

## 대장암 수술환자의 Cisplatin과 Fluorouracil를 이용한 수술후 화학요법의 효과

국립의료원 및 한림대 한강성심병원 일반외과\*

이 봉 화\* · 김 정 진 · 우 제 홍

= Abstract =

### The Postoperative Anticancer Chemotherapy with Cisplatin and Fluorouracil for Colorectal Cancer

Bong Hwa Lee, M.D.\*, Jeong Jin Kim, M.D. and Ze Hong Woo, M.D.

*Department of General Surgery, National Medical Center, and Hallym University\**

**Purpose:** A trial was designated to compare fluorouracil(5FU) only versus cisplatin(CDDP) and 5FU as a postoperative treatment in colorectal cancer to assess whether CDDP-5FU is better than 5FU only with regard to survival.

**Patient and Methods:** Patients were allocated to have CDDP 60 mg intravenously on day 1 and 5FU 5,000 mg over a 120-hour continuous infusion, or 5FU 5,000 mg over a 120-hour continuous infusion. Both regimens were given from the postoperative fifth day and were repeated every four weeks for six months. One hundred and thirty four patients eligible patients were evaluated for survival.

**Results:** Postoperative five year survival of the CDDP-5FU combination therapy was favorable to that of 5FU single agent therapy(overall five year survival rate=57.1%:31.3%) but the difference was not statistically significant. The results were similar in the analysis with regard to site of colon versus rectum. In the patients of Astler Collier's modification of Dukes' class B2 and C2, the survival showed a positive trend in favor of the CDDP-5FU combination therapy, respectively, but it was not statistically significant. But the survival of Dukes' D class in CDDP-5FU group was markedly better than that in 5FU single agent group(two year's survival; CDDP-5FU: 5FU=40.2%:50.2%;  $p=0.0726$ ).

**Conclusion:** CDDP-5FU combination therapy for postoperative colorectal cancer patients may have some benefit without statistical significance. But in advanced cases such as Dukes' class D, this regimen could be selected for better survival, especially when other chemotherapy regimen can not be available due to toxicity or disease recurrence.

**Key Words:** Postoperative, Colorectal cancer, CDDP, 5FU, Chemotherapy

### 서 론

대장암은 항암화학요법에 반응하지 않는 대표적인

악성종양으로서 새로운 항암제가 발견될 때마다 치료를 시도하여 왔으나 그 효과가 인정되고 있는 약제는 소수이다<sup>2,3)</sup>. 단일약제로서 그나마 미미한 효과가 인정되고 있는 약제는 fluorouracil(5FU), nitrosou-

rea, mytomycin C이며 최근에 paclitaxel(상품명: taxol)이 시도되고 있다. 최근 10년간 5FU와 병용하여 5FU의 활동형의 증가를 가져오는 leucovorin, methotrexate, cisplatin 등으로 병용요법을 시행하는 요법이 5FU의 단독요법보다 효과가 있다고 인정되고 있다. 인터페론이나 PALA 등도 병용요법으로 시도되었으나 보고자에 따라 성적이 일정하지 않다. 5FU와 레바미졸의 병용요법도 근치절제술이 된 일부의 환자에서 효과가 일부 있다고 인정되었다.

그러나 약간의 효과가 있다고 인정되는 5FU를 근간으로 하고 있는 복합요법들도 광범위한 연구에서는 그 효과가 일정하지 않다고 최근 보고들이 전하고 있다<sup>5,10)</sup>.

따라서 현재까지 임상적으로 쓰이고 있는 5FU의 복합요법들을 재검토해 볼 필요가 있으며 대장암환자의 개개인에 따라 암세포의 생물학적 특성이 다를 수가 있다. 환자에 따라서는 현재 일차항암요법으로 널리 쓰이고 있는 5FU-leucovorin 요법이 구강점막궤양, 구강염, 피부염으로 인하여 사용이 어려운 경우가 있으며 특히 국내의 실정에 맞는 약제를 선택할 필요가 있다. 저자들은 대장암등에서 일차복합화학요법제로 이용되어온 5FU와 cisplatin(CDDP)의 복합항암화학요법을 듀크스 B 병기 이상의 환자에서 시도하여 근치수술후 병용요법으로서의 가능성과 일차화학요법 효과를 재검토하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1) 연구대상 및 각군간의 환자배정

