대한대장항문학회지 제 17권 제 1호
JKSCP Vol. 17, No. 1, 2001

□ 원 저 □

대장암 경구 항암보조치료제 UFT와 UFT-E의 독성에 관한 비교 연구

울산대학교 의과대학 외과학교실, [1]종양내과학교실 및 아산재단 서울중앙병원 대장항문클리닉

홍현기 · 조영규 · 김희철 · 유창식 · 김태원[1] · 이제환[1] · 김진천

Toxicity Evaluation of Oral Adjuvant Chemotherapeutic Drugs UFT Versus UFT-E in the Colorectal Cancer

Hyoun Kee Hong, M.D., **Yeong Kyu Cho,** M.D., **Hee Cheol Kim,** M.D., **Chang Sik Yu,** M.D., **Tae Won Kim,** M.D.[1], **Je Hwan Lee,** M.D.[1], **Jin Cheon Kim,** M.D.

Colorectal Clinic, Departments of Surgery and [1]Oncology, University of Ulsan, College of Medicine and Asan Medical Center, Korea

Purpose: Oral UFT is known to be a safe and effective antineoplastic regimen for adjuvant chemotherapy of rectal cancer. As it sometimes produces upper gastrointestinal symptoms such as anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, medication should be stopped transiently or dosage reduced. UFT-E, an enteric coated granular UFT was introduced to reduce UGI toxicity. We analyzed the toxicity of UFT and UFT-E prospectively for the purpose of comparison between the two types.
Methods: The toxicity of UFT and UFT-E were evaluated in 83 patients (UFT; 45, UFT-E; 38) with colorectal cancer who underwent curative surgery according to the WHO toxicity criteria. All patients were selected consecutively with patients' approval and by the "Institutional Review Board, Asan Medical Center".
Results: The toxicity incidence in UFT-E group was significantly less than that in UFT group without statistical significance. The severity of toxicity seemed to be mild within grade 1 or 2 and most of them toxicity self-limiting. Therapy was completely interrupted in 9 patients (20%) in the UFT group, 3 patients (7.9%) in the UFT-E group due to severe UGI symptoms, prolonged leukopenia, derrangement of liver function and skin rash.
Conclusions: Toxicity rate of UFT-E was not higher than that of UFT. But we cannot prove superiority of UFT-E on UGI toxicity. Oral UFT-E can be administered safely on an outpatient basis without lethal toxicity requiring hospitalization. **JKSCP 2001;17:33-37**

Key Words: UFT-E, UFT, Toxicity
경구 항암제, 독성

책임저자: 김진천, 서울시 송파구 풍납동 388-1번지
울산대학교 의과대학 외과학교실 및 아산재단 서울중앙병원 대장항문클리닉(우편번호: 138-736)
Tel: 02-2224-3499, Fax: 02-474-9027

서 론

40년 전 대장암의 보조항암요법 치료제로 5-fluorouracil (5-FU)이 처음 소개된 이후 fluropyrimidines제제는 대장암의 치료에 중요한 역할을 하고 있다. 1980년대 들어 5-FU와 leucovorin 병용시 생존율의 향상을 보인다고 보고된 이후로 현재까지 대장암의 표준 보조요법으로 널리 사용되고 있다.[1] 그러나 5-FU 정맥주사는 약 20%의 환자에서 WHO toxicity criteria[2] 기준으로 grade 3-4의 독성 부작용을 보여[3] 고령이나 전신상태가 나쁜 환자에서는 적용하기 힘든 경우가 많다. 이런 부작용을 줄이고자 5-FU의 전구약물인 tegafur의 경구투여에 대한 연구가 진행되었고 tegafur와 uracil의 혼합제인 UFT가 개발되어 현재 임상에서 이용되고 있다.[4]

그러나 UFT는 그 유용성에도 불구하고 식욕부진, 오심 및 구토 등의 상부소화기 증상 때문에 치료용량을 투여하지 못하고 감량하거나 투약을 중지해야 하는 경우가 드물지 않다. 이러한 부작용을 경감시키고 치료효과의 향상을 위하여 개발된 약제가 UFT의 장용화제제인 UFT-E 과립이다.[5] UFT-E는 tegafur를 장용코팅처리하므로써 tegafur가 위에서 5-FU로 분해되지 않고 장까지 안전하게 도달되어 약효를 저하시키지 않고 오심 및 구토 등 위장관 장애를 개선할 수 있도록 고안된 약제이다.

본 연구는 임상에서 널리 사용되고 있는 UFT와 최근 사용되기 시작한 UFT-E의 독성을 비교분석하여 후자의 안전성과 효용성을 파악하고자 전향적인 분석을 시행하였다.

