대한대장항문학회지 제 16 권 제 6 호
JKSCP Vol. 16, No. 6, 2000

국소 진행된 직장암의 수술전 방사선 조사시 5 Fluorouracil 경정맥주사와 경구용 Doxifluridine 복용의 전향적 비교 연구

연세대학교 의과대학 외과학교실, [1]종양내과학교실, [2]방사선종양학교실

김남규 · 박재균 · 윤성현 · 노재경[1] · 성진실[2] · 민진식

Prospective Randomized Trial Comparing Intravenous 5 Fluorouracil and Oral Doxifluridine as Preoperative Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer

Nam Kyu Kim, M.D., **Jae Kun Park,** M.D., **Seong Hyeun Yun,** M.D.
Jae Kyung Roh, M.D.[1], **Jin Sil Sung,** M.D.[2] and **Jin Sik Min,** M.D.

Department of Surgery, [1]Medical Oncology and [2]Radiation Oncology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Preoperative radiation treatment with concomittant intravenous infusion of 5-fluorouracil has been known to be effective in shrinking and downstaging the tumor. Treatment with Doxifluridine (synthetic 5-deoxynucleoside derivative) medication prolongs drug exposure to tumor tissue, so it can be considered synergistic to concurrent radiotherapy. Intravenous 5-FU and oral Doxifluridine were compared with respect to tumor response, toxicity, and quality of life of patients. **Methods:** Twenty eight patients with rectal cancer, staged as over T3N1 or T4 by transrectal ultrasonography between July 1997 and December 1998 were included. Intravenous 5-FU (450 mg/m^2/day) and leucovorin (20 mg/m^2) was given for five consecutive days during first and fifth weeks of irradiation therapy (50.4 Gy) (N=14). Oral Doxifluridine (700 mg/m^2/day) and leucovorin (20 mg/m^2) was given daily during radiation treatment (N=14). Quality of life was scored according to twenty two activity items (good: ＞77, fair: ＞58, poor: ＜57). Surgical resection was performed four weeks after completion of concurrent chemoradiation treatment. Tumor response was classified as CR (Complete Response), PR (Partial Response: 50% diminution of tumor volume or downstaging), or NR (No Response). **Results:** Tumor response was CR: 3/14 (21.4%), PR: 7/14 (50%) and NR: 4/14 (28.6%) in IV arm versus CR: 2/14 (14.2%), PR: 6/14 (42.9%) and NR: 6/14 (42.9%) in oral arm (p=0.16, 0.23, 0.24, respectively). Quality of life was poor (36.4% vs 33.3%), fair and good (63.6% vs 66.7%, respectively) between IV arm and oral arm. Systemic recurrence during follow up periods was 1/14 (7.1%) in IV arm and 2/14 (14.3%) in oral arm, respectively (p=0.307). One local recurrence was observed in oral arm. Hematologic toxicity was 3/14 (21.4%) in IV arm versus 4/14 (28.5%) in oral arm, respectively. Gastrointestinal toxicity was 2/14 (14.3%) versus 5/14 (35.7%) and stomatitis was observed in IV arm (1/14, 7.1%) **Conclusion:** Oral doxifluridine based chemotherapy shows a comparable tumor response and oncologic results, but there was no benefits as far as quality of life and toxicity were concerned. **(JKSCP 2000;16:469－473)**

Key Words: Rectal cancer, Preoperative chemoradiation, Intravenous 5 fluorouracil, Oral doxifluridine
직장암, **수술 전 방사선 및 항암약물 병합치료**, 5 Fluorouracil

책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실(우편번호: 120-752)
(Tel: 361-5562, Fax: 313-8289)
(E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr)
본 논문은 1999년 대한 외과학회 추계 학술대회에서 구연 발표되었음.