1988년 1월부터 1993년 12월까지의 기간에 국립의료원 일반외과에 입원하여 대장암 절제술을 시행받은 환자 가운데 수술소견 및 병리조직학적 검사결과로서 듀크스 병기 B1 이상으로 진행된 환자를 대상으로 하였다. 본 연구에 포함된 기준은 70세 이하이고 수술전에 항암화학요법 혹은 면역요법이나 방사선요법을 시행받은 과거력이 없으며, 당뇨나 심혈관질환 등의 치명적 질환이 없고, 전신상태로서는 Karnofsky performance 점수가 80% 이상되는 환자를 대상으로 하였다. 또한 백혈구수가 4,000/mm<sup>3</sup> 이상, 크레아티닌 청소율이 70 ml/분 이상되는 환자를 선택하였다.

환자배정은 수술순서대로 임의를 가하지 않고 환자

를 양분하여 대조군과 실험군에 배정하였다.

### 2) 대조군과 실험군의 치료방법

(1) 대조군(5FU 군): 수술후 제 5일부터 제 9일까지 5일 동안 5FU(중외제약, 서울)를 1,000 mg/일의 용량으로 24시간 정맥을 통하여 점적하였다. 이러한 처치를 4주마다 반복하여 총 6개월간 시행하였다.

(2) 실험군(CDDP-5FU) 군: 수술후 5일에 CDDP(동아제약, 서울)를 60 mg을 정맥주사하고 수술후 제 5일부터 제 9일까지 5FU를 대조군과 같은 방법으로 주사하였다. 화학요법제를 투여하기 전에 4리터의 수액과 mannitol 12.5 g을 정주하여 신독성을 예방하기 위하여 노력하였다. 구역질을 방지하기 위하여 metoclopramide 를 정주하고 복용하였다. 4주마다 주사를 반복하여 총 6개월간 시행하였다. 백혈구가 4,000/mm<sup>3</sup> 이하이면 항암제 용량을 반감시키고 2,000/mm<sup>3</sup> 이하이면 약제를 일시 중지하였다. 그러나 총 투여량을 같게하기 위하여 화학요법투여기간을 연장하기도 하였다.

### 3) 수술후 추적

대장암의 재발을 조기에 발견하기 위하여 수술후 5년까지는 매 3개월마다 이학적검사와 혈중 CEA 지, 흉부 엑스선, 복부 초음파 등을 실시하였다. 검사상으로 재발이 의심스러운 경우에는 골스캔과 CT 촬영, 대장내시경 등을 수시로 시행하였다. 환자의 추적율은 85%이었다.

### 4) 통계처리 방법

결과의 분석은 SPSS/PC + 전산통계 프로그램 4.01 (미국 마이크로소프트사; 1990)을 이용하였으며 누적 생존율 산출과 비교는 각각 life-table 방법과 Lee-Desu 통계방법을 시행하였다. 각 군간의 비교는 p값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1) 각군환자의 특성

