

## 3기 위암환자에서 시행한 술 후 보조항암화학요법들의 생존율 비교

김은미 · 김세원 · 김상운 · 송선교  
영남대학교 의과대학 외과학교실

The Comparison of Survival Rates of Postoperative  
Adjuvant Chemotherapies in The Stage III Gastric Cancer Patients

Eun Mi Kim, Se Won Kim, Sang Woon Kim, Sun Kyo Song

*Department of Surgery,  
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

**Purpose:** Various postoperative adjuvant chemotherapy regimens have been proposed for the patients with advanced gastric cancer. The majority of clinical trials have shown no significant difference in the survival benefit. The aim of this study was to compare the survival rates of postoperative adjuvant chemotherapies used in stage III gastric cancer patients who received curative gastrectomy.

**Materials and Methods:** Between 1990 and 1999, a survival analysis was performed in 260 patients who received curative gastric resection and postoperative adjuvant chemotherapy. The patients were divided into four groups according to the chemotherapeutic regimens received. The groups were: the F group: furtulon alone, FM group: furtulon and mitomycin, FAM group: 5-FU, adriamycin and mitomycin, FLEP group: 5-FU, leucovorin, etoposide and cisplatin. The survival rates were analyzed using the Kaplan-Meier method and the Cox proportional hazards model.

**Results:** There were no differences among the groups of patients with regard to tumor characteristics except for lymph node metastasis and the ratio of metastasis to lymph nodes. In the FLEP group, the ratio of metastasis to lymph nodes was higher than in the other

groups. The five and ten year survival rates of F, FM, FAM and FLEP were 51.9%, 28.9%, 59.5%, 49.8%, 66.1%, 57.4% and 30.0%, 27.5%, respectively. The univariate analysis showed that age, Borrmann type, lymph node metastasis, ratio of metastasis to lymph nodes, postoperative adjuvant chemotherapy and recurrence were significant factors for survival. For the multivariate analysis, recurrence, age, Borrmann type, ratio of lymph node metastasis and lymph node dissection were independent prognostic factors; however, the postoperative adjuvant chemotherapy was not an independent prognostic factor.

**Conclusion:** The FAM regimen was the most beneficial postoperative adjuvant chemotherapy for improved survival rates; the FM regimen was the second and the FLEP regimen was the last. In order to determine the effectiveness of postoperative adjuvant chemotherapy in stage III gastric cancer, well designed prospective studies including a surgery only group will be needed.

**Key Words:** Survival rate, Postoperative adjuvant chemotherapy, Stage III gastric cancer

## 서 론

위암은 우리나라 암 관련 사망률 중 2위를 차지하는 질환으로,<sup>1)</sup> 치료에 있어서 외과적 절제술과 체계적 림프절 절제술이 생존율 향상에 많은 기여를 하고 있다.<sup>2)</sup> 조기위암의 경우 외과적 치료만으로 5년 생존율이 95% 내지 98%로 좋은 치료효과를 거두고 있으나,<sup>3)</sup> 진행위암의 경우 외과적 치료방법이 조기위암에서와 같은 좋은 치료결과를 보여주지 못하는 것은 근치적 절제술을 시행하였던 환자들의 많은 수에서 재발하기 때문이다. 수술 후 암의 재발을 억제하고 생존율을 향상시키기 위해 여러 가지 술 후 보조항암화학요법이 시도되어왔으나 그 효과는 아직도 논란의 대상이 되고 있다. Hermann 등<sup>4)</sup>은 술 후 보조 항암화학요법에 대한 논문들을 메타 분석한 결과 생존율 향상에 영향을 주지 못하였다는 보고를 한 반면, Earle과 Maroun<sup>5)</sup>은 13개의 무작위시험에 대한 메타분석 결과

술 후 보조화학요법이 작지만 생존율에 도움이 된다는 보고를 하였다. 또한 Mari 등<sup>6)</sup>은 20개의 무작위시험에서 술 후 보조항암화학요법이 사망률을 18% 감소시킨다는 결과는 얻었다. 이러한 결과들을 바탕으로 여러 가지 술 후 보조항암화학요법이 시도되고 이에 대한 분석이 이루어지고 있으나 현재까지 이루어진 대부분의 분석에서는 술 후 보조항암화학요법은 생존율에 뚜렷한 영향을 미치지 못하는 것으로 알려져 있다. 그러나 메타분석에 이용된 많은 연구들이 대상 환자 선정에 있어 여러 병리학적 병기(pathologic stage)들을 포함하고 있어 결과 도출에 문제가 내포되어 있다. 위암환자에서 위절제술 후 생존율은 병리학적 병기에 따라 그 차이가 매우 크므로 전체 병기에 해당하는 모든 환자들을 대상으로 한 술 후 보조항암화학요법의 효과유무를 관찰하는 데는 어려움이 있다. 본 연구에서는 근치적 절제가 시행되었으나 높은 빈도의 재발이 예견되는 병기 III

(IIIa, IIIb)에 속한 환자들을 대상으로 수술 후 여러 가지 보조항암화학요법을 실시하여 결과를 비교하였다.

