위한 보조요법 등 다중치료의 개발이 이루어져 왔다.(1,2) 절제 불가능한 진행 위암 또는 전이 위암의 경우 주 치료를 항암화학요법에 의존할 수밖에 없고, 절제가 가능한 진행 위암에서 확대 림프절 절제술을 한 경우에도 위암의 재발을 완전히 막을 수 없기 때문에 수술 후 생존율을 높이기 위한 보조요법으로 항암 화학요법의 필요성을 인식하고 있지만 아직까지 항암화학요법의 효과에 대해 많은 논란이 있다.(3) 과거 위암에는 항암화학요법의 효과에 대해 부정적인 견해가 지배적이었으나 1980년대 이후 FAM, FAMTX, FP 등의 복합 화학요법의 임상 실험에서 의의 있는 결과가 보고되기 시작하였고 최근 5년 사이에 새로 개발된 taxenes, irinotecan, TS-1, capecitabine 등의 2선 항암제에 대한 기대가 높아지면서 위암도 화학요법에 반응하는 질환으로 받아들여지고 있다. 그러나 항암 화학요법의 효과에 대해서 동양과 서양 그리고 각 연구 기관마다 결과가 다르게 보고되는 이유는 위암에 대한 기본 인식의 차이에서 비롯된다고 할 수 있으며, 지금까지 시도된 여러 임상 연구의 대상, 수술 방법, 약물의 선택, 추적 방법, 통계 방법 등의 기준이 다르기 때문이다. 위암 환자에 시도되는 항암 화학요법의 종류로는 진행성 암에 대한 고식적 또는 일차 화학요법, 국소 진행성 암에 대한 선행 화학요법, 수술 후 보조 전신 화학요법, 복강내 화학요법 등이 있으며 외과의사의 입장에서 관심을 갖고 있는 부분은 뒤의 두 가지 방법들이다.

1) 이론적 배경

위암은 근치적 절제술을 한 경우에도 국소, 복막 또는 원격 전이 등 재발의 가능성이 있으므로,(4) 수술 후 존재 가능한 미세 잔류 암의 제거를 위한 방법이 필요하다. 수술 후 보조 화학요법의 효과가 기대되는 이유는 수술 직후 종양의 용적이 최소일 때 약제가 암세포에 직접 접촉하기 용이하므로 항암제의 작용 효과가 크며, 약물학적 장점이 있고, 미세 잔존 암세포일수록 예민도가 높아 항암제에 대한 감수성이 증가하며, 돌연변이에 의한 약물내성 세포의 출현 가능성이 낮아지기 때문이다.(5) 이처럼 항암제의 약리 작용면에서 보더라도 항암화학요법을 시작하기 전에는 최소한 육안적으로 식별되는 암 존재 가능한 병소를 제거해야 한다. 결국 보조 화학요법의 최대 효과를 얻기 위해서는 선행 조건으로 근치적 절제술이 반드시 필요하며, 수술 후 투여 시기는 항암제 약리 작용의 이론에 근거하여 수술 상처가 아문 후부터 암세포가 doubling하기 전 사이에 가급적 조기에 시작하는 것이 유리하다.(6) 그러나 근치적 절제 후에는 계속 가능한 병소가 없기 때문에 보조 화학요법의 효과에 대한 판정은 단기적으로는 불가능하고 장기 추적에 의한 생존율 또는 재발률에 근거하여야 하는 어려움이 있다.

2) 보조 화학요법의 조건

대부분 서양의 연구 결과에 의하면 수술 후 보조 화학요법으로 생존율의 증가가 입증되지 못해 효과에 대해 부정적이다. 그들의 연구 결과가 동양의 것과 다르게 나오는 주된 이유는 수술의 정도 관리가 미흡한 점이다. 근치적 절제가 이루어지지 않은 환자들을 보조 화학요법의 대상으로 포함한 경우는 생존율의 증가가 관찰되지 않았는데 이러한 경우는 수술 후 보조 화학요법의 보편적 개념에 합당하지 않고 굳이 분류하자면 진행 위암에 적용된 일차 항암화학요법으로 간주되어야 한다고 볼 수 있다.(7) 역설적으로 근치적 절제 수술의 중요성을 암시하게 된 연구로는 2001년 미국의 Southwest Oncology Group에서 보고한 SWOG 9008 (INT 0116)로서 556명을 대상으로 한 무작위 전향적 연구이다.(8) 이 연구 결과에 의하면 수술만 시행한 대조군보다 수

책임저자 : 민영돈, 광주시 동구 서석동 375
조선대학교 의과대학 외과학교실, 501-717
Tel: 062-220-3071, Fax: 062-228-3552
E-mail: ydmin@chosun.ac.kr

본 논문의 요지는 2003년 대한위암학회 제16회 추계학술대회 심포지움에서 발표되었음.