총 대상환자는 134 명이었으며 대상환자의 남녀비는 1.3:1이었으며 평균연령은 58±19.9세이었다. 결

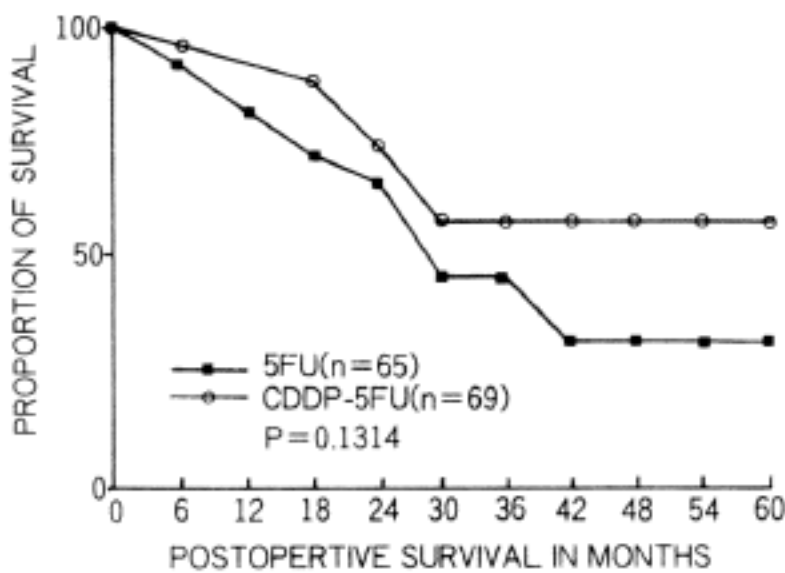


Fig. 1. Survival of the groups of the postoperative chemotherapy for colorectal cancer.

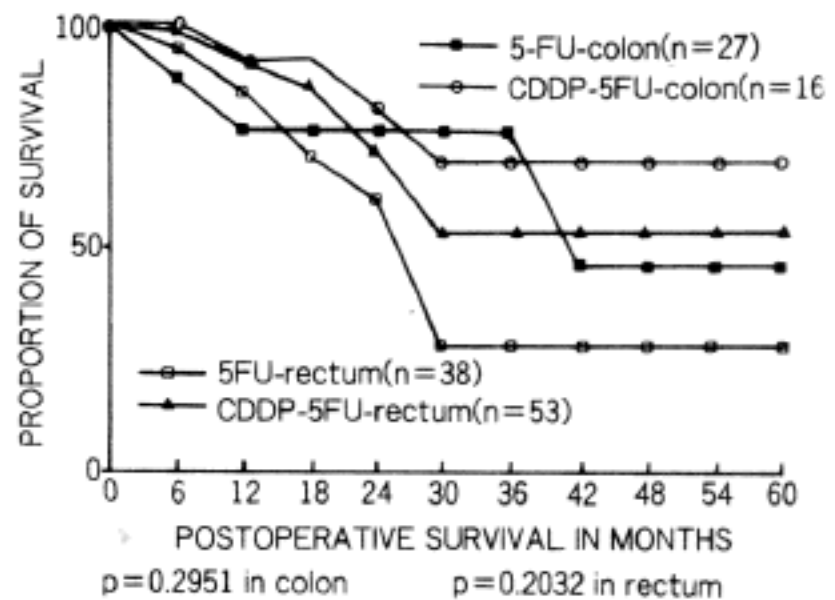


Fig. 2. Survival of the groups of the postoperative chemotherapy by sites in colorectal cancer.

장암과 직장암은 각각 43명:91명이었다. 대조군이 5FU 군이 65명, 실험군인 5FU-CDDP 복합요법군이 69명이었다. 중앙추적기간은 수술후 34.57개월이었다. 병기별로는 Astler-Coller 듀크 병기에 의하면 B1: 7, B2: 42, C1: 4, C2: 55, D: 26명이었다. 대조군과 실험군간의 연령, 성별, 병기, 추적기간은 유사하였다.

### 2) 대장암(결장암 과 직장암) 전체 환자에서의 5FU 군과 CDDP-5FU 복합요법군의 생존율의 비교(Fig. 1)

5FU 군에서는 수술후 생존율이 1년, 2년, 3년, 4년, 5년에 각각 91.8, 71.7, 45.2, 31.3, 31.3%이었다. 반면에 5FU-CDDP 복합요법군에서는 수술후 생존율이 1년, 2년, 3년, 4년, 5년에 각각 95.4, 87.1, 57.1, 57.1, 57.1%이었다. 위험률은 5FU 군에서는 수술후 12개월에서 30개월에 0.2~0.6으로 높았고, 5FU-CDDP 복합요법군에서는 20개월에서 30개월에 0.1~0.2로서 높았다. 화학요법의 결과는 5FU 군보다 5FU-CDDP 군에서 양호하였으나 통계적 의의는 없었다( $p=0.1314$ )

