

치유 절제술을 받은 위암 환자에서의 3년 무병생존이 5년 전체생존을 대치할 수 있는가?

한양대학교 의과대학 외과학교실, ¹예방의학교실

권 성 준 · 김 형 주 · 김 미 경¹

배경: 대부분의 악성종양에 있어 그 치료성적을 평가하는 가장 유용한 방법으로 가장 많이 사용되는 매개변수는 전체 5년 생존율이다. 그러나 근치적 절제술이 시행된 위암 환자에 있어 재발의 대부분은 수술 후 3년 이내에 일어나므로 3년 무병 생존이 5년 전체 생존의 의미를 대치할 수 있는가를 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 근치적 위절제술을 받고 추적 가능한 656예에서 생존 함수로 산출한 각각의 생존확률을 이용한 단순 회귀분석에서 3년 무병 생존이 5년 전체 생존을 대치할 수 있는지를 파악하였다.

결과: 추적 기간동안 175예에서 재발이 확인되었고, 재발 시기별 누적빈도는 수술 후 1년이 81예(46%), 3년이 156예(89%), 5년이 170예(97%)였다. 3년 무병 생존확률과 5년 전체 생존확률 사이의 회귀 분석결과 상관성은 $r=0.87$, 설명력은 $R^2=0.76$, 회귀 방정식은 5년 전체 생존확률 $=0.18 + (0.80 \times 3년 무병 생존확률)$ 을 나타냈다. 복막과종, 혈행성 전이, 국소 재발의 경우 상관성과 설명력은 각각 $r=0.89$ ($R^2=0.80$), $r=0.88$ ($R^2=0.78$), $r=0.86$ ($R^2=0.73$)으로 모두 높은 상관관계가 있음을 나타냈다.

결론: 위암환자의 근치적 위절제술 후 3년 무병 생존 확률은 5년 전체 생존확률에 대한 높은 상관성 및 설명력을 보였다. 위암의 치료성적을 평가하는 방법으로 5년 전체 생존 대신에 3년 무병 생존을 이용한다면 기간을 단축(2년)하여 평가하고 결론을 얻고 또한 보고할 수 있는 이득이 있겠다.

중심 단어: 위암, 재발, 5년 전체 생존확률, 3년 무병 생존 확률

서 론

대부분의 악성 종양에 있어 그 치료성적을 평가하는 가장 유용한 방법 가운데 하나가 생존율의 산출이며 이때 가장 많이 사용되는 매개변수는 전체 5년 생존율이다. 전체

5년 생존율은 위암환자에 대한 치료평가에서도 가장 기본적인 척도로 사용되고 있다. 그러나 5년이라는 기간은 특히 새롭게 시도되는 치료의 효과를 판정하기 위해 필요한 기간으로는 너무 긴 시간이라 판단된다. 실제로 근치적 절제술이 시행된 위암환자에 있어 재발의 대부분은 수술 후 3년 이내에 일어나므로 3년 무병 생존율이 전체 5년 생존율의 의미를 대치할 수 있다는 것이 통계학적으로 증명될 수 있다면 치료 효과의 판정을 할 수 있는 시기를 적어도 2년 앞당길 수 있다고 추정되어 본 연구를 시행하였다.

방 법

1) 대상 환자

1992년 7월부터 1999년 12월까지 한양대학교병원 외과에서 수술받은 865예의 위암환자 가운데 계획적인 근치적 위절제술을 받은 666예(76.9%) 가운데 추적 가능한 656예(추적률: 98.5%)를 연구 대상으로 하였다. 수술 후 추적 조사 기간은 중앙값 66개월(최소: 2개월, 최대: 145개월)이었다. 재발 여부 및 재발 양식은 수술, 조직검사, 영상진단 등으로 확인하였다.

