

진행성 결장직장암에서 Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin을 병용한 화학요법(FOLFOX 3)의 전이 병소에 따른 반응률의 차이

고신대학교 의과대학 외과학교실

이 승 현 · 안 병 권 · 백 승 언

Differences of Response Rates according to Metastatic Sites after Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Leucovorin Combination Chemotherapy (FOLFOX 3) in Advanced Colorectal Cancer

Seung Hyun Lee, M.D., Byung Kwon Ahn, M.D., Sung Uhn Baek, M.D.

Department of Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Oxaliplatin is a recently developed active agent in colorectal cancer. Clinical observations have demonstrated synergistic effects of oxaliplatin with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV), even in 5-FU-resistant colorectal cancer. The purpose of this study was to determine response rates according to clinical factors after oxaliplatin, 5-FU and LV combination chemotherapy (FOLFOX 3) in metastatic colorectal cancer. **Methods:** We reviewed 44 patients who had received FOLFOX 3 from Jan. 2000 to Dec. 2002. The combination chemotherapy consisted of oxaliplatin (85 mg/m² on day 1) as a 2~6 hour infusion followed by continuous infusion of 5-FU (1500 mg/m² on day 1, 2), concurrently with LV (45 mg on day 1, 2) as a 2 hour infusion. Cycles were repeated by 2-week intervals. We compared the response rates according to clinical factors such as primary sites, cycle, tumor differentiation, metastatic sites, serum CEA, and previous chemotherapy. **Results:** Of the 44 patients who had received the combination chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU, and LV, 19 cases were male, 25 cases were female. The median age was 50.7 years. The primary tumor sites were colon in 21 cases (47.7%), and rectum in 23 cases (52.3%). The metastatic sites were liver in 27 cases (61.4%), lung in 9 (20.5%),

pelvis in 3, lymph node in 5, and peritoneum in 1. Thirty-five patients had received the combination chemotherapy as first line. Complete response was observed in 3 cases (6.8%). Partial response was in 7 cases (15.9%), stable disease status in 15 cases (34.1%), progressive disease status in 19 cases (43.2%), respectively. There were no significant differences in response rates according to primary sites, tumor differentiation, serum CEA, and previous chemotherapy. However, with the metastatic sites, there were significant differences in response rates. Response rates were higher in lung (5/9), lymph node (3/4) metastases than any other metastatic sites (P<0.01). **Conclusions:** The objective response rate of FOLFOX 3 was 22.7% in metastatic colorectal cancers. The only significant clinical factor was metastatic sites. The lung and lymph node metastases showed better response than metastases to liver, pelvis, and peritoneum. To evaluate the differences of response rates according to metastatic sites, we need further study. *J Korean Soc Coloproctol* 2005;21:42-47

Key words: Colorectal cancer, Chemotherapy, Oxaliplatin
결장직장암, 항암화학요법, 옥살리플라틴

서 론

Oxaliplatin은 핵산의 합성을 방해하는 작용을 나타내는 백금 복합물(platinum compound)로 광범위한 항암 작용을 가지고 있다. 최근 전이성 병변을 보이는 결장직장암 환자에서 단독 또는 다른 항암제와의 병용요법이 시도되고 있으며 특히 5-fluorouracil (5-FU), leu-

접수: 2004년 8월 18일, 승인: 2005년 2월 2일
책임저자: 백승언, 602-702, 부산광역시 서구 암남동 34
고신대학교 복음병원 외과학교실
Tel: 051-990-6462, Fax: 051-246-6093
E-mail: Baek001@ns.kosinmed.or.kr

본 논문의 요지는 2003년 대한대장항문학회 춘계학술대회에서 포스터 발표되었음.

Received August 18, 2004, Accepted February 2, 2005
Correspondence to: Sung Uhn Baek, Department of Surgery, Kosin University College of Medicine, 34 Amnam-dong, Seo-gu, Busan 602-702, Korea.
Tel: +82-51-990-6462, Fax: +82-51-246-6093
E-mail: Baek001@ns.kosinmed.or.kr

covorin (LV)과 병합 사용하여 약 30~40%가량의 객관적 반응률(objective response rate)을 보이는 것으로 알려져 주목받고 있다. 본 교실에서는 진행성 대장직장암 환자를 대상으로 oxaliplatin, 5-FU와 LV을 병용한 화학요법(FOLFOX 3)을 적용하여 각각의 임상 인자들에 따른 반응률의 차이를 알아보려고 연구를 시행하였다.