### 3) 결장암과 직장암에서의 화학요법의 효과(Fig. 2)

결장암 환자에서는 5FU 군과 5FU-CDDP 군이 각각 27명:16명이었다. 5FU 군에서는 수술후 생존율이 1년, 2년, 3년, 4년, 5년에 각각 87.6, 75.9, 75.9,

45.3, 45.3%이었다. 5FU-CDDP 복합요법군에서는 수술후 생존율이 1년, 2년, 3년, 4년, 5년에 각각 100, 92.0, 81.8, 68.6, 68.6%이었다. 역시 대조군에 비하여 5FU-CDDP 복합요법군에서 양호한 성적을 보였으나 통계적 의의는 없었다( $p=0.2951$ ).

직장암 환자에서는 5FU 군과 5FU-CDDP 군이 각각 38명:53명이었다. 5FU 군에서는 수술후 생존율이 1년, 2년, 3년, 4년, 5년에 각각 94.5, 70.1, 28.1, 28.1, 28.1%이었다. 5FU-CDDP 복합요법군에서는 수술후 생존율이 1년, 2년, 3년, 4년, 5년에 각각 93.9, 85.7, 53.2, 53.2, 53.2%이었다. 대조군에 비하여 5FU-CDDP 복합요법군에서 양호한 성적을 보였으나 통계적 의의는 없었다( $p=0.2032$ ).

### 4) 각 병기분류에 의한 화학요법의 효과(Fig. 3, 4)

병기별로는 Astler-Coller 듀크 병기에 의해 B1, B2, C1, C2, D로 분류하고 대조군과 복합요법군의 효과를 각각 분석하였다.

듀크 병기 B2 환자에서는 5FU 군과 5FU-CDDP 군이 각각 19명:23명이었다. 5FU 군에서는 수술후 생존율이 2년, 4년에 각각 83.3, 55.6%이었다. 5FU-CDDP 복합요법군에서는 수술후 생존율이 2년, 4년에 각각 95.5, 72.9%이었다. 역시 대조군에 비하여 5FU-CDDP 복합요법군에서 양호한 성적을 보였으나 통계적 의의는 없었다( $p=0.8781$ ).

듀크 병기 C2 환자에서는 5FU 군과 5FU-CDDP

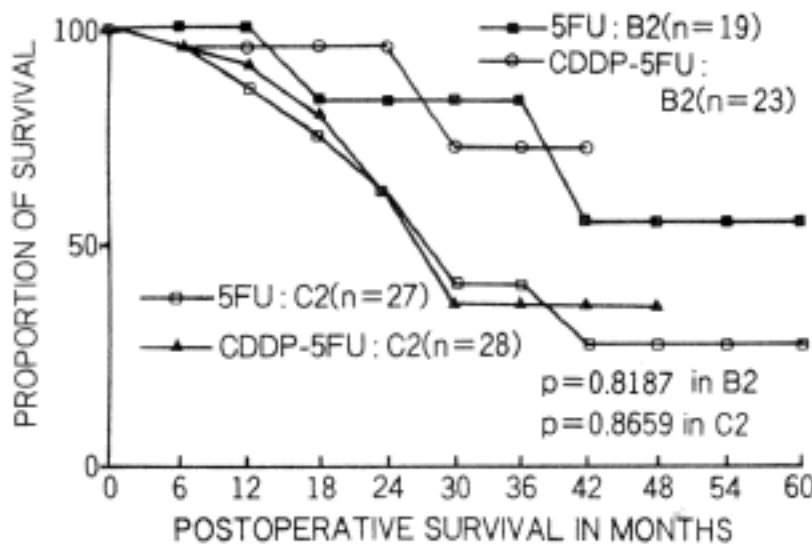


Fig. 3. Survival of the groups of the postoperative chemotherapy by Dukes' stage in colorectal cancer.