Table 1. Phase III randomized trial of adjuvant systemic chemotherapy

Authors	Treatment	Stage	No. of patients	Survival (5 years)	(%)	Odds ratio (or)
Higgins (VASOG), 1983	Me-CCNU, 5FU	I, III	66	39		1.07
	Control		68	38		
Engstrom (ECOG), 1985	Me-CCNU, 5FU	-	91	57 (2 yrs)		0.94
	Control		89	57 (2 yrs)		
Allurn, 1989	MMC, 5FU, CMFV	II, III, IV	141	17		0.99
	MMC, 5FU		140	11		
	Control		130	12		
Coombes (ICCG), 1990	FAM	II, III	133	45		0.89
	Control		148	35		
Grau, 1993	MMC	I, II, III	68	41	(P<0.025)	0.59
	Control		66	26		
Hallissey, 1994	FAM	II, III, IV	138	19		0.95
	Control		145	20		
Macdonald, 1995	FAM	I, II, III	93	37		0.91
	Control		100	32		
Lise (EORTH), 1995	FAM	II, III	155	43		0.86
	Control		159	40		
Neri, 1996	Epi-5FU	III	48	25 (3 yrs)	(P<0.01)	0.46
	Control		55	13 (3 yrs)		
Nakajima, 1999	MMC, 5FU, UFT	IB, II, IIIA	288	85		0.74
	Control		285	83		
Cirera, 1999	MMC-tegafur	III	76	56	(P=0.01)	0.60
	Control		72	36		

술 후 방사선 요법과 화학요법을 추가한 치료군에서 전체 생존율과 무병 생존율의 유의한 증가가 있었다. SWOG 연구는 대규모 다기관 무작위 전향적 연구라는 의의가 있는 반면, 외과적 관점에서 가장 큰 문제점은 대부분의 환자에서 확대 림프절 절제가 제대로 이루어지지 않았다는 점이다. D2 절제를 권고하였음에도 불구하고 D0 54%, D1 36%, D2 10%로 전체 대상 환자의 90%에서 충분한 림프절절제가 이루어지지 못하였으며, 이들 또한 불충분한 외과적 치료가 생존율을 저하시킨다는 점을 인식하였다.(9) 미흡한 수술을 보완하기 위해 방사선 치료를 추가하는 것으로는 근치적 절제 수술만 시행한 경우의 재발률보다 뚜렷하게 낮출 수 없고 방사선 치료에 의한 합병증만 가중되는 결과를 가져오는 국소 치료의 중복이라 여겨진다. 따라서 수술 후 보조 치료의 선택과 그 효과를 판단하기 위해서는 근치적 절제수술에 대한 정도 관리가 전제되어야 한다.(10)

3) 임상 연구에 대한 고찰

최근 20년간 발표된 수술 후 보조 화학요법의 3상 연구 결과들을 검토해 보면 보조 화학요법의 효과가 통계적 의의 없다는 결과를 보인 보고가 더 많다(Table 1). 그러나

이들 결과들에서 p value가 의의가 없었다 해도 교차비(odds ratio, OR)가 대부분 1.0 이하로 나타나 보조 화학요법의 효과를 단정적으로 부정할 수는 없다고 본다.(7) 더구나 지금까지 보고된 거의 모든 보조 화학요법의 임상 시험 대상 환자의 수가 충분하지 못하므로 통계적 검증력이 떨어진 다. 5~10% 정도의 절대 생존율 상승효과를 입증하려면 각 비교군마다 재발 또는 사망 건수를 약 200에 이상 확보해야 하는데(Table 2), 이러한 조건을 충족하는 보고가 없다.

