



2기 결장암에서 수술 후 항암화학요법의 효과

연구책임자

이인규 가톨릭대학교 서울성모병원

연구실무자

김민기 한양대학교 명지병원

본 내용은 2018년 'Cancer Research and Treatment 50(4):1149-1163'에 게재된 'Effect of Adjuvant Chemotherapy on Stage II Colon Cancer: Analysis of Korean National Data' 를 요약한 것임

원문링크: <https://doi.org/10.4143/crt.2017.194>

1. 분석 배경

- 결장암은 결장에 발생하는 악성종양으로 절제술이 주된 치료법이며, 병기에 따라 항암화학요법을 병행할 수 있음
 - ▶ 3기 결장암에서의 수술 후 항암화학요법은 그 효과가 잘 정립되어 있으나, 2기 결장암에서는 논란이 있음
- 2기 결장암에서 항암화학요법의 효과를 확인하기 위한 무작위 이중생검 연구는 현실적으로 어려움
 - ▶ 검정력 90%, 18%의 상대위험도 감소를 가정하여 디자인 할 경우, 약 5 ~ 8천명의 환자가 필요하여, 현실적으로 어려운 점이 많음
- 본 연구는 대장암적정성평가 과정에서 얻은 건강보험심사평가원(HIRA) 데이터셋의 빅데이터 연구를 통해서 작은 표본을 가진 후향적 연구와 위와 같은 전향적 무작위 배정 연구의 한계를 극복하고, 2기 결장암에서의 수술 후 항암 요법이 어떤 효과를 가지는지를 분석하고자 하였음

2. 분석 방법과 내용

- 건강보험심사평가원에서 대장암적정성평가 프로그램을 시행하면서 HIRA 데이터에 등록된 결장암 수술 환자의 데이터 중 2011년부터 2014년 사이의 자료들을 분석하였음
 - ▶ 한 해 150례 이상의 대장암을 수술한 기관의 경우에는 전체 환자 중 150례만 무작위 컴퓨터 선정으로 환자가 등록되었으며, 150례 미만의 환자를 수술한 기관에서는 모든 환자들이 등록되었음
 - ※ 단, 2011년에는 이 기준 환자 수가 100명이었음
 - ▶ 대장암적정성평가 프로그램에는 건강보험심사평가원에서 제시한 21가지 항목을 기재하도록 되어있으며, 환자의 기본 특성과 수술 관련 정보, 병리결과 보고서에 담긴 내용, 그리고 항암화학요법의 시기, 요법, 시행횟수 등이 포함되어 있음
 - ▶ 항목을 얼마나 잘 채우느냐에 따라 평가 등급이 결정되었고, 그 결과가 건강보험심사평가원을 통해 발표되었기 때문에 각 기관들은 적정성평가 프로그램에 성실히 반응하였을 것으로 신뢰할 수 있음
- 환자 선택과 항암화학요법 방법
 - ▶ 2011-2014년에 등록된 결장암 환자 8,539명 중 조직학적 완전 절제를 받지 못 했거나 그 여부를 알 수 없는 환자, 해당 연도에 요구되었던 재발 위험인자들에 대해 자료제시가 되지 않은 환자들은 분석 대상에서 제외되었음
 - ▶ 또한 환자의 생존여부가 확인되지 않았거나 수술 후 1개월 이내 사망한 경우도 제외함
 - ▶ 항암화학요법은 5-fluorouracil을 바탕으로 하도록 권장되었으며, 수술 후 8주 이내에 시작하도록 하였음
- 전체 생존 기간이 주요 측정 결과였으며, 수술일로부터 사망일 또는 2016년 7월 15일까지로 계산되었음
 - ▶ 결장암의 재발위험인자로, 폐색/천공, 절제연 잔여암 확인, 림프혈관 또는 신경주위 침범, 12개 이하의 림프절 채취, 저분화도, 병리학적 T4 등 중에서 해마다 기준이 선택되었음
 - ▶ 이 중 한 가지라도 해당되는 환자는 고위험군으로, 그렇지 않은 경우는 저위험군으로 분류함 (표1)



표 1 고위험군을 정의하기 위해 각 측정연도마다 확인된 변수들

	2011	2012	2013-2014
Harvested lymph nodes < 12	+	+	+
Obstruction/Perforation	+	+	+
Lymphovascular/Perineural invasion	+	-	-
Positive resection margin	-	+	+
Poorly differentiation	+	+	-
Pathologic T4	-	-	+

“+” means having data, while “-” means having no data about the variable.