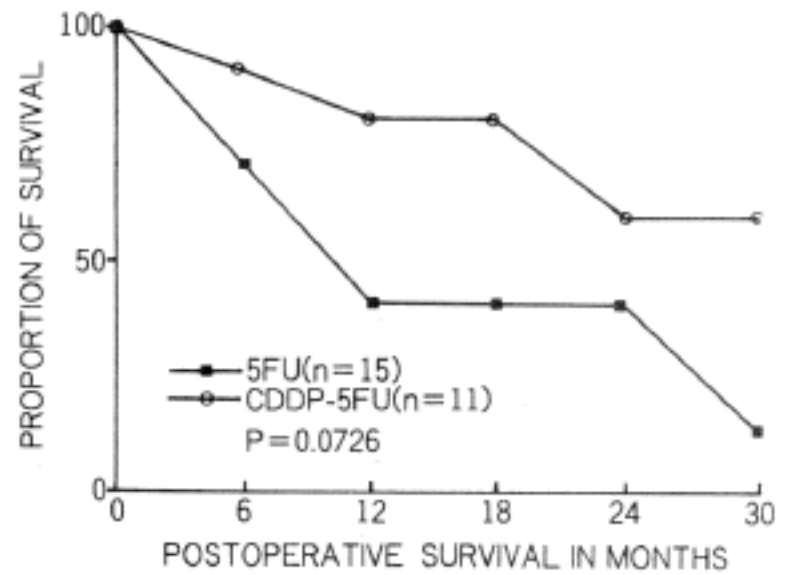


Fig. 4. Survival of the groups of the postoperative chemotherapy in Dukes' stage D colorectal cancer.

군이 각각 27명:28명이었다. 5FU 군에서는 수술후 생존율이 2년, 4년에 각각 61.8, 27.4%이었다. 5FU-CDDP 복합요법군에서는 수술후 생존율이 2년, 4년에 각각 61.6, 36.9%이었다. 역시 대조군에 비하여 5FU-CDDP 복합요법군에서 양호한 성적을 보였으나 통계적 의의는 없었다(p=0.8659).

듀크스 병기 D 환자에서는 5FU 군과 5FU-CDDP 군이 각각 15명:11명이었다. 5FU 군에서는 수술후 생존율이 6개월, 1년, 2년에 각각 70.3, 40.2, 40.2%이었다. 5FU-CDDP 복합요법군에서는 수술후 생존율이 6개월, 1년, 2년, 각각 90.9, 80.8, 59.2%이었다. 대조군에 비하여 5FU-CDDP 복합요법군에서 양호하며 p 값이 0.0726으로서 가능성을 보였다.

이상의 결과로 미루어 5FU-CDDP 복합요법군의 성적은 대조군에 비하여 일정하게 상승된 생존율을 보이고 있으나 통계적의의는 없었다. 듀크스 병기 D에서 가능성을 보이는 것으로 보아 진행암에서 환자의 조건에 따라 기타 항암요법이 여의치 않을 경우에 5FU-CDDP 복합화학요법을 시도해 볼 필요가 있다고 사료된다.

### 고 안

대장암에 있어서 특히 직장암에서의 근치수술은 최근에 삶의 질을 높이기 위한 시도가 이루어지고 효과적인 수술방법이 보편화되고 있다. 근치수술을 시행하

Table 1. Change of the incidences of colorectal cancers among the all sites for the past eleven years in Korea (Ministry of Health and Welfare of Korean Government)

Year	All sites	Colon	Rectum	Total
1982	22,567	514(2.3)	304(3.6)	1,318(5.9)
1984	21,311	522(2.5)	735(3.5)	1,257(6.0)
1986	36,175	984(2.7)	1,266(3.5)	2,250(6.2)
1988	42,135	1,257(3.0)	1,584(3.8)	2,841(6.8)
1990	50,078	1,538(3.1)	1,890(3.8)	2,428(6.9)
1992	57,589	1,765(3.2)	2,235(4.1)	4,000(7.3)
1993	59,105	1,988(3.4)	2,406(4.1)	4,394(7.5)

