

# 위암환자에서 XELOX 항암화학요법의 순응도와 영양인자들과의 상관관계

박상현 · 송금종 · 손명원 · 한선욱 · 배상호 · 김성용 · 백무준 · 이문수

순천향대학교 천안병원 외과

## Association of Nutrition Status-Related Indices and XELOX Chemotherapy Compliance in Gastric Cancer Patients

Sang Hyun Park, M.D., Geum Jong Song, M.D., Myoung Won Son, M.D., Ph.D., Sun Wook Han, M.D., Sang Ho Bae, M.D., Ph.D., Sung Yong Kim, M.D., Ph.D., Moo Jun Baek, M.D., Ph.D., Moon Soo Lee, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

**Purpose:** Cancer-associated malnutrition is common in gastric cancer patients and affects their response to treatment. This study evaluated pre-operative and pre-chemotherapy nutritional status-related indices associated with compliance in post-operation state gastric cancer patients receiving chemotherapy.

**Materials and Methods:** We retrospectively reviewed medical records of patients with gastric cancer undergoing curative D2 resection between August 2014 and July 2016. A total of 51 patients who underwent adjuvant chemotherapy with a regimen of capecitabine and oxaliplatin (XELOX) were screened. Nutritional status assessment included body weight (BW), body mass index (BMI), serum albumin, serum total protein, hemoglobin, and total lymphocyte count (TLC).

**Results:** Twenty-six patients had stage II gastric cancer, and 25 patients had stage III gastric cancer according to the guidelines of the American Joint Committee on Cancer. Eighty-two percent of patients completed their chemotherapy according to the therapy protocol. However, 49% of patients were subjected to drug dose reduction, and 18% of patients needed to cease therapy. We found that pre-chemotherapy serum albumin level was significantly associated with completion of chemotherapy ( $P=0.043$ ), and there was no significant relationship of BW, BMI, serum total protein, hemoglobin, and TLC with compliance of chemotherapy.

**Conclusion:** Our study results suggest that patients with a low serum albumin level are highly susceptible to discontinuation of chemotherapy. Thus, serum albumin concentration could be used as a predictor of successful completion of chemotherapy before starting treatment. (*Surg Metab Nutr* 2017;8:36-40)

**Key Words:** Nutrition, Gastric cancer, Chemotherapy

## 서론

위암은 전 세계에서 네 번째로 흔히 진단되는 암종일 뿐만 아니라, 암 관련 사망의 세 번째 주요 원인이다.[1] 최근 들어 내시경을 통한 위암의 조기 발견과 수술 술기 및 종합적인 치료에 있어 커다란 진보가 있었음에도 불구하고 위암 환자의 장

기 생존율은 여전히 높지 않다.[2]

진행성 위암 환자의 경우 대부분 수술 후 보조항암화학요법 (Adjuvant chemotherapy)을 시행하게 되는데, 위 절제술 이후의 보조항암화학요법은 식욕 부진, 구강 건조, 미각의 변화, 구역, 설사, 변비 및 피로감을 유발하여 결국 체중감소 및 영양실조로 이어진다.[3] 이러한 암 관련 영양실조는 많은 위암 환

Received October 2, 2017. Accepted November 21, 2017.

Correspondence to: Moon Soo Lee, Department of Surgery, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Soonchunhyang 6gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea  
Tel: +82-41-570-3635, Fax: +82-41-571-0129, E-mail: msslee@schmc.ac.kr

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyrights © The Korean Society of Surgical Metabolism and Nutrition

자에서 발생하며, 이는 환자의 삶의 질 뿐만 아니라 항암치료에 대한 반응에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.[4,5] 암 환자의 영양실조는 치료에 대한 반응을 감소시키고, 치료와 관련된 여러 부작용들로 인해 약제의 투여 농도를 낮추거나 때로는 항암치료를 지속할 수 없게 만들기도 한다.[6,7]

이에 본 연구에서는 위암으로 수술을 시행한 후 보조항암화학요법을 받은 환자들에서 각각 수술 전과 항암화학요법을 시작하기 전에 측정된 영양 상태를 나타내는 지표들 중 항암화학요법의 순응도와 연관성이 있는 인자들이 있는지 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

2014년 8월부터 2016년 7월까지 순천향대학교 천안병원 위장관외과에서 위암으로 근치적 절제술을 받은 환자 중 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 위암 병기분류법 제 7판에 따라,[8] 보조항암화학요법의 대상이 되는 2기와 3기의 환자들을 선별하여 Capecitabine과 Oxaliplatin (XELOX)의 병용요법을 시행한 총 51명의 환자를 대상으로 하였다.