방 법

2000년 1월부터 2002년 12월까지 oxaliplatin, 5-FU와 LV을 병용한 화학요법으로 치료를 받은 88명의 전이성 및 재발성 결장직장암 환자 중 항암화학요법으로 3회 이상 치료받고, 신체검사, 진단적 영상검사 등을 통해 효과 판정이 가능했던 44명의 환자를 대상으로 하였다.

항암화학요법은 연령이 75세 미만인 환자에서 적용하였으며 적절한 골수, 간 및 신기능(혈색소 > 10 g/dl, 백혈구수 > 4,000/mm³, 혈소판 > 100,000/mm³, 빌리루빈 < 2.0 mg/dl, AST/ALT < 1.25×정상수치, 크레아티닌 < 1.25×정상수치)을 가진 환자를 대상으로 하였다. 중증의 동반 질환을 가지고 있는 경우는 적용 대상에서 제외하였으며, 피부의 상피암 내지는 치료된 자궁경부의 상피내암을 제외한 결장암, 직장암 외의 암이 있었던 환자는 치료 판정에서 제외하였다. 활동도는 ECOG 기준으로 0에서 2인 환자들을 대상으로 적용하였다.

항암화학요법은 첫날 oxaliplatin 85 mg/m²를 5% 포도당 수액 500 ml에 혼합하여 2~6시간 동안 지속 정주하고 LV은 45 mg을 첫날, 둘째날에 5% 포도당 수액 200 ml에 혼합하여 2시간 동안 다른 경로로 천천히 정주하였다. 이후 5-FU 1,500 mg/m²을 5% 포도당 수액 1,000 ml에 혼합하여 첫날, 둘째날에 22시간 동안 지속 정주하는 FOLFOX 3의 방법을 사용하였으며, 각 주기는 2주 간격으로 하였다.

치료효과의 판정에서 병소의 크기 측정은 신체검사, X-선 검사, 복부 초음파 및 전산화 단층촬영을 통하여, 병소의 최장 횡직경 및 수직 직경의 곱으로 하였다. 항암효과는 WHO 기준에 따라 완전 관해(complete response)는 측정 가능한 병변이 모두 소실된 경우로 하였고, 부분 관해(partial response)는 새로운 병변의 출현이 없으면서 측정 가능한 병변이 50% 이상 감소한 경우로 하였으며, 진행성 병변(progressive disease)은 측정 가능한 병변이 25%로 이상 증가하거나 새로운 병

변이 발생하였을 때로 하였으며, 안정성 병변(stable disease)은 위의 3가지에 속하지 않는 경우로 하였다. 그리고 치료 반응군은 완전 관해와 부분 관해를 보인 군으로, 비반응군은 안정성, 진행성 병변을 보인 군으로 정의하였다.¹

환자의 특성에 따른 반응도의 차이는 원발암의 부위, 대장암의 조직 분화도, 전이 및 재발 병소, 전이 및 재발 진단 당시의 혈중 CEA의 수치, 이전에 시행했던 항암화학요법의 유무에 따라 반응률을 비교하였다. 통계처리는 윈도우용 SPSS 11.0을 사용하였으며 chi-square test를 적용하여 유의성을 검정하였다. 이때 유의수준은 P 값이 0.05 이하로 하였다.