\*( ) percentage of all sites

This report is from the Central Cancer Registry of Korea

여도 50%의 환자에서는 암의 국소 혹은 원격장기의 재발로 사망하게 된다. 최근에 발표된 다기관 공동연구에 의하면 한국의 우수한 병원에서의 수술후 대장암 5년생존율은 듀크스병기 A: 100%, B1: 80.3%, B2: 73.9%, C1: 84.0%, C2: 40.3%이다<sup>4)</sup>. 특히 듀크스 병기 C2, D의 환자가 전체 대장암환자의 각각 31.2%, 14.2%임을 감안하면 전체의 45%가 수술적 치료로서 치료가 어려운 암이라고 할 수 있다. 본 연구에서도 듀크스 병기 C2, D 환자가 전체 대장암의 60.4%를 차지 하였다. 국내에서도 보건복지부의 전국 암등록자료에 의하면 지난 10년간 대장암의 증가가 꾸준하여

1982년에는 전체암의 5.9%가 대장암이었으나 1993년에는 전체암의 7.5%가 대장암이었다. 특히 결장암의 경우에는 전체암의 2.3%에서 3.4%로 여타 암에 비하여 상대적빈도의 증가가 현저하였다(Table 1).

잔존암세포를 화학요법을 통해 파괴함으로써 치유율을 향상키려는 시도가 계속 이루어지고 있으나 아직까지 뚜렷하게 효과가 입증된 경우가 많지 않다<sup>2,3)</sup>. 5FU의 항암효과를 높이기 위하여 투여용량, 투여경로 및 방법에 대한 많은 연구가 있었다. 5FU의 bolus 주입시에 나타나는 골수독성을 줄이고 치료효과를 향상시키기 위한 노력의 일환으로 5FU의 정맥내 지속 주입하는 방법이 bolus 주입보다 높은 관해율을 나타낸다. 5FU의 반감기가 짧고 세포성장기인 S기에 작용하므로 지속주입이 효과를 나타내리라고 기대된다<sup>10)</sup>.

여러가지 보조 혹은 병용화학요법 시도중에서 NCCT 그룹이 발표한 레바미졸과 5FU 병용치료군을 대조군과 비교연구한 결과, 듀크스 병기 C 환자에서 재발의 위험성과 사망율을 감소시켰다고 보고한 이후 긍정적인 반응을 얻고 있다<sup>9)</sup>. 그러나 그 효과면에서 보다 탁월한 효과를 가진 화학요법의 개발이 시급한 실정이다.

대장암의 화학요법효과를 향상시키기 위하여 5FU를 근간으로 다른 약제를 병용하는 복합화학요법이 여러가지로 시도되었으나 아직 뚜렷하게 우수한 효과를 확인한 시도는 없었다. 가장 주목받는 분야는 5FU의 작용기전이 folate 대사를 억제하는 것이므로 이를 생화학적 조절을 통하여 5FU의 항암효과를 향상시키고자하는 시도이다<sup>6)</sup>. 첫째 methotrexate(MTX)를 먼저 투여하고 5FU를 투여하면 MTX에 의하여 purine 대사가 억제되어 PRPP의 생성이 증가된다. 세포내 5FU nucleotide의 농도가 증가된다. 그러나 실제 임상에서 MTX-5FU 복합요법의 우수성을 입증하지 못하였다. 두번째의 방법은 5FU와 folinic산을 병용하면 세포내에 reduced folate cofactor가 증가한다. FdUMP와 thymidylate synthetase의 공유결합으로 강화시켜 세포독성을 증가시킨다. 생존기간 연장에 어느 정도 효과가 있음이 입증되었지만 약제용량과 투여방법이 저차마다 일정하지 못하고 특히 점막염의 부작용이 심하고 치료비용이 비싸다는 문제점이 있다. 최근에 치료성적에 대하여 의의를 제기하는 저자들도 있다.

최근에 5FU와 CDDP의 병용요법하는 복합요법이 대장암의 일차화학요법으로 시도되어 관해율을 상승시킨다는 보고들이 있지만 적절한 연구가 필요한 실정이다<sup>11,12)</sup>. 저자들은 일차화학요법으로 이용되어온 CDDP-5FU 복합요법을 대장암의 수술후 보조요법으로 시도하여 치료하여보고 아울러 수술로서 대장암이 일차병소가 제거된 듀크스 D 환자에서도 시도하여 그 효과를 검토하였다. 그 결과 통계적으로 유의한 결과를 얻지는 못하였지만 일관되게 5FU의 단독요법보다는 성적이 양호한 상황을 관찰할 수 있었다. 따라서 적절한 화학요법이 개발되고 있지 않은 현 상황에서는 환자에 따라 선택적으로 시도해 볼만한 복합화학요법이라고 생각된다. 특히 여타요법이 실패하였거나, 부작용등으로 적용이 곤란한 경우, 그리고 진행암의 일차화학요법으로 적용하면 효과를 기대할 수 있다고 사료된다.