서 론

국소 진행된 직장암은 직장벽에 고정되거나 주위 골반 구조에 고정되어 근치적 절제가 어려운 상태로 치료에 난관이 많은 경우이다. 이러한 경우 수술 전 항암 약

물 및 방사선 병합치료시 종양이 약 70%에서 치료반응을 보여 즉 크기가 줄거나 병기 하향되어 수술적 절제율이 올라가고 수술 후 재발률을 낮추는 것으로 알려져 있다.[1-5] 더구나 항암 약물치료를 병합시 전신전이를 예방할 뿐만 아니라 종양의 방사선 치료가 더욱 극대화된다는 사실이 알려지면서 항암제 병합치료가 보편화되기 시작하였다. 이러한 치료의 환자선정은 수술 전 병기결정이 중요한데 직장 수지 검사, 직장초음파 등으로 비교적 정확하게 할 수 있다.[6,7] 기관마다 항암제 병합의 종류는 다르고 방사선 조사량도 다소 차이가 있어 치료결과 즉 치료 반응률도 차이가 있게 보고되고 있다.[1,2,9] 항암치료가 정맥주사만을 해 왔는데 치료 과정 중 부작용 등이 많이 보고있어 부작용을 줄이고 환자의 삶의 질을 높히는 목적으로 5 Fluorouracil (5-FU) 좌약을 사용하여 정맥주사한 경우보다 효과적이었고 적은 독작용을 보고하였다.[8-11] 경구용 항암제가 약 복용의 편의성 및 정맥주사 보다 방사선 조사시 항암제의 지속적인 혈중치를 유지한다고 보고하였다.[12,13] 본 연구는 수술전 방사선과 항암 약물 병합 치료시 5-FU 정맥 주사 치료군과 경구용 Doxifluridine (Furtulon, Roche) 치료군을 비교하여 양군간의 종양의 반응정도(치료효과), 합병증, 독성, 재발률 등을 전향적으로 비교 조사하였다.

방 법

1997년 7월부터 1998년 12월까지 국소적으로 진행된 직장암을 대상으로 하였다. 조직학적으로 선암으로 진단되었으며 직장초음파와 직장 MRI 검사상 직장암이 주위 골반장기를 침범하였거나 직장벽을 뚫고 주위 림프절이 커져있는 T4 혹은 T3N1 이상인 국소 진행된 직장암을 대상으로 하였다. 직장초음파 검사시 림프절 전이는 크기가 5 mm 이상이고 표면이 불규칙하고, 원형이며 low echogenic한 경우로 하였다. 양군을 난수표에 의한 무작위 선정을 하였으며 5 Fluorouracil 주사군(제 1군=14명)은 5 FU 450 mg/m^2/day와 leucovorin 20 mg/m^2/day을 방사선 시작 (4,500 5,040 cGy) 첫 주와 마지막 주 각각 5일간 정맥 주사하였다. 경구용 Doxifluridine (Furtulon) (제 2군=14명)은 같은 방사선 조사기간 동안에 계속 Doxifluridine 700 mg/m^2/day와 leucovorin 20 mg/m^2/day을 복용하였다. 모든 치료는 통원 치료로 시행하였다. 방사선 항암약물 병합 치료가 끝나면 4주나 6주 후에 직장 초음파와 직장 MRI 시행하여 병기하향 조정된 정도 및 종양의 반응 정도를 평가하고 외과적 절제술을 시행하였다. 수술은 2명의 외과의사가 교실내 표준화된 수술 방법(전직장간막 절제술 및 골반자율신경 보존술)으로 시행하였다. 수술 후 병리조직 검사결과로 치료반응을 완전 관해(병리학적으로 암세포가 없는 경우), 부분 관해(종양의 크기나 용적이 50% 이상 감소한 경우나 병기 하향조정이 되어 종양이 유동적인 경우), 무반응 등으로 나누었다. 치료도중의 부작용 등을 조사하였으며 독성의 분류 및 정도는 WHO 기준을 따랐다. 삶의 질, 즉 일상생활 활동력 22가지 항목을 나누어 조사하였고 각 항목별로 점수화 되어 있어(1점에서 5점) 합계점수에 따라 25 57점은 불량, 58 76점은 양호, 77점 이상은 우수로 분류하였다.[14] 이 외 독성, 추적기간 중 재발률 등을 조사하였다. 양 군간의 비교 통계처리는 Chi-square test를 이용하였다.