이러한 임상시험 대상 환자 규모의 제한적인 문제점 때문에 각 기관에서 보고한 결과들을 취합하여 재분석한 meta-analysis가 나오게 되었다. 2001년 Janunger(3)는 1969년부터 1996년 사이에 보고된 21개 연구 결과 3,962명의 자료를 meta-analysis한 결과 OR가 0.84 (95% CI; 0.74~0.96)로 보조 화학요법을 한 환자의 5년 생존율에서 약 4%의 재발을 줄일 수 있는 효과가 있다고 하였다. 이 연구가 외과 의사에게 특히 흥미로운 점은 동양과 서양의 연구를 따로 분리하여 분석하였는데 아시아의 연구는 OR 0.58 (CI; 0.44~0.76)로 효과가 명백한 반면 서구의 연구는 OR 0.96 (CI; 0.83~1.12)으로 효과가 없다고 분석하였다(Fig. 1). 이러한 차이는 동양과 서양의 수술 방법의 차이가 하나의 요인이 될 수 있다

Table 2. Number of patients per arm required for a phase III study

대조군 5년 생존율	시험군 5년 생존율(%)	중앙생존비	교차비 (OR)	각군당 사망(재발)수	각군당 모집환자수 (3년 모집 2년 추적)
20	35	1.53	0.65	93	149
20	30	1.34	0.75	193	307
30	45	1.51	0.66	100	194
30	40	1.31	0.76	218	414
40	55	1.53	0.65	93	220
40	50	1.33	0.75	209	482

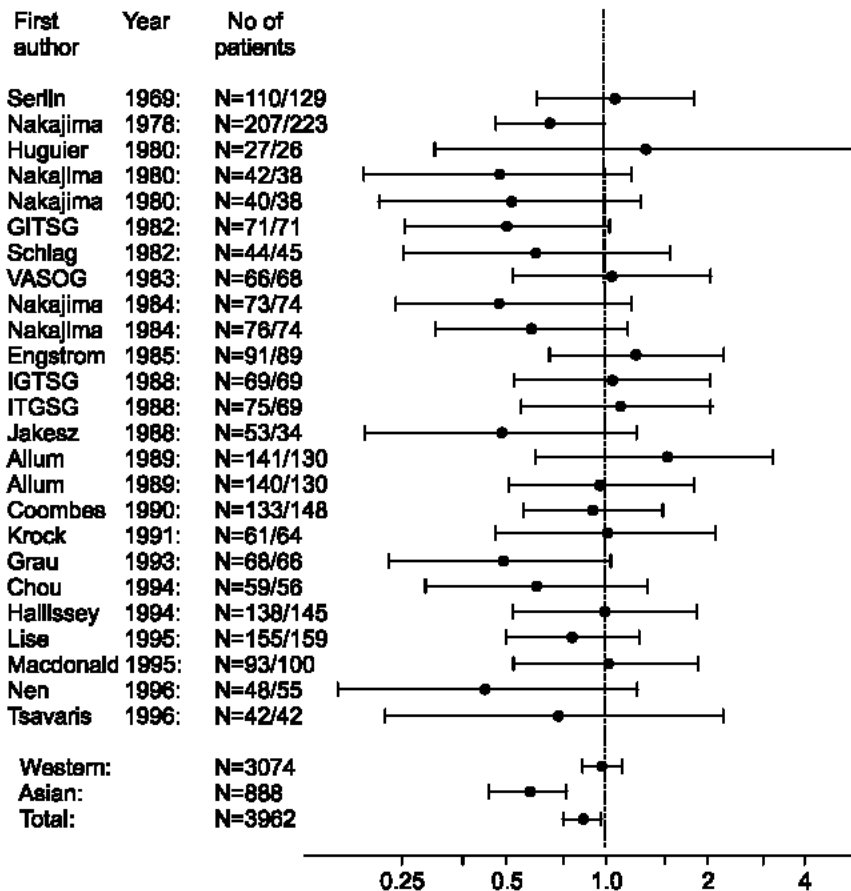


Fig. 1. Meta-analysis of odds ratio (From Janunger KG, Hafstroem L, Nygren P, Gimeilius B for the SBU-group. A systemic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. Acta Oncol 2001; 40:309-326).