3. 분석 결과

- 연구 대상에 해당하는 환자는 총 7,880명이며, 중위 추적관찰기간은 38개월(1-63개월)이었음
 - ▶ 연구기간 동안 866명(11.0%)이 사망하였고, 위험인자를 많이 가질수록 생존율이 낮았음
 - ▶ 단변량 분석 결과 여성, 저연령층, 18 이상의 BMI, 3차 병원, ASA 1-2 등급이 생존율이 높았으며, 특히 항암화학요법 (hazard ratio [HR], 0.45%; 95% confidence interval [CI], 0.42-0.55; $p < 0.001$) 또한 생존율을 높이는 것으로 나타났음 (표2)

표 2 전체 환자에서 위험인자에 대한 단변량, 다변량 분석 (일부)

	Alive (n=7,014)	Death (n=866)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Adjuvant chemotherapy						
Without AC	3,234 (85.4)	555 (14.6)	Reference			
With AC	3,780 (92.4)	311 (7.6)	0.48 (0.42-0.55)	< 0.001		
No. of risks						
0	5,198 (91.4)	486 (8.6)	Reference			
1	1,600 (84.2)	300 (15.8)	1.75 (1.52-2.02)	< 0.001		
2	206 (73.6)	74 (26.4)	3.08 (2.41-3.93)	< 0.001		
3 or 4	10 (62.5)	6 (37.5)	4.44 (1.99-9.94)	< 0.001		
Low-risk (< 1)	5,198 (91.4)	486 (8.6)	Reference			
High-risk (≥ 1)	1,816 (82.7)	380 (17.3)	1.93 (1.69-2.21)	< 0.001		
Combination of risk and AC						
Low-risk and without AC	2,616 (89.4)	310 (10.6)	Reference		Reference	
Low-risk and with AC	2,582 (93.6)	176 (6.4)	0.56 (0.47-0.68)	< 0.001	0.73 (0.60-0.87)	0.001
High-risk and without AC	618 (71.6)	245 (28.4)	2.65 (2.24-3.13)	< 0.001	1.73 (1.43-2.10)	< 0.001
High-risk and with AC	1,198 (89.9)	135 (10.1)	0.85 (0.69-1.04)	0.106	0.84 (0.68-1.04)	0.115

The HR in multi-variate analysis was adjusted for sex, age, BMI, type of institutions, ASA, and emergency operation. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; AC, adjuvant chemotherapy; BMI, body mass index; ASA, American Society of Anesthesiologists; LVP, lymphovascular or perineural.

- 위험군별 및 항암 여부의 4가지 조합으로 다변량 분석을 시행하였을 때, 위험군 여부에 상관없이 항암요법을 받은 환자들의 생존율이 유의하게 높은 것으로 나타났음
 - ▶ 고위험군의 경우, 항암요법을 받았을 때의 생존율이 저위험군에서 항암을 받지 않은 정도의 생존율과 차이가 없는 것으로 나타나, 고위험군이 됨으로 인한 생존율의 나쁜 영향이 항암요법으로 상쇄되는 효과가 있음을 알 수 있었음(표2)
- 위험인자가 늘어날수록 생존율이 떨어지지만, 항암화학요법을 통해 위험인자 1개 증가의 영향은 상쇄될 수 있으며, 그 이상 위험인자가 늘어날 경우는 생존율이 감소함을 다변량 분석에서 확인함

[표 3] 수술 후 항암화학요법과 위험인자 수의 관계

	Alive	Death	HR (95% CI)	p-value	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Without chemotherapy (n=3,789)						
No. of risks						
0	2,616 (89.4)	310 (10.6)	Reference		Reference	
1	530 (73.1)	195 (26.9)	2.50 (2.08-2.99)	< 0.001	1.59 (1.29-1.96)	< 0.001
≥ 2	88 (63.8)	50 (36.2)	3.60 (2.67-4.86)	< 0.001	1.67 (1.19-2.36)	0.003
With chemotherapy (n=4,091)						
No. of risks						
0	2,582 (93.6)	176 (6.4)	Reference		Reference	
1	1,070 (91.1)	105 (8.9)	1.32 (1.03-1.68)	0.026	1.16 (0.90-1.50)	0.249
≥ 2	128 (81.0)	30 (19.0)	2.88 (1.95-4.27)	< 0.001	2.53 (1.63-3.92)	< 0.001