2) 통계 분석

통계분석은 SPSS software ver. 11.00 (SPSS Inc., Seoul, Korea)와 EpiStat software를 이용하였다. 5년 전체 생존(Overall survival, 이하 OS) 및 3년, 2년, 및 1년 무병 생존과 생존 곡선은 Kaplan Meier Method로 산출하였다. 무병 생존율은 수술을 받은 후 첫 번째 사건이 발생하기까지의 시간으로 정의하였다. 발생 사건은 처음으로 발견된 재발(first recurrence), 이차 종양(second tumor), 재발 없는 사망(death with no relapse), 또는 마지막 관찰일(date of last observation)로 하였다. 무병 생존(Disease-free survival, 이하 DFS)이 전체 생존을 대치할 수 있는지를 파악하기 위해 생존 함수(survival function)를 이용하여 산출한 개별 생존 확률(survival probability)을 산출하고 선형회귀분석을 이용하여 상관성을 분석하였다.

책임저자: 권성준, 서울특별시 성동구 행당동 17
한양대학교병원 외과, 133-792
Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224
E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr

접수일: 2005년 7월 21일, 게재승인일: 2005년 8월 2일

결 과

1) 재발 예의 수술 후 기간에 따른 누적 재발률

수술 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 및 5년 이후의 누적 재발율은 각각 46%, 73%, 89%, 94%, 97%, 및 100%였다(Fig. 1).

2) 수술 후 기간에 따른 병기별 재발 발생률

대상예의 병기별 분포는 1기 290명(44%), 2기 97명(15%), 3기 178명(27%), 및 4기 91명(14%)이었다. 수술 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년의 기간에 새로이 발생한 재발 예의 빈도는 stage I의 경우 1.0%, 0.4%, 1.8%, 0.4%, 0.5%였고, stage II의 경우 2.0%, 6.2%, 6.2%, 1.1%, 0%였고, stage III의 경우 19.1%, 15.2%, 6.8%, 3.6%, 2.0%였으며, stage IV의 경우 46.1%, 13.2%, 5.6%, 2.5%, 1.4%였다(Fig. 2).

또한 수술 후 5년 이내에 발생한 재발 예의 병기별 백분율의 분포는 1기의 경우 수술 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년에 각

각 24.4%, 9.8%, 43.9%, 9.8%, 12.1%, 2기의 경우는 12.9%, 40%, 40%, 7.1%, 0%, 3기의 경우 40.9%, 32.5%, 14.6%, 7.7%, 4.3%, 4기의 경우는 67%, 19.2%, 8.1%, 3.6%, 2.1%였다.

3) 병기별 5년 전체 생존율과 3년 무병 생존율

병기에 따른 5년 전체 생존율과 3년 무병생존율은 stage I 290명의 경우 97.8% 및 96.8%, stage II 97명의 경우 89.5% 및 85.6%, stage III 178명의 경우 59.2% 및 58.9%, stage IV 91명의 경우 38.8% 및 35.1%였다(Fig. 3, 4).

4) 5년 전체 생존율과 3년 무병 생존율 사이의 상관관계

(1) 전체 환자에서의 상관관계: 5년 전체 생존확률과 3년 무병 생존확률 사이의 상관관계 분석결과 상관성은 $r=0.87$, 설명력은 $r^2=0.76$, 상관함수는 5년 전체 생존확률= $0.18 + (0.80 \times 3년 무병 생존확률)$ 이었다(Fig. 5).

(2) 재발의 형태에 따른 상관관계: 복막과종의 경우 상관성은 $r=0.89$, 설명력은 $r^2=0.80$, 상관함수는 5년 전체 생존확

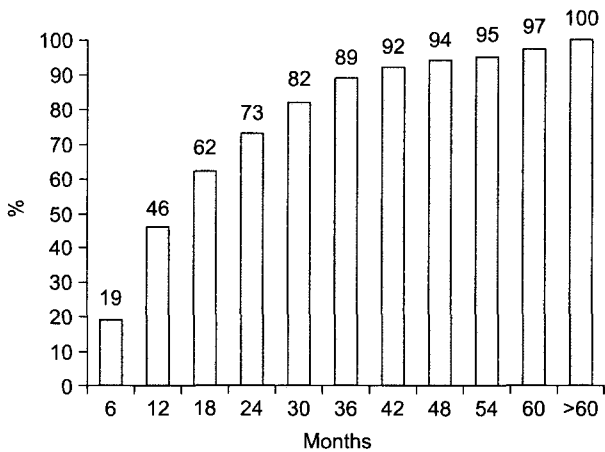


Fig. 1. Cumulative rate of recurrence after curative surgery.