고 보며 보조 화학요법의 효과를 논하려면 무엇보다도 근치적 절제 수술이 전제된 수술 방법의 표준화가 필요하다는 점을 암시하고 있다. 동양과 서양의 수술 방법의 차이는 위암 수술 후 재발 양상을 비교하면 명백해지는데 우리나라와 일본에서는 복막 전이와 원격 전이가 많고 국소 재발은 상대적으로 적은 반면 미국 등 서양에서는 국소 재발이 훨씬 많아 충분한 수술이 잘 이루어지지 않고 있음을 알 수 있다.(4,11)

4) 보조 화학요법의 강도와 내성에 관한 고려

대부분의 보조 화학요법은 1상과 2상 임상시험을 거쳐 진행성 위암의 원발암에 적용되는 최대허용량의 강도로 시행되는데 보조 화학요법은 근치적 절제 수술 후 중앙의 용적이 극히 미세하다는 전제하에 시행되고 강도가 낮다고 원치 가능성이 낮아진다는 확실한 증거가 아직 없으므로 항암제의 용량과 투여 주기에 대한 재고도 필요하다.

항암제의 투여 강도와 더불어 재고해야 할 부분은 복합

투여이다. 위암의 항암 화학요법은 단독투여보다 복합투여하는 방법이 항암제의 상호 상승효과와 내성 극복을 기대하는 의도에서 시행되고 있다. 그러나 항암제의 복합투여가 단독투여보다 월등한 생존율의 향상을 보이고 있지 않고, (12) 각 항암제의 독성 부작용이 중첩되는 단점을 고려하여 항암제의 선택에 신중하여야 한다. 종양의 용적이 큰 진행 위암에서는 항암제 투여 전에도 이미 돌연변이에 의한 내성 획득 세포가 존재할 가능성이 있고 반복투여에 따른 새로운 내성을 획득할 수도 있기 때문이다. 최근 국내외에서 항암제에 대한 내성에 관한 연구가 진행되고 있으며 진행 또는 전이 위암에서 암 조직배양을 통한 항암제 감수성 검사에 따라 민감 항암제만 선택하여 투여하는 임상시험이 보고되기도 하였다. (13) 향후 소량의 암 조직으로도 조직 배양과 감수성 검사를 용이하게 할 수 있는 방법이 개발되고 이를 이용한 임상 연구 결과들이 집적되면 각 환자마다 선별적인 맞춤형 항암요법에 대한 개념이 정립될 수 있을 것이다.

복강내 화학요법

위암 수술 후 가장 흔한 재발 형태가 복막 전이이다. 복강내 암세포의 파종은 수술 전 이미 존재하거나 수술 조작 중 암세포 유출에 기인한다. 복강내 화학요법의 목적은 암세포가 존재할 수 있는 부위에 고농도의 항암제를 직접 투여하고 일정한 약물 분포와 흡수를 조장하기 위해서다. 특히 복강내 투여한 항암제의 세포 살해능은 고온에서 더 촉진되므로 복강내 화학요법은 온열 화학요법의 형태로도 시도되고 있다.

복강내 화학요법은 2상 임상시험을 통하여 인체에 적용할 수 있는 치료 방법의 하나로 인정되어 특히 복막 재발의 가능성이 높은 III기 이상의 환자에 시도되고 있지만 생존율 향상의 효과를 비교할 수 있을만한 의미있는 3상 시험의 결과가 드물고 그 대상 환자 규모도 매우 적은 실정으로 (Table 3) 이에 대한 더 많은 임상시험의 결과가 나오게 되기를 기대하고 있다. (14,15)

Table 3. Clinical studies of adjuvant intraperitoneal chemotherapy

Authors	Treatment	Stage	No. of patients	Phase	Survival (%)				
					Median	2-yr	3-yr	5-yr	P
Dixon, 1971	Thiotepa	Curative	135	III				34	
	Control		142					32	
Schiessel, 1989	Cisplatin	T3-4	31	III		38			
	Control	T3-4	33			38			
Hagiwara, 1992	Carbon-absorbed MMC	IIIA-IV	24	III		68			<0.005
	Control		25			27			
Atiq, 1993	Cisplatin/5FU	II	35	II					
Tsujitani, 1993	Cisplatin/etoposide		13	I	7				
Hamazoe, 1994	MMC hyperthermic	IIIA~B (?)	42	III				64	0.24
	Control		40					52	
Sautner, 1994	Cisplatin	III~IV	33	III	17				
	Control		34		16				
Jones, 1994	Cisplatin	-	18	II	17				
Fraci, 1994	Cisplatin/etoposide/INF2b	-	44	II				44	0.02
	Historical control		47					23	
Adachi, 1995	Cisplatin/MMC	Advanced	23	II				56	
Takahashi, 1995	MMC/Act-D	III~IV	57	III		42	38		0.05
	Control		56			28	20		
Rosen, 1998	Carbon-absorbed (MMC)	IIIA~IV	46	III	24				0.44
	Control		45		18				
Yu, 1988	MMC/5FU	I~IV	125	III				38	0.22*
	Control		124					29	