The HR was adjusted for sex, age, body mass index, type of institutions, American Society of Anesthesiologists, and emergency operation. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

- ▶ 70세 이상의 환자들만을 대상으로 위험군별 수술 후 항암화학요법의 영향을 분석한 결과, 저위험군, 고위험군 모두에서 항암화학요법을 받은 환자들의 생존율이 높았음을 확인함 (표4)

[표 4] 70세 이상의 2기 결장암 환자들에 수술후 항암화학요법이 미치는 영향

Risk group	Adjuvant treatment	Alive	Death	HR (95% CI)	p-value	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Low-risk (n=2,535)	Without chemotherapy	1,356 (84.4)	250 (15.6)	Reference		Reference	
	With chemotherapy	812 (87.4)	117 (12.6)	0.74 (0.60-0.93)	0.008	0.75 (0.60-0.94)	0.012
High-risk (n=1,122)	Without chemotherapy	399 (65.7)	208 (34.3)	Reference		Reference	
	With chemotherapy	429 (83.3)	86 (16.7)	0.42 (0.33-0.54)	< 0.001	0.48 (0.37-0.63)	< 0.001

The HR for the low-risk group was adjusted for sex, age, BMI, type of institutions, ASA, and emergency operation. The HR for the high-risk group was adjusted for number of risk, sex, age, BMI, type of institutions, ASA, and emergency operation. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; ASA, American Society of Anesthesiologists.



- 5-FU를 기본으로 하는 항암화학요법에서 Oxaliplatin을 추가한 요법 (FOLFOX regimen)이 어떤 차이를 가지는지 확인을 위해 고위험군을 대상으로 분석한 결과, 전체 생존율에는 차이를 가져오지 못 함을 확인함(표5)

【표 5】 고위험군 환자에서 항암화학요법에 옥살리플라틴을 추가한 요법의 영향

	Alive (n=1,054)	Death (n=105)	HR (95% CI)	p-value	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Regimen						
5-FU/leucovorin or capecitabine or UFT/leucovorin or LV5FU2	536 (90.5)	56 (9.5)	Reference		Reference	
FLOX or FOLFOX or mFOLFOX	518 (91.4)	49 (8.6)	0.97 (0.66-1.43)	0.882	1.36 (0.91-2.03)	0.132
Age (yr)						
≤ 45	72 (97.3)	2 (2.7)	Reference		Reference	
> 45 and ≤ 70	660 (94.0)	42 (6.0)	2.27 (0.55-9.35)	0.258	2.30 (0.56-9.51)	0.251
> 70	322 (84.1)	61 (15.9)	6.58 (1.61-26.88)	0.009	6.41 (1.54-26.66)	0.011
ASA						
I-II	911 (92.5)	74 (7.5)	Reference		Reference	
III	136 (82.4)	29 (17.6)	2.68 (1.74-4.12)	< 0.001	1.98 (1.27-3.08)	0.003
IV	7 (77.8)	2 (22.2)	4.25 (1.04-17.36)	0.044	3.19 (0.78-13.08)	0.107

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; FU, fluorouracil; UFT, tegafur-uracil; LV, leucovorin; FLOX, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; FOLFOX, folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin; mFOLFOX, modified FOLFOX regimen; ASA, American Society of Anesthesiologists.

4. 결론

- 위험군에 상관없이, 5-FU를 기반으로 하는 수술 후 항암화학요법은 전체 생존율을 향상시키며, 이는 70세 초과와 고령 환자들에게서도 마찬가지임
- 2기 결장암 환자의 항암화학요법에서 5-FU에 옥살리플라틴을 추가하는 것은 전체 생존율을 향상시키지 못할 수 있음
- 본 연구를 통해 2기 결장암 환자에서의 항암화학요법의 효과를 확인할 수 있었음