결 과

1) 대상 환자의 특성

2000년 1월부터 2002년 12월까지 FOLFOX 3로 치료 받은 결장직장암 환자 중 연구대상은 총 44예였다. 이 중 남자는 19예(43.2%), 여자는 25예(56.8%)였고, 연령 분포는 36세부터 74세로 평균 50.7세였다. 1차 병소는 결장이 21예(47.7%), 직장이 23예(52.3%)였으며, 전이 병소로는 간 27예(61.4%)로 가장 많았고, 폐 9예(20.5%), 골반 3예, 림프절 4예, 복막 1예였다. 조직검사에 의한 재발 및 진단은 림프절 전이 등 2예에서 확진하였으며, 나머지 대부분의 환자는 영상검사 및 혈중 CEA 등을 이용한 임상적 진단이었다. 골반 전이 3예는 모두 국소 재발의 형태였다. 항암화학요법의 적용 회수는 3회가 4예, 4~6회 22예, 6회를 초과한 경우가 14예였다(평균 5.96주기, 총 155주기). FOLFOX 3의 적용 전 혈액의 CEA 수치가 10 ng/ml 미만이었던 경우가 8예, 10~100 ng/ml였던 경우가 18예, 100 ng/ml를 초과하였던 경우가 15예로 대부분 CEA가 10 ng/ml 이상으로 증가되어 있었다. 재발 및 전이 병소의 진단 후 1차 항암화학요법으로 다른 항암제를 먼저 사용한 경우가 총 9예로, Mayo regimen을 사용한 경우가 2예, irinotecan (CPT-11), 5-FU, LV을 병용한 경우가 4예, capecitabine을 사용한 경우가 3예였으며, FOLFOX 3를 1차 치료로 사용한 경우가 35예로 대부분을 차지하였다(Table 1).

2) 치료효과

반응도에서는 완전관해는 3예(6.8%), 부분관해 7예(15.9%), 안정성 병변 15예(34.1%), 진행성 병변 19예(43.2%)였으며, 객관적 반응률(objective response rate)은 22.7%였다(Table 2). 원발부위, 원발암의 조직학적

Table 1. Comparison of response of oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin chemotherapy according to clinical factors in advanced colorectal cancer

Factor	Response group		Non-response group		ORR (%) [*]	P value
	CR [†]	PR [‡]	SD [§]	PD		
Primary tumor						P=0.578
Colon	1	3	8	9	19.0	
Rectum	2	4	7	10	26.1	
Differentiation						P=0.18
Well	1	0	4	8	7.7	
Moderate	0	4	3	6	30.8	
Poor	1	0	0	0	100	
Mucinous	0	0	2	0	0	
Data unavailable	1	3	6	5		
Site of metastasis						P=0.002
Liver	0	2	11	14	7.4	
Lung	2	3	1	3	55.6	
Pelvis	0	0	2	1	0	
Lymph node	1	2	0	1	75.0	
Peritoneum	0	0	1	0	0	
CEA (ng/ml)						P=0.156
<10	1	2	1	4	37.5	
10~100	2	4	6	6	33.3	
>100	0	1	6	8	6.6	
Data unavailable	0		2	1		
Oxaliplatin chemotherapy						P=0.545
1st line	3	6	13	13	25.7	
2nd line	0	1	2	6	11.1	

*ORR = objective response rate (complete response and partial response); [†] CR = complete response; [‡] PR = partial response [§]SD = stable disease; ^{||} PD = progressive disease.

분화도, 적용 전 혈액의 CEA 수치, 전이 또는 재발 병소에 대해 이전 시도했던 항암화학요법의 유무에 따른 반응률의 차이는 유의하지 않았던 반면 전이 병소에 따른 반응률의 차이는 유의하여 간 전이나 골반 재발, 복막 전이에 비해 폐 전이(5/9), 림프절 전이(3/4)에서 반응률이 유의하게 높았다(P<0.01) (Table 1).

고 찰

Oxaliplatin은 다른 백금 복합물처럼 핵산의 합성을 억제하여 광범위한 항암 작용을 나타내는 반면,^{2,3} 결장암 세포에서는 cisplatin 등과 같은 다른 백금 복합물에 내성을 보이는 경우에도 항암 효과를 나타내는 것으로

Table 2. Response of oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin chemotherapy in advanced colorectal cancer

	No. of patients (%) (n=44)
Complete response	3 (6.8%)
Partial response	7 (15.9%)
Stable disease	15 (34.1%)
Progressive disease	19 (43.2%)

알려져 있다.^{4,5} 또한 결장암 세포에서는 5-FU와도 교차 내성을 나타내지 않고, 동시에 5-FU와 병용하는 경우에는 상승 작용을 나타내는 것으로 알려져⁵ 최근 전이성 및 재발성 결장직장암 환자에서 단독요법 또는 다른 항암제와 병용요법으로 많이 이용되고 있다.