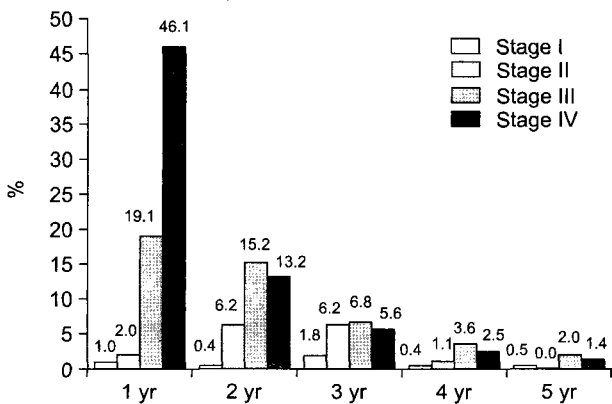


Fig. 2. Rate of yearly recurrence after curative surgery according to stage.

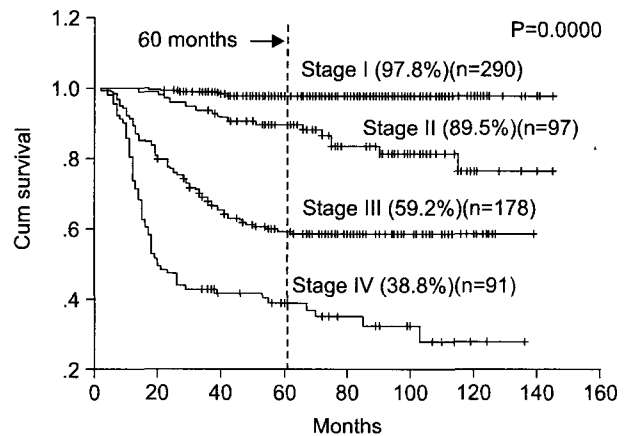


Fig. 3. Five year overall survival rate after curative surgery.

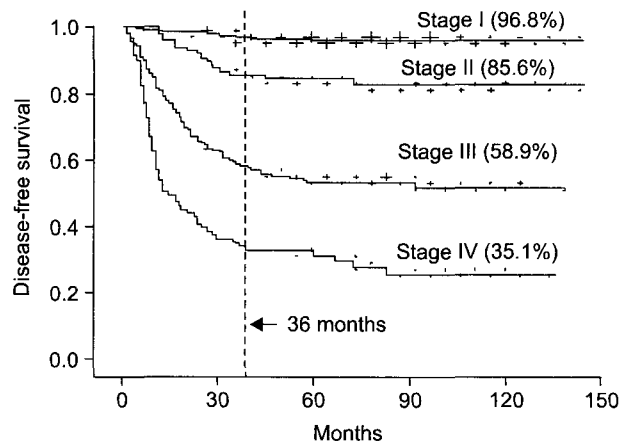


Fig. 4. Three years disease free survival rate after curative surgery.

률=0.22+(0.77×3년 무병 생존확률), 혈행성 전이의 경우 상관성은 r=0.88, 설명력은 r²=0.78, 상관함수는 5년 전체 생존확률=0.09+(0.90×3년 무병 생존확률), 국소전이의 경우

상관성은 r=0.86, 설명력은 r²=0.73, 상관함수는 5년 전체 생존확률=0.22+(0.76×3년 무병 생존확률)이었다(Fig. 6).

(3) 병기에 따른 상관관계: Stage I 및 stage II에서의 상관성은 r=0.77, 설명력은 r²=0.60, 상관함수는 5년 전체 생존확률=0.41+(0.51×3년 무병 생존확률), stage III 및 stage IV의 경우 r=0.88, 설명력은 r²=0.77, 상관함수는 5년 전체 생존확률=0.19+(0.80×3년 무병 생존확률)이었다(Fig. 7).