방 법

1998년 7월부터 1999년 8월까지 서울중앙병원 일반외과 대장항문클리닉에서 대장 및 직장암으로 근치적 절제술을 시행 후 경구 항암요법을 시행한 83

명의 환자를 대상으로 하였다. 대상환자의 선정기준은 대장 및 직장암으로 근치적 절제술을 받은 환자로 조직학적으로 악성종양이 확인되었고, 수술 전 활동도가 ECOG기준으로 0에서 2이며, 80세 미만의 환자를 대상으로 하였다. 또한 일반혈액검사상 혈색소 10 g/dl 이상, 백혈구수 4,000/mm^3 이상, 혈소판수 100,000/mm^3 이상, 간기능검사상 SGOT와 SGPT가 정상치 상한의 2배 이하, 혈청 total bilirubin이 2.0 mg/dl 이하, 신기능검사상 혈청 creatinine치가 1.2 mg/dl 이하로 정하였다.[5,6] 본 연구는 1964년 생체의학연구에 대한 헬싱키 선언을 준수하였고, 본원 임상연구위원회의 윤리심사를 거쳐 개별환자에게 충분한 설명과 동의하에 시행되었다. UFT를 투여한 환자군이 45명, UFT-E를 투여한 환자군이 38명이었다.

남자 43예, 여자 40예였으며, 평균연령은 양군 모두 59 (38 78)세였다. 수술 전 ECOG performance scale에 의한 환자의 활동도는 ECOG 0-1이 75예(90%), ECOG 2는 8예(10%)였다. 원발암의 위치는 직장이 대장보다 많았으며, 원발암의 TNM병기상 I기인 환자 22예는 전 예의 침윤정도가 고유근층에 국한되었으며 군간 차이를 보이지 않았다. 조직소견상 전 예 선암이었고, 중등도의 분화가 가장 많았다(Table 1).

수술은 저위전방절제술이 가장 많았고(43.4%), 동시성 대장암, 유전성비용종성대장암, 다발성 용종을 동반한 대장암 환자 5예에서 전대장절제술을 시행하였다(Table 2).

투여방법은 수술일로부터 4주 이내에 시작함을 원칙으로 하였고, 수술 후 합병증이 생긴 6예(7.2%)에서 술 후 6주까지 시작 시기가 지연되었다. UFT (uracil 224 mg, tegafur 100 mg)는 1일 2회 2정씩, UFT-E (uracil 448 mg, tegafur 200 mg)는 1일 2회 1포씩 복용하여 28일간 계속 복용함을 1주기로 하여 6 12주기(TNM병기 I기 6주기, II기 12주기) 동안 치료하였다. 그러나 사용 초기라도 독성이 발현되어 추가복용이 힘든 경우에는 투약을 중단시켰다. 투여기간 중 4 8주마다 일반혈액검사, 간기능검사, 구내염, 오심 및 구토, 복통, 설사 등의 위장관증상, 홍반, 발진, 소양증 등의 피부병변, 탈모 등 독성을 WHO toxicity criteria 기준으로 평가하였고, 투여 종료 후 순음청력검사를 실시하여 이독성 여부를 판정하였다.

독성 부작용의 개별인자에 대한 통계적 검정은 Chi-square test, Fisher's exact test를 통해 분석하였으며, 통계 프로그램은 Statistica Ver.5.1 (Statsoft Inc., Tulsa, USA)를 사용하였다. 통계적 의의는 *P*값이 0.05 이하인 경우로 하였다.

결 과

WHO toxicity criteria[1]에 따른 경구 항암제의 독성 부작용 분석에서 UFT환자군과 UFT-E환자군 공통적으로 혈액학적 독성 부작용은 백혈구감소증이 가장 빈번하였으며, 혈소판감소증은 관찰되지 않았다(Table 3). 백혈구감소증은 UFT환자군이(40%) UFT-E환자군보다(23.7%) 높은 발생빈도를 보였으나 통계적인 유의성은 없었으며, 대부분 grade 1의 경한 독성을 보였고, 주의를 요하는 grade 2 이상의 독성은 UFT환자군에서만 5예(11.1%) 발생하였다(p=0.059).