Oxaliplatin을 이용한 병용요법으로는 oxaliplatin을 단 시간(2~6시간) 내에 정주한 후 48시간 동안에 5-FU와 folinic acid (FA)를 투여하는 FOLFOX 방법에 대한 연구가 이전 5-FU와 FA로 치료를 받았던 결장직장암 환자에서 2차 치료로 여러 차례 시행되었다.⁶⁻¹¹ 2주 간격으로 oxaliplatin 130 mg/m²와 5-FU, FA를 병용 투여하는 방법인 FOLFOX 1은 13명의 환자 중 4명(31%)에서 객관적 반응을 보였으며 5명(38%)의 안정성 병변을 보였다.⁶ 2주 간격으로 oxaliplatin 100 mg/m²와 5-FU, FA를 병용 투여하는 방법인 FOLFOX 2는 46명의 환자들에 적용하였으며, 그 중 24명은 이전 5-FU와 FA를 병용 투여하는 방법에 저항성을 보였던 환자들이고, 22명은 5-FU와 FA 병용 요법에도 진행하는 경향을 보였던 환자들이었다. 부분 관해는 43%였고, 안정성 병변은 46%였으며, 평균 진행억제기간(median progression-free survival)은 6개월이었고 평균 생존기간(median overall survival)은 약 15개월이었다.⁷ Oxaliplatin을 이용한 항암화학요법의 독성도를 줄이기 위해 2주 간격으로 oxaliplatin을 85 mg/m²으로 감량하여 투여하는 FOLFOX 3와 FOLFOX 4의 방법이 시도되었으며, 89명의 환자들에게 적용되어 객관적 반응률은 21.3%였으며, 안정성 병변은 34.8%였다.^{8,9} 그 외 oxaliplatin 100 mg/m²과 FA 400 mg/m²을 2시간 동안 정주하고 5-FU는 400 mg/m²을 일시 정주한 후 5-FU 2400~3000 mg/m²를 2일간 지속 정주하는 FOLFOX 6 방법을 60명의 환자들에게 적용하여 27%의 객관적 반응률과 45%의 안정성 병변을 보였으며, 평균 진행억제기간은 5.3개월이었고, 생존기간은 10.8개월이었다.¹⁰ De Gramont 등¹¹에 의하여 초기 2회는 3주 간격으로 oxaliplatin 130 mg/m²을 5-FU, FA와 병용 투여하고 이후 적음 정도에 따라 2~

3주 간격으로 투여하는 FOLFOX 7의 적용으로 객관적 반응률은 52%였으며, 평균 진행억제기간은 6.2개월이었다. 최근에는 5-FU, FA 외에 raltitrexed나 CPT-11과 같은 약제와 병용하여 전이성 또는 진행성 결장직장암 환자에 투여하는 방법이 시도되고 있다.¹²⁻¹⁵ 이전에 본원 외과에서 FOLFOX 3를 48명의 환자에 적용하여 효과 판정이 가능했던 25명을 대상으로 연구한 결과 객관적 반응률은 12%였으며 안정성 병변은 48%여서 기존의 다른 연구결과에 비해서는 다소 낮은 반응률을 보였다.¹⁶ 반면 본 연구에서는 22.7%의 객관적 반응률과 34.1%의 안정성 병변을 보였다.

Oxaliplatin의 독성도는 5일간 지속 정주하는 경우 Levi 등¹⁷의 보고에 의하면 3~4도의 설사 및 구토는 5% 미만이었으며, 말초 신경증을 보였으나 일시적이었다. 특히 말초 신경증(peripheral sensory neuropathy)은 평균 9회 투여 후 발생하였다. Oxaliplatin은 2~6시간 내 단시간 지속 정주하는 경우 Giacchetti 등¹⁸에 의하면 3~4도의 설사가 43%, 구내염 10%, 오심 및 구토 25%, 말초 신경증 13%였다. FOLFOX 4 방법을 적용한 경우에는 De Gramont 등¹⁹에 의하면 3도의 말초 신경증이 16.7%였으며 대개 투약 중지 후 4~6개월 이후 회복되는 것으로 보고하였다. 그 외 3~4도의 구토 및 구내염은 5% 미만이었으며, 설사는 12%에서 나타나 비교적 안전하게 사용할 수 있는 항암제이다. 특히 oxaliplatin의 신경학적 독성은 운동신경의 장애 없이 말초부위 또는 인후의 감각둔화와 근위부의 감각이상인 특징이고 축적용량에 비례하며 가역적이어서 투약 중지 후 회복되는 것으로 알려져 있다. 이전 본원의 연구에서도 3도 이상의 백혈구 감소증이 0.8%, 3도 이상의 소화기계 부작용은 0.4%였으며 말초 신경증은 10.4%에서 관찰되었지만 대부분 경한 증세를 보이는 경우들이어서 비교적 안전하게 사용할 수 있는 항암제로 생각되었다.¹⁶