(4) 장막 층 침윤 여부에 따른 상관관계: 장막침윤 음성(T1 and T2)인 경우 상관성은 r=0.81, 설명력은 r²=0.65, 상관함수는 5년 전체 생존율=0.41+(0.51×3년 무병 생존확률), 장막침윤 양성(T3 and T4)인 경우 r=0.87, 설명력은 r²=0.76, 상관함수는 5년 전체 생존확률=0.18+(0.81×3년 무병 생존확률)이었다.

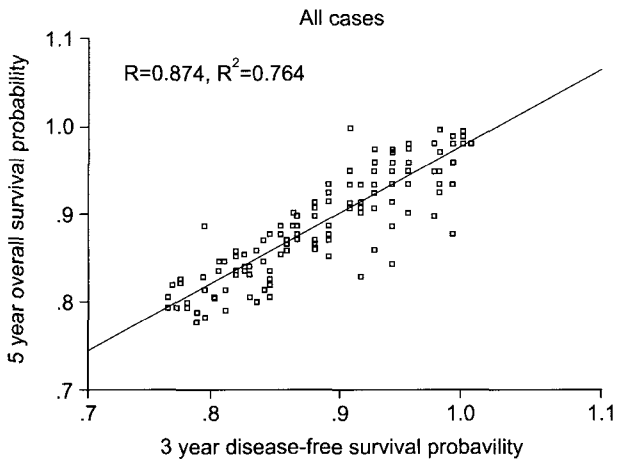


Fig. 5. Comparison between 3 year disease free survival probability and 5 year overall survival probability in all cases.

고찰

미국 FDA (food and drug administration)는 1980년대 초반 항종양약물에 대하여 단지 종양의 반응률(tumor response rate)만 가지고 인정여부를 결정하였다. 그러나 1980년대 중

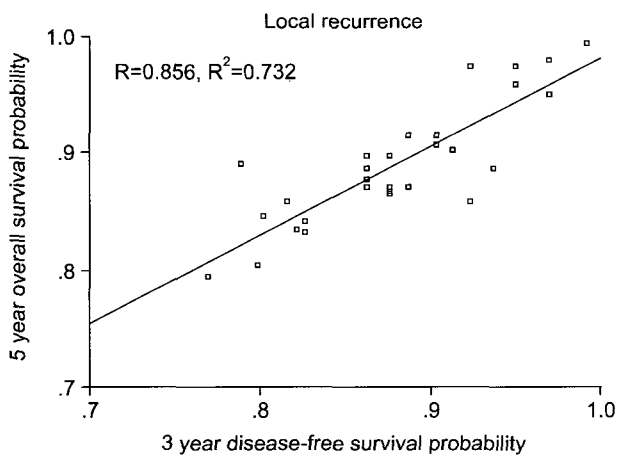
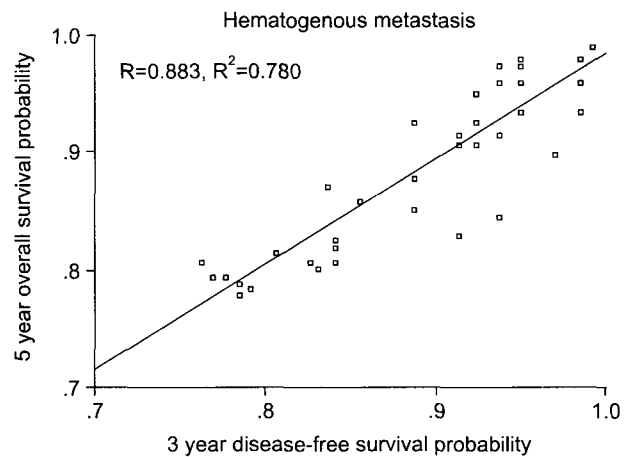
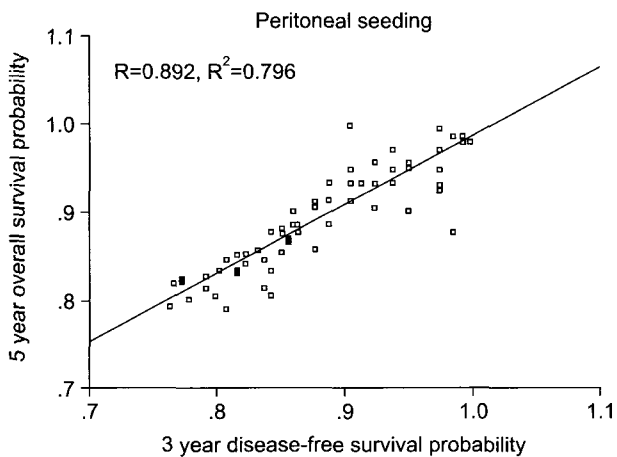