위장관계 독성에 대한 분석에서 간기능검사상 SGOT/GPT치의 증가가 가장 많은 발생빈도를 보여 UFT환

Table 1. Clinicopathological characteristics of primary tumor (%)

		UFT (n=45)	UFT-E (n=38)	*P*-value
Location	Colon	19 (42)	15 (39)	NS
	Rectum	26 (58)	23 (61)	
TNM stage*	I	12 (27)	10 (26)	NS
	II	31 (69)	28 (74)	
	III	2 (4)	0 (0)	
Histological differentiation				
	Well differentiated	7 (16)	12 (32)	NS
	Moderately differentiated	37 (82)	26 (68)	
	Poorly differentiated	1 (2)	0 (0)	

*AJCC cancer staging manual, 1997, American Joint Committee on Cancer, Lippincott, Philadelphia

Table 2. Type of operation performed (%)

	UFT (n=45)	UFT-E (n=38)
Right hemicolectomy	10 (22)	7 (18)
Left hemicolectomy	2 (4)	0 (0)
Anterior resection	7 (16)	6 (16)
Low anterior resection	20 (45)	16 (42)
Abdominoperineal resection	4 (9)	6 (16)
Total colectomy	2 (4)	3 (8)

Table 3. Summary of toxicity according to WHO toxicity criteria (%)

	UFT (n=45)					UFT-E (n=38)				
	1	2	3	4	Total	1	2	3	4	Total
Hematologic										
Hb (< 11.0 g/dl)	1	1	—	—	2 (4.4)	3	—	—	—	3 (7.9)
WBC (<4000/uL)	13	5	—	—	18 (40)	9	—	—	—	9 (23.7)
PLT (100,000/uL)	—	—	—	—	0 (0)	—	—	—	—	0 (0)
Gastrointestinal										
Bilirubin (> 1.5)	3	—	—	—	3 (6.7)	1	—	—	—	1 (2.6)
SGOT/GPT (> 31)	17	9	—	—	26 (57.8)	18	3	—	—	21 (55.3)
Alk. phosphatase (>275)	—	—	—	—	0 (0)	1	—	—	—	1 (2.6)
Oral mucositis	3	2	—	—	5 (11.1)	2	—	—	—	2 (4.4)
Nausea & vomiting	4	1	1	—	6 (13.3)	2	—	1	—	3 (7.9)
Abdominal pain	3	1	3	—	7 (15.6)	1	2	1	—	4 (10.5)
Diarrhea	0	1	—	—	1 (2.2)	2	1	—	—	3 (7.9)
Cutaneous	2	1	1	—	4 (8.9)	1	—	—	—	1 (2.6)
Hair loss	1	—	—	—	1 (2.2)	2	—	—	—	2 (5.3)

자군에서 26예(57.8%), UFT-E환자군에서 21예(55.3%)로 차이가 없었으며, 전 예가 grade 1-2의 독성을 보였다. Grade 2 이상의 독성은 UFT환자군에서 9예(20%)로 UFT-E환자군(7.9%)보다 높게 나타났다. 혈청 bilirubin치의 증가는 각각 3예와 1예, alkaline phosphatase의 증가는 UFT-E군에서만 1예 발생하였으나 모두 grade 1의 경한 독성을 보였다.

자각적인 위장관증상은 양군 모두 복통 및 장마비, 오심 및 구토, 구내염의 순으로 발생빈도를 보였고, 설사를 제외하고는 UFT환자군에서 상대적으로 많이 발생하였으나 통계적 유의성은 없었다. 대개 grade 1-2의 독성을 보였으나, UFT환자군에서는 오심 및 구토 1예, 복통 3예에서 grade 3의 독성을 보여 투여를 중단하였고, UFT-E환자군에서는 1예에서 grade 3의 오심 및 구토, 심한 복통이 동반되어 투약을 중단하였다.

피부에 대한 독성병변은 UFT환자군과 UFT-E환자군에서 각각 4예(8.9%), 1예(2.6%) 발생하였으며, UFT환자군 1예에서는 grade 3의 심한 급성발진이 발생하여 투약중지 후 호전되었다. 탈모는 총 3예에서 발생하였으나 모두 grade 1으로 경증을 보였다.

투약 전 순음청력검사를 시행하지 않아 비교할 수는 없지만 투약종료 후 시행한 순음청력검사상 이독성이 의심된 환자는 UFT환자군과 UFT-E환자군에서 각각 2예(2%)와 1예(3%)로 군간 유의성을 보이지 않았다. 경구 항암요법 시행 중에 발생한 독성 부작용으로 투약을 중지한 예는 UFT환자군에서 9예(20%), UFT-E환자군에서 3예(7.9%) 있었다. UFT환자군에서는 복통, 오심 및 구토 등 위장관증상으로 4예, 지속적으로 심해지는 백혈구감소증 2예, 지속적으로 SGOT/GPT치의 상승을 보인 2예, 급성 피부발진으로 1예가 투약을 중지하였다. UFT-E환자군에서는 오심 및 구토, 복통등 위장관증상으로 2예, 지속적인 SGOT/GPT치의 상승을 보인 1예에서 투약을 중지하였다.