모든 환자들은 나이, 성별, 수술 후 재건술의 방법, TNM병기, 그리고 수술부터 보조항암화학요법을 시작하기까지의 기간 등을 전자의무기록을 통하여 조회하였으며, 수술 전과 첫 번째 보조항암화학요법을 시작하기 전에 영양 인자들을 측정하였다. 환자들의 영양 상태를 반영하는 영양 인자로서는 체중, 신체질량지수(body mass index, BMI), 혈청 알부민 수치, 총단백질, 혈색소, 그리고 총립프구수를 조사하였으며, 보조항암화학요법

을 중단하거나 용량을 감소하여 시행한 군에서 각각의 영양 인자들과의 연관성이 있는지 분석하였다.

항암요법의 부작용 정도는 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 4.0)에 따라 분류하였으며, 통계분석은 SPSS 18.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 독립 표본 T 검정을 통해 유의성을 검증하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

51명의 대상 환자의 평균 연령은 60세(34~79세)이었으며, 그 중 남자가 42명(82%), 여자가 9명(18%)이었다. 위 원위부 절제술을 시행한 환자는 37명(72.5%)이었으며, 그 중 15명은 위-십이지장 문합술을 시행하였고, 22명은 위-공장 문합술을 시행하였다. 14명(27.5%)의 환자는 위 전절제술을 시행하였으며 모두 uncut-Roux 식도-공장 문합술로 재건하였다. 환자들의 병기는 2기가 26명(51%), 3기가 25명(49%)이었으며, 수술부터 보조항암화학요법을 시작하기까지의 평균 기간은 37.1일(26~50일)이었다(Table 1).

42명(82%)의 환자가 치료계획에 따라 총 8차례의 보조항암화학요법을 모두 완료하였다. 그러나 전체 환자 중 49%인 25명의 환자들이 치료 도중 약제의 투여 농도를 감량하였으며, 그 중 9명(18%)은 결국 치료를 중단하였다. 약제의 투여 농도를 감량한 25명의 환자 중 감량 횟수는 1회가 20명이었고, 2회 감량한 경우도 5명이 있었다. 감량을 결정한 보조항암화학요법의 주기는 두 번째 주기가 8명(32%)으로 가장 많았으며, 세 번째, 네 번째 주기가 각각 6명(24%), 5명(20%)순이었다. 투여

**Table 1.** Clinical characteristics of patients

Characteristics		No (%) (n=51)
Sex	Male	42 (82.4)
	Female	9 (17.6)
Age (years)	Median	60.0
	Range	34~79
TNM stage	IIA	11 (21.6)
	IIB	15 (29.4)
	IIIA	5 (9.8)
	IIIB	15 (29.4)
	IIIC	5 (9.8)
Type of reconstruction	Billroth I gastroduodenostomy	15 (29.4)
	Billroth II gastrojejunostomy	22 (43.1)
	Uncut-Roux-en-Y reconstruction	14 (27.5)
Interval from operation to chemotherapy (days)	Median	37.1
	Range	26~50

**Table 2.** Causes of dose reduction and interruption during chemotherapy

Causes		Dose reduction (N=25)	Interruption (N=9)
Nausea/vomiting	Grade 1~2	11	4
	Grade 3~4		
Diarrhea	Grade 1~2	3	
	Grade 3~4		
Fatigue	Grade 1~2	5	1
	Grade 3~4		
Neurotoxicity	Grade 1~2	5	
	Grade 3~4		
Acute kidney injury	Grade 1~2	1	1
	Grade 3~4		
Hematologic toxicity	Grade 1~2		3
	Grade 3~4		