Fig. 6. Comparison between 3 year disease free survival probability and 5 year overall survival probability according to the type of recurrence.

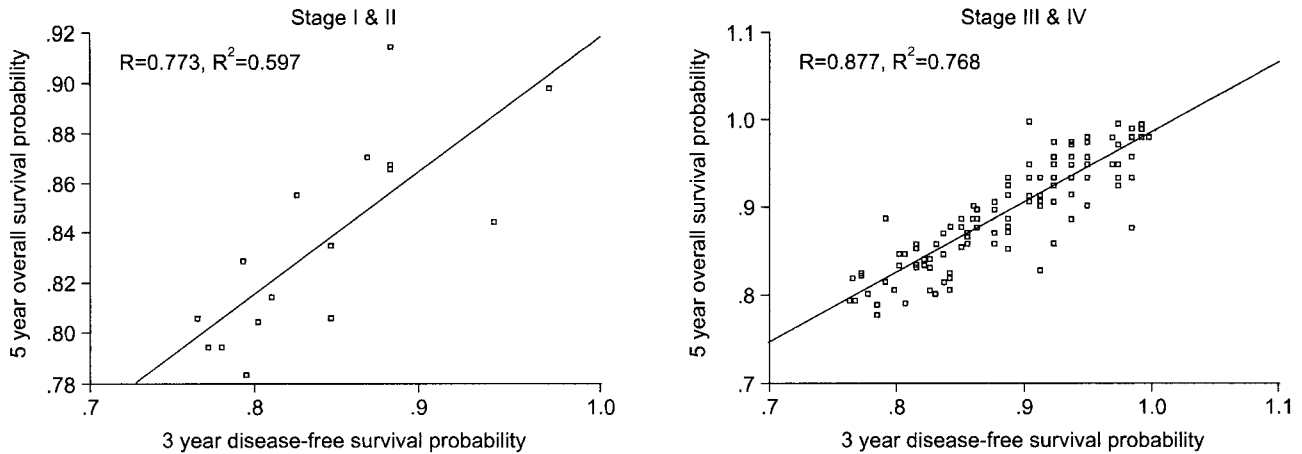


Fig. 7. Comparison between 3 year disease free survival probability and 5 year overall survival probability according to stage.

반에 이르러 FDA는 ODAC (the Oncologic Drugs Advisory Committee)의 충고를 받아들여 반응률은 평가의 유일한 수단이라 결정하였다. 즉 부분 반응(partial response)으로 얻어지는 잠재적인 이득이 항암제의 실질적인 독성을 언제나 상회하지는 않으며, 반응률과 생존율 또는 임상적인 이득과의 상관관계가 아직 확립되어 있지 않기 때문에 FDA의 정식 인가를 얻기 위해서는 생존율이나 환자 증세의 향상이 필요하였다.(1,2) FDA와 National Cancer Institute는 1991년 잠정적으로 임상적인 이득을 증명해 주는 종점(end point)을 시험하였다. 즉, 재발의 많은 경우들이 증세발현적일 경우 무병생존(disease-free survival, DFS)의 증진이 보조요법의 효과를 평가하는 가장 확실한 종점으로 제시되었다.(3)