결 과

1) 환자의 특성과 종양의 반응

양군간의 성별의 차이는 없었고(제 1군: 남녀비가 9/5, 제 2군: 남녀비가 8/6) 평균연령은 각각 50.2세, 57.2세이었다. 양군의 수술방법은 제 1군은 복회음부 절제술 5예, 저위전방절제술 7예, 하트만씨 수술 1예, 대장항문 문합술 1예 등이었고 제 2군은 복회음부 절제술 4예, 저위전방절제술 9예, 대장항문 문합술 1예 등이었다. 수술전 병기는 T3N1(제 1군: 9명, 제 2군: 10명), T4N0(제 1

Table 1. Patient characteristics

		IV arm (n=14)	Oral arm (n=14)
Sex			
	Male	9	8
	Female	5	6
Mean age		50.2	57.2
Type of operation			
	APR	5	4
	LAR	7	9
	Hartmann	1	0
	CAA	1	1
Preoperative stage			
	T3N1	9	10
	T4N0	2	1
	T4N1	3	3

APR = Abdominoperineal Resection; LAR = Low Anterior Resection; CAA = Coloanal anastomosis; T4 = In case of adjacent organ invasion such as prostate gland, seminal vesicle and posterior vaginal wall.

Table 2. Tumor response

Tumor response	IV arm (N=14)	Oral arm (N=14)
Non response*	4 (28.6%)	6 (42.9%)
Partial response†	7 (50%)	6 (42.9%)
Complete response‡	3 (21.4%)	2 (14.2%)

Partial response = 50% diminution of tumor volume or downstaging; Complete response = no microscopic evidence of tumor.
*p = 0.247, †P = 0.235, ‡P = 0.168.

Table 3. Quality of life score

Quality of life score	IV arm (n=11)	Oral arm (n=12)
Poor	4	4
Fair and good	7	8

Poor = 4/11 (36.4%) versus 4/12 (33.3%); Fair and good = 7/11 (63.6%) versus 8/12 (66.7%).

군: 2명, 제 2군: 1명), T4N1(제 1군: 3명, 제 2군: 3명)이었고 침범한 인접 장기는 전립선, 정낭 및 질후벽 등이었다(Table 1). 종양의 반응은 제 1군은 완전 관해 3/14 (21.4%), 부분관해 7/14 (50%), 무반응 4/14 (28.6%)이었으며 2군은 완전관해 2/14 (14.2%), 부분관해 6/14 (42.9%), 무반응 6/14 (42.9%)로써 양 군간의 차이는 없었다(P＞0.05)(Table 2).

2) 삶의 질 측정

삶의 질 결과는 불량이 제 1군 4/11 (36.4%), 제 2군 4/12 (33.3%), 양호 및 우수가 제 1군 7/11 (63.6%), 제 2군 8/12 (66.7%)로 양군간 차이가 없었다(P＞0.05) (Table 3).

3) 독성 평가

혈액학적 독성은(grade I and II) 각각 2/14 (14.3%), 3/14 (21/4%)이었다. Grade III의 백혈구 감소증은 각 군에서 1예씩 관찰되었다. 소화기계 독성 중 설사는(grade I and II) 각각 2/14 (14.3%), 5/14 (35.7%) 등이었다. 구내염은(grade I) 1예가 제 1군에서 관찰되었다(Table 4).