### 방 법

1990년 1월부터 1999년 12월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 외과에서 위절제술을 받은 후 병리학적 병기가 III기로 확인된 위암환자를 대상으로 술 후 보조항암화학요법의 시행 방법에 따른 생존율을 비교하여 각 치료방법들의 효과를 분석하였다. 대상환자의 선정기준은 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)<sup>7)</sup> 기준으로 grade 0에서 1이며, 일반 혈액 검사상 혈색소는 10 g/dL 이상, 백혈구 수는 4,000

개/μL 이상, 혈소판 수는 100,000개/μL 이상이고, 적절한 간기능 및 신기능을 가진 경우(total bilirubin 3.0 mg/dL 이하, AST는 35 U/L이하, 혈청 creatinine 2.0 mg/dL 이하)로 하였다. 병리학적 병기가 3기 위암으로 확인된 환자는 358명이었고, 타 질환으로 사망하였거나 사망 원인이 불명확했던 27명과 고식적 절제를 시행하였던 9명은 연구대상에서 제외하였다. 나머지 322명 중 치료계획을 위반(protocol violation)한 48명과 보조항암화학요법을 시행하지 않은 14명을 제외시킨 260명의 환자를 대상으로 하였다. 술 후 병기결정은 UICC규정을 따랐으며,<sup>8)</sup> 림프절 절제정도는 림프절의 절제범위에 따라 D2, D2+a, D3, D4로 분류하였다.<sup>9)</sup> 대상 환자들을 술 후 항암화학요법의 종류에 따라

Table 1. The treatment groups and schedules of postoperative adjuvant chemotherapy in the stage III gastric cancer patients

Group	Regimen and administration methods
F	Furtulon <sup>®</sup> 600 mg/day p.o. x 12 month
FM	Furtulon <sup>®</sup> 600 mg/day p.o. x 18 month Mitomycin-C <sup>®</sup> (KYOWA) 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. (POD* 7 & 8) Mitomycin-C <sup>®</sup> (KYOWA) 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. every 4 wks until total dosage 100 mg
FAM	Day 1: 5-FU <sup>®</sup> 600 mg/m <sup>2</sup> Adriamycin <sup>®</sup> 30 mg/m <sup>2</sup> Mitomycin-C <sup>®</sup> (KYOWA) 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. Day 8: 5-FU <sup>®</sup> 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. Day 29: 5-FU <sup>®</sup> 600 mg/m <sup>2</sup> Adriamycin <sup>®</sup> 30 mg/m <sup>2</sup> i.v. Day 38: 5-FU <sup>®</sup> 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. - one cycle: 56 days, total 6 cycles
FLEP	Day 1 to 5: 5-FU <sup>®</sup> 600 mg/m <sup>2</sup> leucovorin <sup>®</sup> 30 mg i.v. Day 1 & 5: Lastet <sup>®</sup> 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. Day 3: Cisplan <sup>®</sup> 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. - total 6 cycles

\* POD; postoperative day

furtulon(F), furtulon+mitomycin(FM), 5-FU,+ adriamycin+mitomycin(FAM) 및 5-FU+leucovorin +etoposide+cisplatin(FLEP)으로 나누었으며, 각 치료군들은 술 후 8일째 항암화학요법을 시작 하였다(Table 1).

대상 환자들은 각 치료군 별로 환자의 연령, 성별, 암의 위치, 암의 크기, Borrmann 형, 암의 조직학적 분류, 위 절제 범위, 림프절제정도, N병기, 림프절 전이비, 병리학적 병기 및 재발 유무를 확인하였고, 3년 무병생존율과 5년 및 10년 생존율을 분석하였으며, 각 치료군에서 재발을 및 재발양상을 확인하여 비교분석 하였다. 생존여부는 의무 기록 및 통신을 통해 확인하였다. 통계처리는 SPSS for Windows (Version 12.0K, SPSS Inc., USA) 프로그램을 이용하였고, 각 군의 비교는  $\chi^2$ -test를 실시하였으며 생존분석은 Kaplan-Meier 방법과 Cox 비례 위험 회귀분석을 이용하였고 유의수준은  $P<0.05$ 를 기준으로 하였다.