농도를 감량하게 된 원인은 오심과 구토 증상이 가장 흔하였고, 그 외에 설사, 신경병증, 그리고 피로감 등의 증상이 있었다. 또한 보조항암화학요법을 중단한 원인은 CTCAE grade 3 이상의 오심과 구토, 피로감 등의 전신조건의 악화가 가장 많았으며, grade 3의 급성 신기능이상, 호중구 감소증(grade 3)과 혈소판 감소증(grade 4) 등의 혈액학적 독성반응을 보인 경우가 있었다(Table 2).

전체 환자 중 표준 용량을 투여한 군과 농도를 감량하여 투여한 군에서 수술 전과 항암치료 시작 전의 영양 인자를 각각 비교하였을 때, 수술 전의 총림프구수가 두 군 간에 유의한 차이를 보였으며( $P < 0.042$ ), 치료 시작 전의 총림프구수 역시 차이를 보였으나 유의한 결과를 나타내지는 못하였다( $P < 0.062$ ) (Table 3). 또한, 항암치료 시작 전의 혈청 알부민 수치가 보조항암화학요법을 모두 완료한 군에서 그렇지 못한 군에 비해 유의하게 높은 결과를 보였다( $P < 0.021$ ). 그 밖에 체중, 신체질량

지수(body mass index, BMI), 총단백질, 혈색소, 그리고 총림프구수는 보조항암화학요법의 완료 여부와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 4).

### 고찰

위암은 수술을 통한 근치적 절제가 가장 우선되는 치료법으로 알려져 있다. 그러나 진행성 위암에 있어서 위 절제술 후의 보조항암화학요법은 위암치료의 중요한 부분이 되고 있으며, 대다수의 위암 환자는 치료 중에 영양실조를 경험하게 된다.[7] 여러 연구 결과에 따르면 암 환자의 약 40~80% 정도가 영양실조를 경험하게 되며 이는 전신상태의 악화 및 생존율의 감소와 관련이 있다고 알려져 있다.[9,10] 또한, 암 환자의 수술 전 영양 상태는 수술 후의 합병증, 회복 및 예후 등에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며 수술 전에 영양실조가 있었던 환자에

**Table 3.** Univariate analysis of nutritional status related indices for dose reduction

Variables		Standard dose (N=26)	Dose reduction (N=25)	P-value
Body weight (kg)	Preoperative	64.21±12.50	61.78±10.06	0.448
	Pre-chemotherapy	60.81±11.01	56.53±7.80	0.117
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Preoperative	22.76±3.33	23.39±2.36	0.441
	Pre-chemotherapy	21.56±2.89	21.47±2.07	0.904
Serum albumin (g/dl)	Preoperative	4.16±0.47	3.95±0.56	0.154
	Pre-chemotherapy	3.87±0.31	3.84±0.28	0.766
Total protein (g/dl)	Preoperative	6.86±0.65	6.56±0.75	0.141
	Pre-chemotherapy	6.47±0.39	6.58±0.55	0.412
Hemoglobin (g/dl)	Preoperative	13.53±2.16	12.74±2.39	0.225
	Pre-chemotherapy	11.68±1.16	11.82±1.02	0.633
Total lymphocyte count (count/mm <sup>3</sup> )	Preoperative	2,328.46±1,018.01	1,841.60±574.13	0.042
	Pre-chemotherapy	2,203.46±973.31	1,796.64±454.75	0.062

Values are presented as mean±standard deviation.