4) 재발률

제 1군에서 1예(7.1%), 제 2군에서 2예(14.3%)가 전신 재발하였다. 국소 재발은 제 2군에서 1예(7.1%)가 관찰

Table 4. Toxicity profiles

	IV arm (n=14)	Oral arm (n=14)
Leukopenia		
Grade I and II	2 (14.3%)	3 (21.4%)
Grade III	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Diarrhea		
Grade I and II	2 (14.3%)	5 (35.7%)
Stomatitis	1 (7.1%)	0

Table 5. Rate of recurrences

Recurrence	IV arm (n=14)	Oral arm (n=14)
Local	0	1 (7.1%)
Systemic	1 (7.1%)	2 (14.3%)*

*p = 0.307.

되었다(P=0.307)(Table 5).

고 찰

수술 전 항암약물 및 방사선 병합치료는 국소진행된 직장암에서 종양의 크기를 줄이고 절제율을 높혀 결국 수술 후 재발률을 낮춘다고 보고되고 있다. 병합하는 항암제는 암의 전신전이를 예방하고 방사선이 암세포를 파괴하는 데 보다 효과적이라고 알려져 있다.[1-3,15] 방사선 병합 항암제의 종류는 5 fluorouracil이 기본약물이고 leucovorin 혹은 cisplatinum계 약물, mitomycin 등의 약물을 병합하여 종양의 반응률을 대개 60 70%, 완전관해율은 17 29%로 보고하고 있다.[1-5] 이러한 약물은 대개 정맥주사이나 항암제의 전신독성을 줄이기 위해 5 FU를 좌약으로 사용하여 보고하였다.[8,9] Takahashi등[10]이 최초로 5 Fluorouracil을 좌약으로 하여 항암방사선 병합치료를 시행, 좋은 결과를 보고하였다. Galandiuk등[9]은 역시 5-FU 좌약을 사용하여 독성이 적고 조직내 항암제의 농도가 높음을 보고하였고, Pokorney등[8]은 5-FU와 mitomycin을 병합하여 조약 치료하여 종양효과도 높고 부작용도 적다고 보고하였다. 최근 Saito등[11]은 5-FU 750 mg을 좌약 투여하고 방사선을 병합 치료하여 높은 종양 반응과 적은 합병증을 보고하였다. 항암제 사용에서 독성이나 환자의 compliance 등을 고려하여 경구용 항암제가 많이 사용되고 있는 추세이며 방사선 병합치료 때 5 FU 정맥주사를 1주간 지속적으로 continuous