## 결 과

### 1. 각 치료군의 임상병리학적 특성

분석대상인 260명의 3기 위암환자들의 임상 병리학적 특성은 table 2와 같다. 대상 환자의 연령은 21세부터 77세까지였고 평균연령은 55.1 세로 각 군 간의 평균 연령은 큰 차이가 없었다. 남녀 비는 2.2 : 1이었고, 보조 항암화학요법에 따른 남녀 비는 경구 요법을 제외하고는 남자가 차지하는 비율이 높았다. 위암의 위치에 따른 분류는 위하부에 위치한 경우가 모든 군에서 가장 높은 비율을 차지했다. 위암병소의 크기는 각 군 간에 차이가 없었다. 육안적 소견상 각 군에서 Borrmann type III형이 차지

하는 비율이 가장 많았으며, F군, FM군, FAM 군에서는 Borrmann type II형이 그 다음으로 많았고, FLEP군에서는 Borrmann IV형이 많았으나 유의한 차이는 아니었다. 암의 조직학적 소견은 저분화성 관상 선암종이 모든 군에서 가장 큰 비율을 차지했다. 위 절제 범위는 위 아전절제가 위전절제보다 많았다. 림프절 절제 정도는 D2+a방법이 가장 많이 시행되었으며 FLEP군에서는 D3 및 D4 절제군이 35%로 많았다( $P=0.019$ ). 림프절 전이는 FM군에서는 N1과 N2가 차지하는 비율이 비슷했고, FAM군에서는 N1이 54.8%로 가장 많았으며, F군과 FLEP군에서는 N2가 74.1% 및 77.5%로 그 비율이 월등히 높았다( $P=0.0001$ ). 림프절 전이 비(전이림프절수/절제 림프절수)는 각 군에서 전이가 없는 경우는 모두 10%이하였고, 0.1-0.2가 F군 40.7%, FM군 53.4%, FAM군 50.0%, FLEP군 30.0%이고, 0.21-0.4가 F군 48.1%, FM군 32.1%, FAM군 35.5%, FLEP군 42.5%이고, 0.41이상인 경우는 FLEP에서 22.5%이고 나머지 군은 모두 10%이하였다( $P=0.029$ ). 술 후 병기는 각 군 간에 차이가 없었다.

### 2. 각 치료군의 재발률 및 재발환자들의 생존율 비교

각 치료군의 재발률은 F군 37.0%, FM군 38.2%, FAM군 21.0%이었고 FLEP군에서는 62.5%이었다( $P=0.001$ ). 재발한 부위에 대한 분석결과 복막전이가 F군 50.0%, FM군 62.0%, FAM군 62.2%, FLEP군 64.0%로 가장 많았다. 혈행 전이의 경우 F군 20.0%, FM군 18.0%, FAM군 23.1%, FLEP군 24.0%였고, 국소재발의 경우 F군 30%, FM군 20%, FLEP군 12%, FAM군 7.7%였다(Table 3). 치료 중 재발이

Table 2. The characteristics of stage III gastric cancer patients according to the postoperative adjuvant chemotherapy groups