**Table 4.** Univariate analysis of nutritional status related indices for completeness

Variables		Completion (N=42)	Interruption (N=9)	P-value
Body weight (kg)	Preoperative	62.95±12.00	63.33±7.95	0.928
	Pre-chemotherapy	58.84±10.02	58.10±8.69	0.838
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Preoperative	23.02±2.96	23.29±2.69	0.806
	Pre-chemotherapy	21.55±2.45	21.36±2.89	0.835
Serum albumin (g/dl)	Preoperative	4.05±0.53	4.10±0.53	0.779
	Pre-chemotherapy	3.91±0.28	3.66±0.32	0.021
Total protein (g/dl)	Preoperative	6.71±0.70	6.76±0.79	0.848
	Pre-chemotherapy	6.56±0.49	6.34±0.36	0.217
Hemoglobin (g/dl)	Preoperative	13.89±2.41	13.40±1.70	0.651
	Pre-chemotherapy	11.75±1.12	11.74±0.97	0.989
Total lymphocyte count (count/mm <sup>3</sup> )	Preoperative	2,112.14±868.49	1,985.56±851.27	0.692
	Pre-chemotherapy	2,001.81±805.93	2,014.44±718.06	0.966

Values are presented as mean±standard deviation.

서 수술 후 이환율과 사망률이 증가하는 것으로 보고되었다.[11-13] 따라서 수술 전 환자들의 영양 결핍 상태를 파악하고 그에 따른 적절한 영양 공급을 시행하는 것은 수술 후 합병증과 사망률을 감소시켜 장기적인 예후의 향상을 가져올 수 있다.[14]

환자들의 영양 상태를 평가하는 방법에는 Nutritional risk screening 2002 (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Subjective Global Assessment (SGA), 그리고 Patient Generated-Subjective Global Assessment (PG-SGA)와 같은 표준화된 영양 검색 도구나 영양 평가 도구를 이용하는 방법이 있으며, 체중, 신체질량지수와 같은 신체 측정 정보를 활용하거나 혈액, 체액 등을 이용한 생화학 검사 등이 이용된다. 영양 상태를 파악하는 지표로 사용되는 생화학 검사에는 혈청 알부민, 총단백질, 혈색소, 총립프구수 등이 있으며, 본 연구에서도 이들을 영양 인자로 선별하여 조사하였다. 신체질량지수와 혈청 알부민 수치가 수술 환자에 있어서 수술 후 회복과 재원기간, 그리고 생존율 등에 영향을 주는 예측인자로 활용될 수 있다는 보고가 있으며,[15] Lien 등[16]은 위 분문부암 환자에서 수술 전 혈청 알부민 수치가 3.5 g/dl이 아닌 것이 그렇지 않은 군에 비하여 수술 시 종양의 완전절제율이 낮고 이환율이 높으며, 5년 생존율 역시 유의하게 낮음을 보고하였다. 혈색소와 총단백질 또한 다른 영양 인자들과 마찬가지로 위암 환자들이 대조군에 비해 유의하게 낮아져 있음을 확인할 수 있다.[17] 영양 결핍이 있는 소화기 암 환자들에게 수술 전에 시행한 적절한 영양 공급은 총립프구수를 현저하게 증가시킴으로써 수술 후 예후를 개선시킨다는 결과를 보고하기도 하여 면역 기능을 반영하는 영양 인자로서의 역할을 시사하였다.[18]

이처럼 환자들의 영양 상태를 반영하는 여러 인자들이 수술 후 합병증 발생과 치료 결과, 예후, 그리고 장기적인 생존율에 영향을 미친다는 연구들은 상당수 진행되고 그 결과가 보고되었다. 그러나, 이러한 영양 인자들이 수술 후 보조항암화학요법을 시행하는 환자들의 치료 순응도와 치료에 대한 반응에 어떠한 영향을 미치는지는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. Seo 등[7]은 위암으로 위 절제술을 받은 환자에서 혈청 알부민 등의 영양 인자가 항암요법의 부작용 발생과 상관관계가 높다고 보고하였으며, Arrieta 등[19]은 paclitaxel과 cisplatin으로 치료 받은 폐암 환자에서 Subjective Global Assessment (SGA)와 혈청 알부민 수치가 항암화학요법으로 유발된 부작용과 관련이 있다고 보고하였다. 전이된 대장암 환자에서도 심각한 영양 결핍은 항암화학요법의 독성을 증가시키고 생존율을 감소시킨

다는 연구가 있다.[20] 항암화학요법과 영양 상태를 반영하는 인자들과의 상관관계를 조사하는 연구에서도 항암치료에 따른 부작용과 독성의 발생에 대하여 주로 보고하고 있다.