새로 개발된 약제로서는 topoisomerase의 억제제인 CPT-11과 thymidylate synthetase 억제제인 Tomudex 등이 있어 5FU와의 병용요법이 연구되어야 한다<sup>10)</sup>.

최근에는 CDDP-5FU-leucovorin의 복합요법을 두경부암에서 일차화학요법으로 적용하여 상당한 효과를 거두었다는 보고들이 있어 대장암에서도 이들 세가지 약제의 병용요법이 연구되리라고 기대된다<sup>9)</sup>.

## 결 론

일차복합항암화학요법제제로 이용되어온 5FU와 cisplatin(CDDP)의 복합화학요법을 듀크스 B 병기 이상의 대장암환자에서 시도하여 근치수술후 병용항암화학요법으로서의 가능성과 일차화학요법 효과를 재검토하였다. 대조군(5FU 군)에서는 수술후 제 5일부터 제 9일까지 5일 동안 5FU를 1,000 mg/일의 용량으로 24시간 정맥을 통하여 점적하였다. 이러한 처치를 4주마다 반복하여 총 6개월간 시행하였다. 실험군(CDDP-5FU) 군에서는 수술후 5일에 CDDP를 60 mg을 정맥주사하고 수술후 제 5일부터 제 9일까지 5FU를 대조군과 같은 방법으로 주사하였다. 화학요법의 결과를 생존율의 비교로 분석하였다.

대조군보다 CDDP-5FU 복합화학요법군에서 일관되게 향상된 생존율을 보였으나 통계적 의의는 없었



다. 그러나 듀크스 D 병기에서 가능성이 있게 양호한 성적을 보이는 것으로 보아 진행된 대장암에서 기타의 항암요법제가 부작용 등으로 적용이 곤란한 환자이거나 기타의 항암요법에 반응이 없을 경우에 시도해 볼만한 복합항암요법이라고 사료된다.

## REFERENCES

- 1) 대한민국보건복지부: 한국인 암등록 조사자료분석보고서(1993. 1. 1.~1993. 12. 31). 서울, 1995
- 2) 이봉화, 김경식, 우제홍: 수술적으로 절제된 대장암환자의 병용화학요법 및 병용방사선요법. 대한외과학회지 42: 70-76, 1992
- 3) 이봉화, 김형덕, 우제홍: 대장암 근치수술후 5FU를 이용한 수술후 병용 정맥내 화학요법과 복강내 화학요법 효과의 비교연구. 대한대장항문병학회지 6: 79-85, 1990
- 4) 이봉화, 우제홍, 김태수, 박용범, 전규영, 김광연, 이기형, 박재갑, 이경식: 한국인 대장암의 예후인자 및 생존율. 대한암학회지 25: 350-358, 1993
- 5) Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, et al: *Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: A Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 13: 1303-1311, 1995*
- 6) Milano G, Thyss A, Otto J, et al: *Phase II trial of fluorouracil, and pure l-folinic acid for locally advanced head and neck cancer: a pharmacokinetic and clinical survey. J Clin Oncol 13: 1656, 1995*
- 7) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: *Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 322: 352, 1990*
- 8) Nancy Kemeny: *Chemotherapy for colorectal carcinoma: one small step forward, one step backward. J Clin Oncol 13: 1287-1290, 1995*
- 9) Scheithauer W, Dieter D, Schiessel R: *Phase 2 evaluation of 5-fluorouracil, folinic and cisplatin in advanced stage colorectal carcinoma. Oncology 46: 217, 1989*
- 10) Wener S, Rosen H, Schiessel: *Treatment of patients with advanced colorectal cancer with cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin. Cancer 67: 1294, 1991*