Variables	F* No. (%)	FM* No. (%)	FAM* No. (%)	FLEP <sup>s</sup> No. (%)	P <sup>  </sup>
No. of patients	27	131	62	40	
Mean age (years)	60.5	55.6	53.2	53.0	0.078
Gender					0.006
Male	13 (48.1)	86 (65.6)	52 (83.9)	28 (70.0)	
Female	14 (51.9)	45 (34.4)	10 (16.1)	12 (30.0)	
Tumor location					0.431
C	2 (7.4)	11 (8.4)	7 (11.3)	2 (5.0)	
M	3 (11.1)	42 (32.1)	15 (24.2)	8 (20.0)	
A	22 (81.5)	78 (59.5)	40 (64.5)	30 (75.0)	
Tumor size					0.200
<3 cm	4 (14.8)	8 (6.1)	9 (14.5)	5 (12.5)	
3-6 cm	15 (55.6)	71 (54.2)	33 (53.2)	15 (37.5)	
>6 cm	8 (29.6)	52 (39.7)	20 (32.3)	20 (50.0)	
Borrmann's type					0.097
I	0 (-)	5 (3.8)	2 (3.2)	0 (-)	
II	9 (33.3)	32 (24.4)	16 (25.8)	5 (12.5)	
III	18 (66.7)	88 (67.2)	40 (64.5)	29 (72.5)	
IV	0 (-)	6 (4.6)	4 (6.5)	6 (15.0)	
Histologic type					0.823
Papillary adenocarcinoma	0 (-)	3 (2.3)	1 (1.6)	0 (-)	
Tubular adenocarcinoma					
Well differentiated	4 (14.8)	18 (13.7)	10 (16.1)	8 (20.0)	
Moderate differentiated	8 (29.6)	30 (22.9)	12 (19.4)	8 (20.0)	
Poorly differentiated	12 (44.4)	59 (45.0)	33 (53.3)	21 (52.5)	
Mucinous adenocarcinoma	3 (11.1)	9 (6.9)	3 (4.8)	1 (2.5)	
Signet ring cell carcinoma	0 (-)	12 (9.2)	3 (4.8)	2 (5.0)	
Gastric resection					0.114
Total gastrectomy	2 (7.4)	33 (25.2)	20 (32.3)	12 (30.0)	
Subtotal gastrectomy	25 (92.6)	98 (74.8)	42 (67.7)	28 (70.0)	
Extent of lymph node dissection					0.019
D2	9 (33.3)	21 (16.0)	23 (37.1)	10 (25.0)	
D2+α	11 (40.7)	81 (61.8)	29 (46.8)	16 (40.0)	
D3	5 (18.5)	23 (17.6)	9 (14.5)	13 (32.5)	
D4	2 (7.4)	6 (4.6)	1 (1.6)	1 (2.5)	
Lymph node metastasis					0.001
N0	2 (7.4)	6 (4.6)	2 (3.2)	2 (5.0)	
N1	5 (18.5)	62 (47.3)	34 (54.8)	7 (17.5)	
N2	20 (74.1)	63 (48.1)	26 (42.0)	31 (77.5)	

(continue on next page)

Ratio of metastatic lymph node					0.029
0	2 (7.4)	12 (9.2)	3 (4.8)	2 (5.0)	
0.01-0.20	11 (40.7)	70 (53.4)	31 (50.0)	12 (30.0)	
0.21-0.40	13 (48.1)	42 (32.1)	22 (35.5)	17 (42.5)	
≥0.41	1 (3.7)	7 (5.3)	6 (9.7)	9 (22.5)	
TNM stage					0.751
IIIa	20 (74.0)	91 (69.5)	47 (75.8)	27 (67.5)	
IIIb	7 (25.9)	40 (30.5)	15 (24.2)	13 (32.5)	
Recurrence of cancer					0.001
No	17 (63.0)	81 (61.8)	49 (79.0)	15 (37.5)	
Yes	10 (37.0)	50 (38.2)	13 (21.0)	25 (62.5)	
3 years DFSR <sup>¶</sup> (%)	62.8	63.7	82.5	40.2	0.0001
OSR <sup>**</sup> (%)					0.0021
5 years	51.9	59.5	66.1	30.0	
10 years	38.9	49.8	57.4	27.5	
Median survival (month)	97	117	120	36	

\*F; furtulon, †FM; furtulon and mitomycin, ‡FAM; 5-FU, adriamycin and mitomycin, §FLEP; 5-FU, leucovorin, etoposide and cisplatin, ||P; Pearson  $\chi^2$ , ¶DFSFR; disease free survival rate, \*\*OSR=overall survival rate

Table 3. The types of recurrence in stage III gastric cancer patients according to the postoperative adjuvant chemotherapy groups

	F*	FM†	FAM‡	FLEP§
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Peritoneal	5 (50.0)	31 (62.0)	9 (69.2)	16 (64.0)
Hematogenous	2 (20.0)	9 (18.0)	3 (23.1)	6 (24.0)
Loco-regional	3 (30.0)	10 (20.0)	1 (7.7)	3 (12.0)
Total	10 (100)	50 (100)	13 (100)	25 (100)

\*F; furtulon, †FM; furtulon and mitomycin, ‡FAM; 5-FU, adriamycin and mitomycin, §FLEP; 5-FU, leucovorin, etoposide and cisplatin

있었던 99명의 환자들을 대상으로 한 분석에서 3년 생존율은 F군 30%, FM군 22%, FAM군 50% 및 FLEP군 16%였고, 중앙생존기간은 F군 32개월, FM군 26.3개월, FAM군 48개월 및 FLEP군 23.4개월이었다(P=0.0913).