infusion (protracted infusion) 하는 것이 독작용도 줄이고 종양에 약물을 지속적으로 접촉시키는 것이 보다 재발억제 및 생존율 연장효과를 높힌다고 알려져 왔다. 항암제의 compliance가 좋아지고 보다 지속적인 혈중 및 조직내 항암효과를 높히기 위해서는 경구용 항암제가 시도되고 있다. 대표적인 경구용 제제는 fluoropyrimidines계 약물로 Doxifluridine (Furtulon) 등이나 UFT (tegafur and uracil) 등인데 일반적으로 약제들의 환자 compliance가 좋고, 독작용이 기존의 주사용보다 적어 특히 점막염, 구내염 및 백혈구 감소증 등의 독작용으로 인한 입원 등은 거의 없고 약 투약을 쉽게 조절할 수가 있는 것이 장점으로 알려져 있다. 항암효과 즉 국소 및 전신재발 억제, 생존율의 향상 등의 기존의 주사용 제재에 비해 그 결과도 비슷하다는 보고가 많다. 경구용 항암제 Doxifluridine (5'-deoxy-5-fluorouridine, dFUR) 등은 종양내에서 pyrimidine phosphorylase에 의하여 활성화되어 조직내 높은 농도를 유지한다고 알려져 있고,[16,17] 약물 역동학적으로 doxifluridine이 정맥 주사한 5-FU보다 오랫동안 혈중 5-FU치를 유지한다고 보고되었다.[17] 따라서 경구용 5-FU가 보다 오랫동안 종양세포에 영향을 줄 수 있다는 근거가 됨을 관찰하였다. 5-FU 주사에 biochemical modulator 즉 leucovorin, alpha interferon, methotrexate 등을 같이 사용하게 되면 항종양 효과가 향상된다고 알려져 있다. 가장 많이 사용되는 것이 leucovorin인데 그 용량과 주입방법은 명확히 알려진 바는 없으나 많이 사용되는 방법이 20 mg/m^2/day를 5-FU와 같이 병합하여 매 4내지 5주 마다 5일간 연속 주사하는 방법이다. 경구용 5-FU 제제의 수술 후 보조치료로써 기존의 주사 5-FU와 비교하여 독성, 환자의 compliance, 즉 삶의 질 등을 비교조사하고 아울러 항암효과 즉 재발률, 생존율 등을 비교하여 보고한 저자들은 많다.[10-13] 그러나 수술 전 방사선과 항암 약물 병합치료의 경우는 주사용 5-FU와 경구용 5-FU를 이러한 측면에서 비교조사한 경우는 없고 단지 5-FU 좌약을 사용시 그 효과를 보고한 저자들은 있었다.[8-10] 이러한 치료과정에서 수술 전 병기 결정이 중요한데 직장초음파 검사법이 좋은 것으로 알려져 있다.[6,7] 저자들은 종양의 반응률은 양군에서 각각 71%와 51.7%를 보여 차이가 없었고 이러한 종양반응률은 주사용 5-FU를 근간으로 하는 수술 전 항암 약물병합치료의 다른 저자 보고와 비슷한 결과를 보이고 있다. 즉 Minsky등[1]은 91%의 절제율, 9%의 완전 관해율, Chari등[5]은 27%의 완전 관해율과 49%의 종양 반응을 보고하였다. 수술 후 보조치료로써의 경구용 doxifluridine의 효과는 기존의 정맥주사에 비해 비등한 효과, 적은 부작용 등이 보고되었다.[12,13,17-19] 그러나 수술 전 방사선 항암약물치료 병행시 기존의 5-FU 정맥주사와 경구용 5-FU 제제의 종양이 효과나 삶의 질 면에서 비교 연구한 연구 결과는 없었다. 5-FU의 독성은 주로 백혈구 감소증, 설사, 구내염 등인데 Minsky등[1]은 grade 3 혹은 4의 독작용을 보고하였으나 Chen등[2]은 grade 4의 독성은 없었고 6%에서 grade 3 설사, 13%에서 grade 3의 골수기능 저하 등을 보고하였다. 저자의 경우는 grade 3의 백혈구 감소증이 각각 1예씩 관찰되었다. grade 1 및 2의 백혈구 감소증의 빈도는 차이가 없었다. 소화기계 독성이 즉 grade 1 및 2의 설사는 제 1군 14.3%, 제 2군 35.7%으로 경구용 5-FU군에서 다소 높게 관찰되었으나 양 군간의 차이는 없었다. 수술 후 보조치료 목적으로 경구용 5-FU 근간의 항암제 복용 시 삶의 질은 대개 주사용 5-FU 근간의 항암제 복용에 비교하여 좋은 것으로 알려져 있으나 저자의 경우는 삶의 질 불량이 각각 36.4%, 33.3%로 차이가 없어 이는 방사선 치료가 병행되었기 때문에 삶의 질이 양 군 모두 약 30%에서 불량하지 않은가 추측이 된다. 비교적 짧은 추적기간이어서 양 군간 재발률의 차이는 관찰할 수 없었지만 향후 지속적인 추적 조사가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

수술 전 항암 약물 및 방사선 치료 병행시 기존의 5-FU와 leucovorin 정맥 주사군과 경구용 Doxifluridine과 leucovorin 투여군과 비교한 결과 종양의 반응 효과는 경구용에서 보다 좋을 것으로 예상되었으나 양 군간의 의의있는 차이가 없었다. 재발률은 짧은 기간이지만 양 군간 전신 및 국소 재발률의 차이가 없었으며 독성의 차이, 삶의 질 등도 의의 있는 차이를 관찰할 수 없었다. 따라서 수술 전 방사선 치료에는 경구용 항암제 병용시 종양의 치료반응 및 재발률 면에서 차이가 없어 환자의 편의에 의하여 사용 선택이 될 수 있다고 사료되었다.