*P = 0.011 in stage III

항암 화학요법의 대상

보조 화학요법의 효과를 수용하더라도 모든 환자에 일률적으로 적용하는 것은 대부분의 임상 연구자들은 동의하지 않고 있다. 1%의 생존율 향상이란 곧 1명의 사망을 예방하기 위한 항암제 투여 대상 환자 수(number needed to treat, NNT)가 100이라는 개념에도 유의하여야 한다.(16) I기 위암의 경우 근치적 절제 수술만으로도 높은 생존율을 얻을 수 있으므로 항암제의 독성을 감수하며 삶의 질을 저하시킬 필요가 있는지 숙고할 일이다. Janunger의 meta-analysis에서도 병기별 생존율 향상 효과는 I기에 2%, II, III기에 4%라고 분석하였다. 한편, 수술 후 보조 화학요법의 효과는 잔존암의 정도에 따라 영향을 받으므로 불충분한 수술로 림프절에 암병소가 남아있거나(noncompliance) 5년 생존율이 30%에 미치지 못하는 경우 생존율 향상의 효과를 기대하기 어렵다.(17-19) 따라서 IIIb와 IV기 위암은 복강내 화학요법이나, 방사선 요법 등을 시도하거나 전신 화학요법을 하더라도 무병 생존 기간의 연장을 목표로 하는 다른 개념으로 접근해야 한다. 따라서 보조 화학요법의 대상은 근치적 절제 수술이 가능하고 수술 후 잔류 암세포의 가능성이 있지만 양이 극히 미세하다고 여겨지는 II기와 IIIa기 위암의 환자에 적용하는 것이 적절하다고 할 수 있다(Fig. 2).

국내 임상시험의 문제점

국내의 많은 의료기관에서 위암 수술 후 보조 화학요법을 시행하고 있으나 이에 대한 임상시험의 실적이 저조한 실정이다. 보조 화학요법의 효과를 저해할 수 있는 가장 큰 요소인 수술의 정도 관리 문제는 국내의 대부분 위암 전문 외과 의사들이 D2 이상의 수술이 가능하기 때문에 어려운 점이 없겠으나 통계적 검증의 기본 요소인 대조군의 선정이 어렵기 때문이다. 우리나라의 많은 암 환자들은 항암제에 대한 막연한 기대감을 갖고 있다. 국민 정서상 약물에 대한 의존도가 높고 이미 많은 병원에서 수술 후 항암화학요법을 하고 있기 때문에 수술 후 보조 화학요법의 효과를 입증하기 위한 임상시험에서 수술만 시행한 대조군을 설정하기가 어려운 현실이다. 보조 화학요법의 대규모 3상 임상시험들의 대부분은 일본에서 연구되었는데 발표된 논문은 1,000명이 넘는 환자를 대상으로 하여 통계적 가치는 높다고 하지만 모두 서로 다른 화학요법을 비교한 것으로 수술만 시행한 대조군과 비교된 연구가 드물다.(7) 보조 화학요법의 효과가 있다고 간주되어 수십 년간 시행되어온 일본의 의료 환경에서 수술만 하는 대조군을 선정하는 것은 비윤리적으로 여겨지는 상황에 기인한 것으로 보인다. 이러한 현실은 우리나라에서도 다를 바가 없다.