### 3. 항암제 독성

각 군의 항암제 독성에 대한 분석은 WHO toxicity criteria<sup>10)</sup>를 따랐으며 F군, FM군에서

는 오심, 구토, 구내염, 설사 등의 위장관 증상이 많았고, FAM군과 FLEP군에서는 백혈구 감소증과 중등도의 탈모증이 많았다. FLEP군에서는 다른 군들에 비해 위장관 증상과 탈모증 발현비율이 높았으며, 특히 백혈구 감소증의 발생빈도는 2배 이상으로 높았고, 혈소판 감소증, 신독성, 간독성, 신경독성등의 심각한 부작용을 나타내는 경우도 있었다(Table 4).

Table 4. The grading of toxicities according to the postoperative adjuvant chemotherapy groups

Toxicities	Grades Groups	1				2				3			
		F* (%)	FM† (%)	FAM‡ (%)	FLEP§ (%)	F (%)	FM (%)	FAM (%)	FLEP (%)	F (%)	FM (%)	FAM (%)	FLEP (%)
Gastrointestinal													
Nausea/Vomiting		7.4	6.9	11.3	32.5	2.3	1.6	12.5		1.5	4.8	15.0	
Stomatitis		3.7	3.8	4.8	20.0	2.3	1.6	2.5					
Diarrhea		3.7	3.1	8.1	5.0	0.8	3.2	5.0					2.5
Hepatotoxicity				4.8		0.8				0.8	1.6	5.0	
Hematologic													
Leucopenia			0.8	3.2	10.0	0.8	1.6	7.5			1.6	5.0	
Thrombocytopenia					2.5			5.0				2.5	
Others													
Alopecia				4.8	7.5		3.2	10.0			1.6	2.5	
Nephrotoxicity					2.5		1.6	2.5					
Neurotoxicity				1.6	5.0								2.5

\*F; furtulon, †FM; furtulon and mitomycin, ‡FAM; 5-FU, adriamycin and mitomycin, §FLEP; 5-FU, leucovorin, etoposide and cisplatin

4. 각 치료군의 생존율 및 예후인자 분석  
 각 군들의 3년 무병생존율은 F군 62.8%, FM군 63.7%, FAM군 82.5% 및 FLEP군 40.2%로

유의한 차이가 있었다(P=0.0001, Fig 1). 5년 및 10년 생존율은 F군 51.9%, 28.9%, FM군 59.5%, 49.8%, FAM군 66.1%, 57.4%, FLEP군

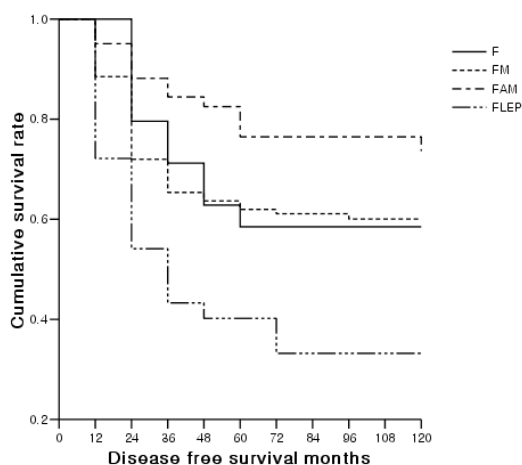


Fig. 1. The disease free survival curves of stage III gastric cancer patients according to the postoperative adjuvant chemotherapy groups. (P<0.05)

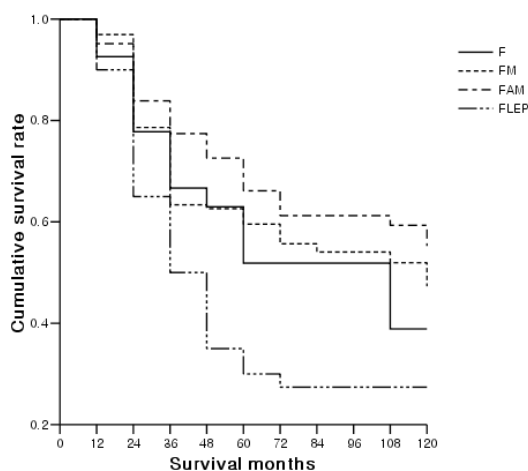


Fig. 2. Overall survival curves in the stage III gastric cancer patients according to the postoperative adjuvant chemotherapy groups. (P<0.05)