한편 대부분의 종양에 있어 그 치료성적을 평가하는 가장 유용한 방법 가운데 하나가 생존율의 산출이며 이때 가장 많이 사용되는 매개변수는 전체 5년 생존율이다. 전체 5년 생존율은 위암환자에 대한 치료평가에서도 가장 기본적인 척도로 사용되고 있다. 그러나 5년이라는 기간은 특히 새롭게 시도되는 치료법의 효과를 판정하기 위하여 필요한 기간으로는 너무 긴 시간이며, 박리성 동맥류와 만성 과립구성 백혈병에서 5년 이내 사망양상이 뚜렷이 다름에도 불구하고, 5년째 누적 발생이 유사한 경우에는 5년 생존율은 비슷한 수치를 보이는 단점이 있다.(4) 새롭게 시도되는 치료법의 효과를 판정하여 치료를 결정해야 하는 경우 치료법의 효과를 시험하는 기간이 짧을수록 새롭고 효과적인 치료법을 실제 임상에 적용할 수 있는 시기를 앞당길 수 있다. Mercer와 Robinson은 위암의 경우 대부분의 재발이 수술 후 3년 이내에 일어난다 하였다.(5) 따라서 3년 이내 누적 재발빈도가 높을 뿐 아니라 재발환자의 경우 1-2년 이내 사망률이 높은 위암의 경우 3년 무병 생존이 5년 전체 생존을 대치할 가능성이 있다.

본 연구는 근치적 위절제술을 받은 위암환자에서 3년 무

병생존이 5년 전체 생존을 대치할 수 있는지를 분석하였다. 주요 연구결과를 요약하면, 위암 환자에 대하여 근치적 절제술을 시행한 이후에 재발되는 누적빈도는 수술 후 3년에 89%, 5년에 97%였고 수술 후 5년 이내에 발생한 재발 예의 병기별 백분율의 분포는 1기의 경우 수술 후 2년부터 3년 사이가 43.9%로 가장 높았고, 2기는 1년부터 2년 사이 및 2년부터 3년 사이가 각각 40%로 가장 높았다. 그러나 진행도가 높은 3기 또는 4기의 경우 수술 후 1년 이내가 40.9% 및 67%로 가장 높았다. 즉 진행도가 높은 병기일수록 낮은 병기에 비하여 수술 후 단기간에 많은 재발이 발생함을 보여 주었다. 또한 전체 생존율(overall survival)과 재발 없이 생존하는 무병생존율(disease-free survival) 사이의 상관관계를 알아보기 위하여 5년 전체 생존율과 3년 무병 생존율 사이의 상관관계를 생존함수(survival function)로 구하였을 때 상관성(correlation coefficient, r)은 0.87, 설명력(coefficient of determination, r²)은 0.76, 5년 전체 생존확률=0.18+(0.80×3년 무병 생존확률)로 둘 사이엔 높은 상관관계가 있음을 나타냈다. 이러한 상관성은 재발의 형태에 따른 분석에서도 같은 결과를 나타냈다. 병기에 따른 분석결과 모두 높은 상관성을 보였으나 보다 진행된 병기(stage III and IV)에서의 설명력(r²=76.8%)이 덜 진행된 병기(stage I and II)에서의 설명력(r²=59.7%)보다 높았다. 이러한 결과들을 종합하면 3년 무병생존은 5년 전체 생존의 좋은 추정인자이며 3년 무병 생존으로 5년 전체 생존을 대치할 가능성을 시사한다 하겠다. 3년 무병생존이 5년 전체 생존을 대치할 수 있는지를 평가한 연구는 흔하지는 않으나 대장암의 병기 II, III 환자들을 대상으로 한 MOSAIC clinical trial에서 FOLFOX4 regimen에 의한 효과의 평가시 3년 무병 생존이 5년 전체 생존을 대치할 수 있는 가능성을 제시했으며,(6) IMPACT (International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials)의 연구 결과를 통하여 3년 무병 생존을 임상연구에서 종점으로 사용해야 한다는 제안이 이루어진 바 있다.(7) 그러나

Garcia 등(8)은 3년 무병 생존은 5년 전체 생존을 다소 과대 평가할 수 있어 장기간의 생존 평가에는 제한점을 가지고 있다고 하였다.