REFERENCES

1. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE. Phase I/II trial of preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis in distal invasive rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:387-92.
2. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer follow-

ing combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. Int J Radiat Oncol Bio Phys 1994;30:169-75.
3. Leong T, Guiney M, Ngan S, Mackay J. Preoperative radiotherapy and chemotherapy for non-resectable rectal cancer. NZ J Surg 1997;67:603-6.
4. Kim NK, Sohn SK, Min JS, Sung JS, Noh JK. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. J Korean Society Coloproctology 2000;16:93-8.
5. Charis RS, Tuler DS, Anscher MS, Russell L, Dary BM, Hathorn J, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. Ann Surg 1995;221:778-87.
6. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. Dis Colon Rectum 1999;42:770-5.
7. Kim NK, Choi JS, Sohn SK, Min JS. Transrectal ultrasonography in preoperative staging of rectal cancer. Yonsei Med J 1994;35:396-403.
8. Pokorny RM, Wrightson WR, Lewis RK, Paris KJ, Hofmeister A, LaRocca R, et al. Suppository administration of chemotherapeutic drugs with concomitant radiation for rectal cancer. Dis Colon Rectum 1997;40:1414-20.
9. Galandiuk S, Wrightson WR, Marr L, Meyers SR, LaRocca RD. Suppository delivery of 5 fluorouracil in rectal cancer. Ann Surg Oncol 1996;3:270-6.
10. Takahashi T, Mizusawa H, Kato T, Yamaguchi T. Preoperative irradiation and 5 fluorouracil suppository for carcinoma of the rectum. Am J Surg 1988;156:58-62.
11. Saito N, Sarashina H, Nunomura M, Koda K, Takiguchi N, Nakajima N. Clinical evaluation of nerve sparing surgery combined with preoperative radiotherapy in advanced rectal cancer patients. Am J Surg 1998;175:177-82.
12. Bajetta E, Colleoni M, Rosso R, Sobrero A, Amadori D, Comella G, et al. Prospective randomized trial comparing fluorouracil versus doxifluridine for the treatment of advanced colorectal cancer. Eur J Cancer 1993;29A:1658-63.
13. Bajetta E, Colleoni M, Bartolomeo MD, Buzzoni R, Bozzetti F, Doci R, et al. Doxifluridine and leucovorin: AN oral treatment combination in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1995;13:2613-19.
14. Kurihara M, Shimiz H, Tsuvoi Y. Evaluation of quality of life score according to protocol of anticancer chemotherapy. CRC 1992;1(4):174-181.
15. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Ann Surg 1988;208:606-14.
16. Kimura K, Saito T, Taguchi T. Experimental and clinical studies on the anticancer agent doxifluridine (5-dFUR). J Int Med Res 1988;16:1B-37B (suppl 2).
17. Bollag W, Hartmann HR. Tumor inhibitory effects of a new fluorouracil derivatives: 5-Deoxy-5-fluorouridine. Eur J Cancer 1979;16:427-32.
18. Pazdur R, Lassere Y, Diaz-Canton E, Bready B, Ho DH. Phase I trials of uracil-tegafur (UFT) using 5 and 28 day administration schedules: demonstration of schedule-dependent toxicities. Anticancer Drug 1996;7:728-33.
19. Ota K. Multicenter cooperative phase II study of 5-deoxy-5 fluorouridine in the treatment of colorectal cancer. J Int Med Res 1988;16:19B-20B.