Table 5. Univariate analysis of survivals in the stage III gastric cancer patients who received curative gastrectomy and postoperative adjuvant chemotherapy

Variables	No. of patients (%)	3 year DFSR*	P-value	5 year SR† (%)	10 year SR(%)	P-value
Age			0.3778			0.0064
≤30	4 (1.5)	50.0		50.0	50.0	
31-60	164 (63.1)	66.1		60.4	53.6	
≥61	92 (35.4)	62.1		47.8	36.2	
Borrmann type			0.1459			0.0002
I	7 (2.7)	84.6		71.4	57.1	
II	62 (23.8)	73.8		69.3	58.8	
III	175 (67.3)	62.2		54.0	45.3	
IV	16 (6.2)	43.9		18.8	18.8	
Ratio of metastatic lymph node			0.0003			0.0000
0	19 (7.3)	79.0		84.2	71.1	
0.01-0.20	124 (47.7)	71.2		62.1	52.2	
0.21-0.40	94 (36.2)	60.3		50.0	43.1	
≥0.41	23 (8.8)	29.9		21.7	17.4	
Extent of LN dissection			0.0259			0.0297
D2	63 (24.3)	61.4		55.6	52.0	
D2+a	137 (52.7)	71.3		61.3	47.9	
D3	50 (19.2)	55.4		48.0	43.6	
D4	10 (3.8)	34.3		20.0		
Lymph node metastasis			0.0037			0.0005
N0	12 (4.6)	75.0		83.3	60.0	
N1 (1-6)	108 (41.5)	75.8		66.7	57.6	
N2 (7-15)	140 (53.8)	54.3		45.0	37.8	
Stage			0.1772			0.0397
IIIa	185 (71.2)	67.0		58.4	49.9	
IIIb	75 (28.8)	57.7		49.3	40.3	
Chemotherapy regimen			0.0001			0.0021
F	27 (10.4)	62.8		51.9	38.9	
FM	131 (50.4)	63.7		59.5	49.8	
FAM	62 (23.8)	82.5		66.1	57.4	
FLEP	40 (15.4)	40.2		30.0	27.5	
Recurrence of cancer						0.0000
No	161 (61.9)			80.8	72.7	
Yes	99 (38.1)			15.2	7.1	

\*DFSR; disease free survival rate, † SR; survival rate

30.0%, 27.5%였다(P=0.0021, Fig 2). 생존기간의 중앙값은 F군이 97개월, FM군이 117개월, FAM군이 120개월, FLEP군이 36개월이었다.

대상 환자들의 생존율에 영향을 미치는 인자들에 대한 단변량 분석 결과, 연령, Borrmann형, 림프절 절제정도, 림프절 전이정도와 전이



Table 6. Multivariate analysis of prognostic factors in the stage III gastric cancer patients who received curative gastrectomy and postoperative adjuvant chemotherapy

Variables	O.R.*	95% C.I. <sup>†</sup>	
		Lower	Upper
Recur of cancer	2.676	2.199	3.256
Age	1.656	1.205	2.277
Borrmann's type	1.601	1.167	2.198
Lymph node metastatic ratio	1.506	1.197	1.894
Extent of lymph node dissection	1.269	1.033	1.557

\*O.R.; odds ratio, † C.I.; confidence interval

비, 병리학적 병기, 재발유무, 술 후 보조항암 화학요법의 종류 등이 유의하였으며 다변량 분석에서는 재발유무, 연령, Borrmann 형, 림프절 전이비, 림프절제 정도가 독립적인 예후인자였다. 무병생존기간에 대한 단변량 분석에서는 림프절제정도, 림프절 전이수와 전이비, 술 후 항암화학요법의 종류 등이 유의하였으며, 다변량 분석에서는 림프절 전이비만이 독립적 예후인자였다(Table 5, 6).