결장직장암에서 가장 흔한 전이 병소는 간으로 결장직장암의 근치적 절제를 받은 환자의 약 50%에서 간 전이가 나타나고 그 중 10~20% 정도만이 절제가 가능하며, 여전히 간 전이가 결장직장암 환자의 가장 많은 사망 원인이 되고 있다. 절제가 불가능한 간 전이에 대해서는 고식적 항암화학치료가 남아 있는 치료 방법이지만 그 치료 효과 및 예후는 상당히 불량한 실정이며, 이에 Giacchetti 등²⁰은 절제가 불가능한 간 전이를 보이는 결장직장암 환자 151명을 대상으로 oxaliplatin을 병용한 화학요법을 이용하여 51%에서 간 전이의 절제가 가능했다고 보고하였으며, 이 중 75%는

근치적 절제였고 5년 생존율은 58%여서 종래의 절제가 불가능하다고 판단되던 간 전이에 대해서 oxaliplatin을 병용한 화학요법을 이용하여 절제의 가능성을 높이고 생존율을 향상시킬 수 있다고 주장하였다. 이런 적용은 간 전이뿐만 아니라 폐 전이, 림프절 전이, 골반 재발 등에도 동일하게 적용될 수 있을 것이라 생각한다. 또한 oxaliplatin을 병용한 화학요법을 결장직장암 환자에서 적용한 효과를 각각의 경우에서 예측할 수 있다면 보다 선택적으로 항암요법을 적용하여 환자의 생존율을 향상시키고 삶의 질을 개선하는 데 도움이 될 것이다.

결장직장암에 대한 항암치료의 효과는 사용되는 항암치료제의 종류와 항암요법에 따라 다르며, 동일한 병기의 환자에서 동일한 요법의 항암치료를 시행하여도 반응도의 차이가 다양하다. 최근에는 항암치료의 효과를 개인별로 예측하기 위한 시도들이 시행되고 있으며 특히 약제의 저항성과 관련된 유전자에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그 대표적인 예가 thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase 등 5-FU 대사와 관련된 유전자들의 변이와 약제의 반응과의 연관성에 대한 연구들이다.²¹⁻²³ 반면 최근에 주목받고 있는 백금 화합물인 oxaliplatin이나 DNA topoisomerase-1 억제제인 CPT-11 등의 작용기전이 5-FU와 다른 약제들이 전이성 또는 재발성 결장직장암의 치료에 적용되면서 각 항암제의 효과를 예측하는 방법에 대해 관심이 증가하고 있다. Oxaliplatin, 5-FU를 병용한 화학요법에 대한 결장직장암의 효과를 예측하기 위한 연구로 Shirota 등²⁴은 암 조직 내에서 ERCC1과 thymidylate synthase mRNA의 발현 정도가 5-FU에 저항성을 보였던 전이성 결장직장암에서 oxaliplatin과 5-FU의 병용요법에 대한 치료 효과를 예측할 수 있는 인자가 될 수 있다고 보고하였다. 국내에서는 김 등²⁵이 대장직장암 조직을 항암 약물치료제가 있는 배지에 배양하여 항암제의 암 조직 억제 정도를 파악하는 방법으로 약제의 감수성을 예측하는 연구를 시행하였으며, 연구 결과에서 oxaliplatin을 단독으로 사용하는 경우와 oxaliplatin과 5-FU를 병용하는 경우가 CPT-11이나 5-FU를 단독으로 사용하거나 CPT-11과 5-FU를 병용하는 경우에 비해 비교적 약제의 감수성이 높았다고 보고하였고 이는 전이성 병변에서도 타 약물에 비해 효과가 좋을 것으로 기대한다고 하였다.