본 연구에서는 위암으로 수술을 시행 후 보조항암화학요법을 받는 환자를 대상으로 영양 인자들이 직접적인 치료 순응도에 미치는 상관관계를 연구하고자 하였다. 이 점에서 중요한 의의가 있다. 다만, 본 연구의 한계점으로는 대상 표본이 되는 환자의 숫자가 적고 후향적인 연구라는 점과 영양 인자 외에도 합병증 유무, 절제술 형태 등 항암화학요법에 영향을 줄 수 있는 다른 분석요인(variables)의 수가 많지 않다는 점, 그리고 단변량 분석으로 결론을 내리기에는 통계적 한계가 있다는 점 등이 있어 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

위암 수술 환자에서 영양 상태를 반영하는 여러 인자들과 항암치료의 순응도에 관한 상관관계를 분석해 보았을 때 치료 시작 전 낮은 혈청 알부민 수치를 보인 환자에서 보조항암화학요법을 중단하는 경우가 많다는 것을 본 연구를 통해 확인할 수 있었다. 따라서 혈청 알부민 농도는 보조항암화학요법을 시작하기 전에 치료의 성공적인 완료 여부를 예측하는 인자로 활용될 수 있을 것이다.

## REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc* 2014;47:478-89.
3. Elliott L, Molseed LL, McCallum PD. The clinical guide to oncology nutrition. 2nd ed. Chicago: American Dietetic Association, 2006.
4. Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9 Suppl 2:S39-50.
5. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9 Suppl 2:S51-63.
6. Cessot A, Hebuterne X, Coriat R, Durand JP, Mir O, Mateus C, et al. Defining the clinical condition of cancer patients: it is time to switch from performance status to nutritional status. *Support Care Cancer* 2011;19:869-70.
7. Seo SH, Kim SE, Kang YK, Ryoo BY, Ryu MH, Jeong JH, et al. Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. *BMC Cancer* 2016;16:900.
8. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3077-9.
9. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes. *J Surg Oncol* 2013;107:702-8.
10. Sanford DE, Sanford AM, Fields RC, Hawkins WG, Strasberg SM, Linehan DC. Severe nutritional risk predicts decreased

- long-term survival in geriatric patients undergoing pancreaticoduodenectomy for benign disease. *J Am Coll Surg* 2014; 219:1149-56.
11. Katsube T, Konno S, Murayama M, Kuhara K, Sagawa M, Yoshimatsu K, et al. Changes of nutritional status after distal gastrectomy in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1864-7.
  12. Kuzu MA, Terzioğlu H, Genç V, Erkek AB, Ozban M, Sonyürek P, et al. Preoperative nutritional risk assessment in predicting postoperative outcome in patients undergoing major surgery. *World J Surg* 2006;30:378-90.
  13. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:469-72.
  14. Son MW, Lee MS. Association of preoperative nutritional factors with prognosis in gastric cancer patients. *Surg Metab Nutr* 2013;4:14-7.
  15. Hendifar A, Osipov A, Khanuja J, Nissen N, Naziri J, Yang W, et al. Influence of body mass index and albumin on perioperative morbidity and clinical outcomes in resected pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One* 2016;11:e0152172.
  16. Lien YC, Hsieh CC, Wu YC, Hsu HS, Hsu WH, Wang LS, et al. Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1041-8.
  17. Dionigi P, Nazari S, Bonoldi AP, Cividini F, Olezza S, Dionigi R. Nutritional assessment and surgical infections in patients with gastric cancer or peptic ulcer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1982;6:128-33.
  18. Fukuda T, Seto Y, Yamada K, Hiki N, Fukunaga T, Oyama S, et al. Can immune-enhancing nutrients reduce postoperative complications in patients undergoing esophageal surgery? *Dis Esophagus* 2008;21:708-11.
  19. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2010;10:50.
  20. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate JM, et al. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology* 2011;81:395-402.