### 고 찰

진행위암은 근치적 절제를 시행한 후에도 재발의 빈도가 높아 5년 생존율이 낮다. 이를 개선하기 위해 여러 가지 방법의 술 후 보조항암 화학요법이 시도되어져왔다. 1970년대 mitomycin을 근간으로 한 보조화학요법이 많이 시행되었고 이에 대한 분석도 이루어졌다. 그러나 이 시기에는 대상 환자군이 적어 의미 있는 결론을 내기에는 부적절했다. 이후에 mitomycin 단독요법, mitomycin과 tegafur 병행요법을 비교한 연구에서 3기 환자만 분석한 결과 단독요법에 비해 병행요법이 이득이 있었다.<sup>11)</sup> Nakajima 등<sup>12)</sup>의 mitomycin, 5-FU, Ara-C 병행요법에

대한 연구에서는 병행요법을 시행한 군의 중앙생존기간은 5년 이상이었으며 5년 생존율이 68%였고, 대조군의 중앙생존기간은 5년 이상이었으며 5년 생존율은 51%였다. Cirera 등<sup>13)</sup>에 의해 이루어진 mitomycin, tegafur의 병행요법과 대조군의 비교에 대한 분석결과, 병행요법을 시행한 군의 중앙생존기간은 74개월, 5년 생존율은 56%였고 대조군의 중앙생존기간은 29개월, 5년 생존율은 36%였다. 본 연구에서 5-FU와 mitomycin 병행요법에서의 중앙생존기간은 117개월이었으며 5년 생존율은 59.5%로 기존의 연구들에 비해 중앙생존 기간은 길었으나 5년 생존율에 있어 크게 차이를 보이지 않았다. 1980년대에 들어 치료의 중심이 mitomycin에서 anthracycline계열로 넘어오게 되면서 FAM요법이 표준 치료로 자리 잡기 시작했다. FAM요법 역시 FM요법처럼 오랜 기간동안 위암 보조항암요법의 근간이 되며 많은 분석이 이루어졌다. Coombs 등<sup>14)</sup>의 연구에서는 FAM요법의 중앙생존기간은 36개월이었으며 5년 생존율은 35%였고, Macdonald 등<sup>15)</sup>의 연구에서 중앙생존기간의 32개월이었다. 본 연구에서는 FAM요법의 중앙생존기간은 120개월이었으며 5년 생존율도 66%로 기존의 연구들에 비해 좋은 결

과를 나타냈다. FAM요법의 뒤를 이어 cisplatin을 중심으로 한 보조항암화학요법들이 시작되었다. Bouche 등<sup>16)</sup>은 5-FU와 cisplatin 병합요법의 효과를 비교하였는데, 병합요법에서 5년 생존율은 46.6%이고 대조군에서의 5년 생존율은 41.9%로, 독성이 강한 cisplatin을 기본으로 한 병합요법이 생존율에 큰 이익이 없으나 다변량 분석결과 재발과 사망의 위험성을 낮춘다는 결론을 내렸다. 본 연구에서는 FLEP요법의 경우 다른 세 가지 요법에 비해 현저히 나쁜 결과를 나타내었는데, 그 이유는 FLEP요법의 경우 치료에 대한 반응성이 높은 점을 감안해 주로 림프절 전이가 심했던 환자들에서 FLEP요법을 선택한 결과 FLEP요법에서 림프절 전이비가 0.41이상인 경우가 22.5%로 다른 군에 비해 높았기 때문이었을 것으로 생각되었다. 이러한 선택편견의 가능성을 배제하기 위해 FLEP군을 제외한 군에 대해서도 분석을 실시해보았는데 결과는 차이가 없었다. 위암 수술 후 생존율에 영향을 주는 인자로 연령에 대한 연구가 많았는데 대부분의 경우 30세 이하, 60세 이상에서 생존율이 낮았다.<sup>17-19)</sup> 본 연구에서도 30세 이하의 환자는 수가 적어서 의미 있는 결과로 보기 힘들었으나, 60세 전, 후의 환자들을 비교했을 때 60세 이상에서 유의하게 낮은 생존율을 볼 수 있었고, 이는 고령일수록 전신상태가 나쁜 경우가 많고 다른 동반 질환을 가질 가능성이 높기 때문일 것으로 생각된다. Borrmann 형은 I, II형에 비해 III, IV형이 생존율이 낮은 것으로 알려져 있는데,<sup>20)</sup> 본 연구에서도 유사한 결과를 보였고 특히 Borrmann IV형에서 생존율은 매우 낮게 나타났다. 림프절 전이 정도에 따른 생존율에 대한 분석에서 림프절의 전이정도가 심할수록 생존율은 떨어