다른 문제점은 통계적 검증력을 확보할 수 있는 대규모

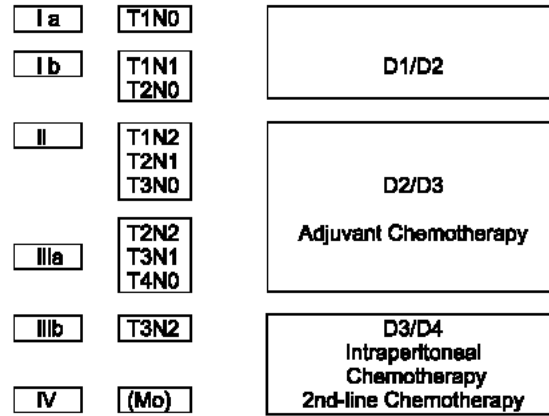


Fig. 2. Application of adjuvant chemotherapy based on stages.

연구가 미흡하다는 것이다. 임상시험 대상군 간의 생존율의 차이가 작을수록 이를 입증하기 위해서는 더욱 많은 환자를 대상으로 한 3상 임상시험이 필요하다. 약 10%의 절대 생존율 향상 효과에 대한 통계적 의의를 찾으려면 각 군당 최소 300명 이상의 환자가 필요하고 생존율이 높은 낮은 병기의 경우는 더 많은 대상이 필요하다. 여기에서 각 병기별, 화학요법 방법별, 수술 범위별 등으로 층화를 세분화하려면 더욱 많은 환자를 대상으로 포함시켜야 한다. 대규모 연구를 위해서는 여러 기관이 참여하는 방법이 타당하겠지만 병리조직학적 진단의 정도 관리를 해결해야 하는 과제도 문제점으로 남게 된다.

결 론

수술 후 보조 화학요법의 효과를 얻기 위해서는 근치적 절제 수술이 가장 필수적인 전제 조건이다. 수술의 정도 관리가 표준화되지 않고 통계 해석의 관점이 다르기도 하지만 지금까지의 국내외 임상시험의 결과에 따르면 보조 화학요법의 효과를 인정하는 경향이다. 그러나 효과가 있다고 수용하더라도 생존율 향상의 폭은 크지 않기 때문에 항암화학요법을 시도할 때는 삶의 질과 관련된 부작용도 같이 고려하여 화학요법의 득실을 균형있게 판단하여 선별적으로 투여하는 것이 바람직하다. 향후 위암에서 항암 화학요법의 효과에 대한 명확한 개념의 정립을 위해서는 국내의 여러 기관이 참여하여 병기, 수술방법, 항암제 선택 등 층화를 보다 세분화한 잘 짜여진 설계에 따라 대규모 임상시험이 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

1. Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yang HK. Result of surgery on 6,589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. Ann Surg 1992;216:

- 269-278.
2. Glehen O, Beaujard AC, Romstaing P, et al. Intraoperative radiotherapy and external beam radiation therapy in gastric adenocarcinoma with R0-R1 surgical resection. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(suppl A):S10-S12.
 3. Janunger KG, Hafstroem L, Nygren P, Gimeilius B for the SBU-group. A systemic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-326.
 4. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242.
 5. Sendler A, Gilbertz KP, Becker I, et al. Proliferation kinetics and prognosis in gastric cancer after resection. *Eur J Cancer* 2001; 37:1635-1641.
 6. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy in kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983;43:1488-1492.
 7. Roth AD. Curative resection of gastric cancer: towards a multi-disciplinary approach? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:59-100.
 8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001;345: 725-730.
 9. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of under-treatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9:278-286.
 10. van de Velde CJ, Peeters KC. The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 2003;21:2234-2236.
 11. Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: What are the facts? What are the suggestions? *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;40:77-94.
 12. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, et al. Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracilalone for the therapy of advanced gastric cancer. North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 1994;12:412-416.
 13. Kubota T, Egawa T, Otani Y, et al. Cancer chemotherapy chemosensitivity testing is useful in evaluating the appropriate adjuvant cancer chemotherapy for stages III/IV gastric cancers without peritoneal dissemination. *Anticancer Res* 2003;23:583-587.
 14. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998;228:347-354.
 15. Saunter T, Hofbauer F, Depisch D, Schiessel R, Jakesz R. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:970-974.
 16. 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* 1999;35: 1059-1064.
 17. Coombes RC, Schein PS, Chilvers CED, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycinwith no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1990; 8:1362-1369.
 18. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy orchemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-1312.
 19. Lise M, Nitti D, Marchet A, et al. Prognostic factors in resectable gastric cancer: results of EORTC study no.40813 on FAM adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 1995;2:495-501.