본 연구에서는 전이성 또는 재발성 대장직장암 환자에서 비교적 반응률이 높고 부작용이 적은 FOLFOX

3를 적용하여 각 환자의 특징에 따른 반응률의 차이를 조사하고 특징에 따른 치료 효과를 예측하고자 하였다. 본 연구의 결과에서는 항암화학요법의 적용 횟수에 따른 반응도는 횟수가 많아질수록 증가하는 경향을 보였지만 이는 항암화학요법을 3회 적용 후 중간 평가에서 완전관해, 부분관해 또는 안정성 병변을 보인 경우에 추가 사용을 하였으며 6회를 초과해서 사용한 경우는 종전의 보험심사기준에 따라 완전관해 또는 부분관해를 보인 경우에 국한하였기 때문에 생각한다.

여러 인자 중에서 전이 병소의 위치에 따른 반응률의 차이가 유의하여 폐 전이, 림프절 전이가 간 전이 등 타 병소로의 전이에 비하여 비교적 좋은 효과가 나타났다. 비록 항암제가 병소의 위치에 따라 선택적으로 반응한 것으로는 볼 수 없으나 주로 상지의 말초정맥을 통해 정주하는 방법을 사용하기에 전이 병소와 혈관계 위치의 연관성 때문인 것으로 추정되며 또한 폐는 간이나 다른 장기에 비해 실질의 밀도가 적어 같은 정도의 효과에 대해서도 검사 방법에 따라 다른 효과 판정을 유도한 것이라 생각한다. 향후 결장직장암 환자에서 전이된 병소에 따른 항암 효과의 차이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보이며, 또한 항암 효과를 판정할 때 단순히 병소 부피의 감소만으로 평가기준을 적용하기보다는 다른 임상적 결과와 연관하여 판단할 필요가 있을 것이다.

결 론

전이 및 진행성 결장암, 직장암에서 oxaliplatin, 5-FU와 LV을 병용한 화학요법(FOLFOX 3)을 적용하여 객관적 반응률은 22.7%였다. 임상적 요소에 따른 반응도의 비교에서는 전이 병소에 따른 반응도에 차이가 있어 간전이나 골반, 복막전이에 비해 폐전이, 림프절 전이에서 반응률이 유의하게 높았다. 향후 보다 효과적이고 선택적인 항암화학요법의 적용을 위한 시도와 전향적 연구분석이 필요하다.

REFERENCES

1. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
2. Jennerwein MM, Eastman A, Khokhar A. Characterization of adducts produced in DNA by isomeric 1, 2-diaminocyclohexane-platinum (II) complexes. *Chem Biol Interact* 1989;70:39-49.
3. Mamenta EL, Poma EE, Kaufmann WK, Delmastro DA, Grady HL, Chaney SG. Enhanced replacative bypass of platinum-DNA adducts in cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1994;54:3500-5.
4. Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, Rarker R, Reed E, Paull K, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistance cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen Panel. *Biochem Pharmacol* 1996;52:1855-65.
5. Raymond E, Buquet-Fagot C, Djelloul S, Mester J, Cvitkovic F, Allain P, et al. Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG 337 in human colon, breast, and ovarian cancers. *Anticancer Drugs* 1997;8:876-85.
6. de Gramont A, Gastiaburu C, Tournigand C. Oxaliplatin with high-dose folinic acid and 5-fluorouracil 48-hour infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 1994;13:200.
7. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, Louvet C, Andre T, Varette C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:214-9.
8. Andre T, Louvet C, Raymond E, Tournigand C, de Gramont A. Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil 48-hour infusion and oxaliplatin (FOL-FOX3) for metastatic colorectal cancer resistance to the same LV-5FU regimen. *Ann Oncol* 1998;9:1251-3.
9. Andre T, Bensmaine MA, Louvet C, Francoss E, Lucas V, Desseigne F, et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant for the same leucovorin regimen (FOLFOX 3/4). *J Clin Oncol* 1999;17:3560-8.
10. Maindault-Goebel F, Louvet C, Andre T, Carola E, Lotz JP, Moltor JL, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 6). *Eur J Cancer* 1999;35:1338-42.
11. Maindault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, Andre T, Carola E, Mabro M, et al. High-dose intensity oxaliplatin add to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 2001;37:1000-5.
12. Seitz JF, Bennouna J, Paillot B, Gamelin E, Francois E, Conroy T, et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed (Tomudex) and oxaliplatin in non-pretreated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:1072-9.
13. Fizazi K, Duereux M, Ruffie P, Bonmay M, Daniel C, Soria JC, et al. Phase I, dose-finding, and pharmacokinetic study of raltitrexed combined with oxaliplatin in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2293-300.
14. Wasserman E, Cuvier C, Lokiec F, Goldwasser f, Kalla S,

Mery-Mignard D, et al. Combination of oxaliplatin (L-OHP) plus irinotecan (CPT-11) in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I study with pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 1999;17:1751-9.