양군 모두 추적기간 중 악성종양이 재발된 경우는 없었으며, UFT환자군 1예에서 투약과 무관하게 결핵성 뇌막염으로 사망하였다.

고 찰

최근들어 악성종양에 대한 화학요법에 많은 발전이 있었으며, 특히 수술 후 재발방지를 목적으로 하는 보조화학요법이 널리 시행되고 있다. 대장 및 직장암에서는 근치적 절제술 후 5-FU정맥주사가 그 효능 및 유용성을 인정받고 있다. 그럼에도 불구하고 5-FU는 높은 독성 부작용의 발생률을 보여 고령이나 전신상태가 좋지 않은 환자에서는 적용하기 어려운 단점이 있다. 어느 경우라도 항암치료가 효과적으로 행해지기 위해서는 항암효과 뿐만 아니라 부작용이 적고, 안전하며, 투여가 용이해야 한다. 따라서 이제까지 여러 제제에 대한 연구가 광범위하게 이루어지고 있으며 이에 대한 임상적 유용성이 평가되고 있다.

UFT는 Tegafur와 핵산계 pyrimidine염기의 하나인 Uracil을 1：4의 몰비로 배합한 경구용 항암제이다. Hiller등에 의해 처음 합성된 Tegafur는 그 물리적, 화학적 성상이 명확하게 밝혀져 있고 체내에서 주로 간효소 p450에 의해 서서히 5-FU로 변환되어 그 효과를 발휘하는 5-FU의 전구물질로 알려져 있다. 5-FU는 동화반응으로 활성대사물인 5-flurodeoxyuridine-1-phosphate (FdUMP)와 5-flurouridine-3-phosphate (FUTP)로 전환되는데 전자는 DNA합성을 억제하고, 후자는 RNA기능이상을 초래하여 항암효과를 나타낸다고 한다. Uracil은 5-FU분해효소인 dihydropyrimidine dehydrogenase를 억제하는데 이 과정은 정상조직보다 종양세포에서 우세하게 나타나 혈중 및 정상조직내 농도는 높이지 않으면서 종양세포내 5-FU의 농도를 특이적으로 높여 항종양 효과를 증가시키는 것으로 알려져 있다.[7,8] 이러한 UFT는 현재 임상에서 소화기암, 유방암 등에서 그 유용성이 높이 평가되는 약제이며 혈액학적 부작용이 적고, 장기투여에 적합하며, 동시에 경구투여제이기 때문에 술후 보조요법에 중요한 역할을 하고 있다.[9] 그러나 식욕부진, 오심 및 구토 등 상부 소화기증상 때문에 항암효과 발현을 위한 충분한 용량을 투여하지 못하고 감량하거나 투약중지해야 하는 경우가 적지 않으며,[4] 치료기간 중 독성으로 인한 입원율이 2 4%로 보고되고 있다.[10] 이에 따라 소화기증상을 개선하기 위한 연구가 시작되었고, Tegafur를 장용코팅하므로써 UFT와 동등한 항암효과를 보이면서도 Tegafur가 위에서 5-FU로 분해되지 않고 장까지 안전하게 도달되어 위장관 장애를 개선시킬 수 있도록 개발된 약제가 UFT-E이다.

Kamiya등[11]에 따르면 UFT와 비교해 최고농도는 비슷하지만 5-FU 농도가 최고치에 달하는 시간은 2 3시간 늦었고, 농도의 감소는 완만하였다. 종양조직내 5-FU 농도는 23예 중 16예에서 정상조직과 비교해 2배 이상이었다. 특히 투여량을 증가함에 따라 축적은 높아지고 유방암보다 소화기암에서 고농도를 나타냈다. 또한 UFT-E의 Phase II study에서 임상효과는 단독투여시 기존의 UFT와 비교하여 동등한 임상효과를 나타냈다.[4,12]

반면 UFT의 독성발현에 대한 보고는 19%에서 60%까지 다양하게 보고되며, 독성부작용의 정도는 경미하였다.[13,14] 소화기암에 대한 UFT-E의 유용성과 안전성 실험에서[4] Grade 2 이상의 부작용 발현율은 19%였고, 대개 식욕부진과 설사였으며 상부소화기계 부작용은 경미하고 계속 복용가능하였다. 또한 투약 중지한 경우 5일 후에는 정상으로 회복되었다. 다른 보고에서는 상부소화기계 부작용인 식욕부진과 오심 및 구토의 발현율이 각각 13.3%와 8.9%로 나타나 다른 위용성 항암제에 비해 낮은 빈도를 보고하였다.[12]