본 연구는 위암 발생 및 사망률이 높은 한국인에서 근치적 위절제술을 받은 위암 환자를 장기간 추적 조사하여 5년 전체 생존을 3년 무병생존으로 대체할 가능성을 제시한 최초의 시도이다.

결 론

위암환자의 근치적 위절제술 후 3년 무병 생존과 5년 전체 생존 사이의 회귀 분석결과 3년 무병 생존은 5년 전체 생존에 대한 높은 상관성 및 설명력이 있음을 나타냈으며 이는 진행된 병기에서 더욱 뚜렷하였다. 따라서 위암환자 치료 후 그 성적을 평가하는 방법으로 5년 전체 생존을 대신에 3년 무병 생존율을 이용한다면 거의 동등한 평가결과를 기간을 단축(2년)하여 얻음으로써 보다 발전된 치료법의 조기 임상적용과 이의 보고가 가능해지는 이득이 있겠다.

REFERENCES

1. Johnson JR, Temple R. Food and drug administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1155-1159.
2. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and united states food and drug administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003;21:1404-1411.
3. O'Shaughnessy JA, Wittes RE, Burke G, et al. Commentary concerning demonstration of safety and efficacy of investigational anticancer agents in clinical trials. *J Clin Oncol* 1991;9:2225-2232.
4. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology. The Essentials*, 3rd ed. Williams & Wilkins 1996.
5. Mercer DW, Robinson EK. Stomach. In: Townsend CM Jr, B, RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*, 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004:1302-1312.
6. Topham C, Boni C, Navarro Garcia M. Multicenter international randomized study of oxaliplatin/5FU/LV (folfox) in stage II an III colon cancer (MOSAIC trial):final results. *Eur J Cancer* 2003;1:S324.
7. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International multicentre pooled analysis of colon cancer trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939-944.
8. Diaz-Rubio Garcia E, Abad Esteve A, Anton Torres A, et al. A panel discussion of controversies and challenges in the adjuvant treatment of colon cancer. *Clin Transl Oncol* 2005;7: 3-11.

= Abstract =

Can 3-year Disease-free Survival be Substituted for 5-year Overall Survival in Curatively Resected Gastric Cancer?

Sung Joon Kwon, M.D., Hyoung Ju Kim, M.D., and Mi Kyung Kim, Ph.D.¹

Departments of Surgery and ¹Preventive Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose: The 5-year survival rate is the most useful parameter for evaluating the effect of management on most malignant tumors. Recurrence after a curative resection for gastric cancer occurs mostly within 3 years of the operation, which caused us to evaluate whether a 3-year disease-free survival (3DFS) can be substituted for a 5-year overall survival (5OS).

Materials and Methods: We reviewed the medical records of 656 consecutive patients who had undergone a curative resection for gastric cancer. To assess whether 3DFS represents 5OS, we used a simple linear regression with survival probability calculated by using the survival function.

Results: Recurrence was found in 175 cases during the follow-up periods. The accumulative frequencies of recurrence at postoperative 1 year, 3 years, and 5 years were 46% (81 cases), 89% (156 cases), and 97% (170 cases), respectively. The correlation coefficient (r) and the coefficient of determination (r^2) between 3DFS and 5OS were 0.87 and 0.76, respectively, and the regression equation was $5OS=0.18+(0.80 \times 3DFS)$. The r and R^2 according to the type of recurrence were 0.89 and 0.80 in peritoneal seeding, 0.88 and 0.78 in hematogeneous metastasis, and 0.86 and 0.73 in local recurrence, respectively. The r (0.77) and r^2 (0.60) were relatively lower in low stages (stage I and II) compared to r (0.88) and r^2 (0.77) in high stages (stage III and IV).

Conclusion: The 3DFS is an excellent predictor of 5OS. Therefore, if we use the former as the treatment evaluating method, 2-year time reduction in assessing and reporting treatment results is expected. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:174-179**)

Key Words: Gastric cancer, Recurrence, Overall survival probability, Disease free survival probability