15. Goldwasser F, Gross-Goupil M, Tigaud JM, Di Palma M, Marceau-Suissa J, Wasserman E, et al. Dose escalation of CPT-11 in combination with oxaliplatin using an every two weeks schedule: a phase I in advanced gastrointestinal cancer patients. *Ann Oncol* 2000;11:1463-70.

16. 이승현, 안병권, 백승언. 진행성 대장직장암에서 oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin을 병용한 화학요법의 임상적 적용: 48예. *대한대장항문학회지* 2002;18:402-7.

17. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997;350:681-6.

18. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Taggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-47.

19. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.

20. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Aidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-9.

21. Tomiak A, Vincent M, Earle CC, Johnston PG, Kocha W, Taylor M, et al. Thymidylate synthase expression I stage II and III colon cancer: a retrospective review. *Am J Clin Oncol* 2001;24:597-602.

22. Schwartz EL, Baptiste N, Wadler S, Makower D. Thymidine phosphorylase mediates the sensitivity of human colon carcinoma cells to 5-fluorouracil. *J Biol Chem* 1995;270:19073-7.

23. Tanaka-Nozaki M, Onda M, Tanaka N, Kato S. Variations 5-fluorouracil concentrations of colorectal tissues as compared with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) enzyme activities and DPD messenger RNA levels. *Clin Cancer Res* 2001;7:2783-7.

24. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, Xiong YP, Uetake H, Danenberg KD, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4298-304.

25. 김우석, 이령아, 황대용, 홍영준, 홍석일. 대장암조직을 이용한 항암제 감수성 검사. *대한외과학회지* 2004;66:109-15.

편집인의 글

이 연구는 전이 대장암 환자에서 FOLFOX3를 이용하여 전이 위치에 따른 반응률이 다름을 보여주고 있다. 저자들은 폐와 림프절 전이가 다른 전이에서보다 더 나은 반응률을 보였는데 이에 대한 이론적 근거로 그 배경 연구가 별로 존재하지 않음을 암시하고 있다. 실제로 oxaliplatin의 작용기전은 아직도 자세한 부분이 알려져 있지 않은데 일부 연구에서 대장암 전이병소 조직에서의 ERCC1이 oxaliplatin의 반응도를 예측할 수 있는 인자로 보고되기도 하였다.

림프절 전이의 경우는 전이여부를 조직학적으로 확인하기가 쉽지 않다는 점이 림프절 전이에 대한 반응 측정에 오류를 범할 소지가 있다고 하겠다. 하지만 폐 전이나 간전이의 경우는 림프절 전이의 경우에서 보다 조직학적 확인이 용이하다. 따라서 이 연구에서 제시한 것처럼 폐전이에 대한 FOLFOX3의 반응이 좋다면 전이 조직이나 혹은 이에 대한 원발 대장암 조직을 얻어서 약제의 반응에 따라 서로 어떠한 분자생물학적 차이가 있는가를 규명하는 것은 이 연구가 함축하고 있는 또 다른 연구방향의 제시라고 하겠다.

연구 방법상의 문제로 이 연구의 모든 예에서 중복이 없는 한 가지의 전이를 가진 경우만이 대상이 되었는데, 최근에는 전이 치료 전에 PET을 이용하여 기존 영상검사에서 보이는 전이 이외에 타 장기 전이에 대한 검증에 대한 필요성도 제기되고 있는 만큼 향후에 이러한 고려를 연구에 반영한다면 보다 더 면밀한 분석이 가능 할 것으로 보인다.

진행 대장암에서 FOLFOX의 반응률은 약 20~45% 정도로 보고되고 본원의 연구에서도 약 40% 정도였다. 결국 궁극적 목표는 이러한 반응률이 실제로 생존율의 증가와 직접 연관이 있는가 하는 것이다.

원자력의학원 외과
황 대 용