진다고 보고되어져 왔다.<sup>21, 22)</sup> 본 연구에서도 전이된 림프절의 수가 증가함에 따라 생존율의 감소를 볼 수 있었고 절제 림프절수에 대한 전이 림프절 비가 증가 할수록 생존율이 유의하게 감소하였다. 재발이 있었던 환자에서 생존율은 재발이 없었던 환자와 유의한 차이가 있었다. 무병생존율에 대한 단변량 분석에서는 림프절제정도, 림프절 전이정도와 전이비, 술 후 항암화학요법이 유의한 인자였다. 생존율과 무병생존율에 대한 단변량 분석에서도 술 후 보조화학요법이 생존율에 영향을 주는 유의한 인자였다. 생존율에 대한 다변량 분석에서는 암의 재발유무, 연령, Borrmann 형, 림프절 전이비, 림프절 절제 정도가 독립적인 예후인자로 나타나 보조항암화학요법은 유의한 인자가 아니었다. 무병생존기간에 대한 다변량 분석에서는 림프절 전이비만이 유의하였다. 근치적 절제술 후 술 후 항암화학요법을 시행하지 않은 14명의 생존율과 비교할 때 술 후 항암요법 치료군이 생존율 향상이 있었으나 대상환자의 수가 적어 비교분석에서 대조군으로 이용하지 못하였다.

## 결 론

3기 위암환자에서 술 후 보조항암화학요법을 실시한 여러 치료군 비교에서 각 치료군의 생존율, 무병생존율 및 중앙생존기간에 따르면 FAM군이 가장 우수한 치료효과를 나타내었고 그 다음으로 FM군, F군, FLEP군 순이었다. 단변량 분석결과 치료법 사이의 차이는 있었으나, 다변량 분석 결과에서는 생존율에 큰 영향을 주지 못하는 것으로 확인되었다. FLEP요법을 시행한 군에서는 항암제 독성이 다른 군에

비해 심한 것으로 나타나 술 후 보조적 화학요법으로 적당한 것인지는 재고해 보아야 할 것으로 생각되어진다. 3기 위암환자에서 술 후 보조항암화학요법의 효과를 알기 위해서는 향후 비치료 대조군을 포함한 더 많은 환자들을 대상으로 한 전향적 연구가 이루어져야 할 것으로 판단된다.

### 참 고 문 헌

1. Korea national statistical office. Annual report of the cause of death statistics. 2004.
2. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer* 1998;34:1480-9.
3. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, et al. Surgical outcomes for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *J Am Coll Surg* 2005;200:15-9.
4. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer. meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-7.
5. 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;35:1059-64.
6. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. A meta-analysis of published randomized trials. *Ann Oncol* 2000;11:837-43.
7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982 Dec; 5(6):649-55.
8. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumors. 6th ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2002.
9. Min JS. Korean Classification of Gastric cancer. Seoul: The Korean Gastric Cancer Association; 2002.
10. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
11. Hattori T, Inokuchi K, Taguchi T, Abe O. Postoperative adjuvant chemotherapy for gastric cancer. The second report—Analysis of data on 2873 patients followed for 5 years. *Jpn J Surg* 1986;16:175-80.
12. Nakajima T, Takahashi T, Takagi K, Kuno K, Kajitani T. Comparison of 5-fluorouracil with fluorouracil in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1366-71.
13. Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E, Tusquets I, Cardona T, Arcusa A, et al. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3810-5.
14. Coombes R, Schein P, Chilvers C, Wils J, Beretta G, Bliss J, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1362-9.
15. Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, Berenberg JL, McClure S, Chapman RA, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma. A Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol* 1995;2:488-94.
16. Bouche O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L,

- Ducreux M, Lebreton G, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer. 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol* 2005;16:1488-97.
17. Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Surgimachi K, Nose Y. Relationship between age and the time of surgery and prognosis after gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1993;52:119-23.
18. Kitamura K, Yamaguchi T, Yamamoto K, Ichikawa D, Taniguchi H, Hagiwara A, et al. Clinicopathological analysis of gastric cancer in young adults. *Hepatogastroenterol* 1996;43:1273-80.
19. Yi SH, Kim HC, Lee SH, Park HC, Yoon C, Joo HZ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 1999;56:75-83.
20. Maehara Y, Moriguchi S, Hiroyuki O, Yoshihiro K, Haraguchi M, Korenaga D, et al. Lower survival rate for patients with carcinoma of the stomach of Borrmann type IV after gastric resection. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:13-6.
21. Shiu MH, Moore E, Sanders M, Huvos A, Freedman B, Goodbold J, et al. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric cancer. A retrospective multivariate analysis. *Arch Surg* 1987;122:1347-51.
22. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location on patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1894-900.
-