본 연구에서 UFT-E 환자군에서 UFT 환자군보다 투약중단이 필요한 독성 부작용이 낮은 경향을 보였으며 비교적 치료순응도가 높았다. 부작용 중 백혈구 감소증과 간기능 이상은 다른 보고와 비교해 높은 발생률을 보였지만[8,15] 대부분 경미하여 grade 3 이상은 1예도 관찰되지 않았고, UFT환자군에서 grade 2 이상의 백혈구감소증과 간기능 이상이 UFT-E 환자군에 비해 높은 발생경향을 보였다. 독성 부작용으로 인한 투약중지의 예는 UFT, UFT-E 환자군에서 각각 20%, 7.9%를 나타냈지만 양 군간 유의성은 없었으며, 전 예에서 투약중지 후 특별한 치료나 입원하지 않고 수일내에 호전되었다.

결 론

경구 항암제 UFT와 UFT-E는 기존의 5-FU정맥주사에 비해 독성 부작용의 발현율이 적고, 대부분 grade 1-2의 경한 독성을 보였으며 부작용 발생시 투여를 일시적으로 중단함으로써 특별한 치료없이 호전되었다. UFT-E 환자군에서 기대했던 위장관 증상의 현저한 개선은 없었지만 UFT군과 비교해서 독성 부작용의 발현율이 낮은 경향을 보여 UFT-E는 비교적 안전하게 사용될 수 있는 경구 항암제재로 생각된다. 본 연구는 경구 항암제 UFT-E의 안전성에 대한 연구로써 종양학적 효능에 관해서는 향후 장기간의 추적관찰에 의한 검증이 요망된다.

REFERENCES

1. Doroshow JH, Multhauf P, Leong L, Margolin K, Litchfield T, Akman S, et al. Prospective randomized comparison of fluorouracil versus fluorouracil and high-dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. J Clin Oncol 1990;8:491-501.
2. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;42:207-14.
3. Gonzalez-Baron M, Feliu J, Garcia Giron C, Espinosa J, Martinez B, Blanco E, et al. UFT modulated with leukovorin in advanced colorectal cancer: Oncopaz

experience. Oncology 1997;54 Suppl:24-9.
4. Ansfield FJ, Kallas GJ, Singson JP. Phase I-II studies of oral Tegafur (ftorafur). J Clin Oncol 1983;1:107-10.
5. Kikuchi K, Wakui A. Cooperative research of UFT-E phase II study. Jpn J Cancer Chemother 1990;17:2183-90.
6. 이제환, 김태원, 최종수 등. II, III기 결장암의 근치적 절제술 후 보조요법으로써 5-fluorouracil의 복합항암화학요법의 효과. 대한암학회지 1995;27:846-56.
7. Rustum YM. Mechanism-based improvement in the therapeutic selectivity of 5-FU prodrug alone and conditions of metabolic modulation. Oncology 1997;54 Suppl:7-11.
8. Taguchi T. Clinical application of biochemical modulation in cancer chemotherapy: Biochemical modulation for 5-FU. Oncology 1997;54 Suppl:12-8.
9. 김진천, 김창남, 김희철, 유창식, 김병식, 이제환 등. 대장암 경구 항암보조치료제 유에프티의 독성에 관한 연구. 대한대장항문학회지 1998;14:173-7.
10. Pazdur R. Phase II study of UFT plus leukovorin in colorectal cancer. Oncology 1997;54 Suppl:19-23.
11. Kamiya O, Hoshino A, Ohara K, Nagata K, Kojima T, Sugihara T, et al. Pharmacokinetics and a phase I study of tegafur-uracil enterogranules in cancer patients. Jpn J Cancer Chemother 1983;10:2565-72.
12. Takahashi H, Kamano T. Clinical results of UFT enteric-coated granule therapy under cooperative study (phase II study). Jpn J Cancer Chemother 1990;17:2043-9.
13. Taguchi T. Clinical results of UFT granule of enteric coating (UFT-E granule). Jpn J Cancer Chemother 1990;17:1295-301.
14. Komoriyama H, Hanai A, Kanasugi K, Hagiwara M, Yamaguchi S. UFT-E granule compliance in post-operative adjuvant chemotherapy. Jpn J Cancer Chemother 1999;26:1321-7.
15. Gonzalez-Baron M, Feliu J, de la Gandara I, Espinosa E, Colmenarejo A, Martinez B, et al. Efficacy of oral tegafur modulation by uracil and leukovorin in advanced colorectal cancer. A phase II study. Eur J Cancer 1995;31:2215-9.