

## 근치적 대장암 수술 후 5-Fluorouracil과 Leucovorin의 정맥 보조화학요법의 부작용에 대한 전향적 연구

원자력의학원 원자력병원 외과

이 규 재 · 문 선 미 · 황 대 용

### Hematologic and Non-hematologic Toxicity after Intravenous Adjuvant 5-Fluorouracil and Leucovorin Treatment of Colorectal Cancer: A Prospective Study

Kyu-Jae Lee, M.D., Sun-Mi Moon, M.D., Dae-Yong Hwang, M.D.

Department of Surgery, Section of Colorectal Cancer Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

**Purpose:** Although large clinical trials have been performed attempting to find an optimal 5-fluorouracil (5-FU)-based regimen on the basis of activity and toxicity, there have been few data reporting the toxicity. We experienced a less severe toxicity than previous reports, so we undertook an analysis of the toxicity profiles of 5-FU-based chemotherapy on colorectal cancer patients. **Methods:** Forty-two patients were consecutively enrolled in this study from Sep. 2002 to Sep. 2003. The primary endpoints were the incidences of anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, headache, stomatitis, alopecia, and leukopenia, as recorded with the standard National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC). The regimen used in this study was intravenous infusion of 5-FU, 500 mg/m<sup>2</sup>, plus leucovorin (LV), 20 mg, daily for 5 days every 4 weeks for 6 cycles. Information on toxic profiles was obtained by questionnaire and blood test data during each cycle of treatment. **Results:** Of the patients, 73.8% experienced at least one type of toxicity. There were no clinical grade 3/4 toxicities. Toxicities (grade 1/2) were as follows: anorexia (51.2%), nausea (50.4%), constipation (24.6%), headache (11.5%), vomiting (4.0%), diarrhea (2.4%), alopecia (2.0%), stomatitis (0.4%), and leukopenia (4.0%). The most common adverse event was gastrointestinal toxicity (16.6%). There were no deaths attributed to non-hematologic tox-

icity. There was no dose reduction during any cycle of treatment. In a comparison of the incidence of toxicity by age (<65 and ≥65), gender, and TNM stage, univariate analysis found no statistical differences. **Conclusions:** Our data would seem to confirm that Korean patients experienced less incidence and severity of toxicity than Western patients. We believe that the accumulated data provide sufficient evidence that colorectal patients in Korea actually experience a less severe toxicity of 5-FU-based chemotherapy when they are treated on this schedule. Considering this study, a race-specific dose determination for a colorectal cancer adjuvant chemotherapeutic setting is warranted. **J Korean Soc Coloproctol 2005;21:426-432**

**Key Words:** Colorectal cancer, Toxicity, Intravenous, Chemotherapy, 5-fluorouracil, Prospective study  
대장암, 독성, 정맥주입, 화학요법, 5-FU, 전향적 연구

### 서 론

진행된 대장암에서 5-FU의 치료 반응률은 일반적으로 15~20%로 보고되고 있으며,<sup>1</sup> 5-FU 치료로 유의한 생존율의 향상을 가져오는 경우는 많지 않다. 5-FU의 항종양 효과를 높이고, 생존율을 증가시키고, 독성을 감소시키고자 하는 수행된 많은 연구들이 진행되어왔다. 이 중 5-FU의 생화학적 조절약인 Leucovorin (LV)을 5-FU와 병합치료 하였을 때 5-FU 단독치료시보다 높은 항종양 효과가 있다고 보고되었다.<sup>2</sup> 5-FU가 세포 내에서 5-fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP)로

접수: 2005년 6월 9일, 승인: 2005년 12월 7일  
책임저자: 황대용, 139-706, 서울특별시 노원구 공릉동 215-4  
원자력의학원 원자력병원 외과  
Tel: 02-970-1219, Fax: 02-970-2437  
E-mail: hwangcrc@kcch.re.kr

본 논문의 요지는 2003년 대한대장항문학회 추계학술대회에서  
구연 발표되었음.

Received June 9, 2005, Accepted December 7, 2005  
Correspondence to: Dae-Yong Hwang, Department of Surgery, Korea  
Institute of Radiological and Medical Sciences, Korea Cancer  
Center Hospital, 215-4 Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-  
706, Korea.  
Tel: +82-2-970-1219, Fax: +82-2-970-2437  
E-mail: hwangcrc@kcch.re.kr

대사된 뒤, thymidylate synthase (TS) 효소를 억제하여 thymidine의 생성이 억제되는데, LV을 병합투여하면, 환원형 엽산의 세포내 pool이 증가되어 FdUMP/TS복합체가 안정화되어 반응률이 증가된다고 한다.<sup>3,5</sup> 이에 근거하여 여러 가지 수정된 5-FU와 LV의 용량과 투여 계획에 관한 여러 임상연구들이 수행되어 왔으나, 아직까지도 이상적인 5-FU와 LV의 용량, 투여경로 및 일정은 아직 확립되어 있지 않은 실정이다.<sup>3</sup> 더욱이 최근에는 진행성 대장암에서 사용되고 있는 옥살리플라틴(oxaliplatin)과 이리노테칸(irinotecan) 등과 같은 다른 약제들과의 병합치료에 대한 임상시험이 계획되거나 진행 중이며 일부 이에 대한 고무적인 결과들이 보고 되기도 하였다.<sup>6</sup> 5-FU/LV 투여의 활성과 독성이 투여 용량, 방법, 일정에 따라 다르게 나타나므로, 새로이 개발되는 약제들과 5-FU 병합치료가 생존율의 향상을 가져올 수 있어야 하고, 덧붙여 환자가 임상적 독성을 견딜 만하여 치료적 적용이 가능하여야 하는 것은 어찌 보면 당연하다. 따라서 대장암 항암요법의 가장 근간이 되는 5-FU와 약제의 독성에 대한 이해는 필수적이라 하겠다. 보조항암 화학요법으로 가장 흔히 투여되는 5-FU와 Leucovorin (LV)의 병합 보조요법에 관한 서구의 보고에 따르면 치명적이지 않은 독성인 탈모에서부터 3~4등급에 이르는 심한 설사, 점막염 등의 비혈액학적 독성과 호중구감소증 등과 같은 혈액학적 독성도 발생하는 것으로 보고되었다.

그러나 저자들이 아는 바 우리나라에서 이에 대한 보고는 드물다. 저자들의 그간의 경험에 의하면 대장암의 수술 후 보조요법으로서 사용한 약제들이 서구의 보고들과는 달리 심한 부작용은 매우 드물었다. 이에 저자들은 본원에서 대장암으로 근치적 절제술을 시행 받고 이후 5-FU와 LV으로 보조치료를 받는 환자에서 나타나는 여러 부작용들을 보다 면밀하게 알아 보기 위하여 전향적 연구를 계획하였다.

### 방 법

연구 대상은 2002년 9월부터 2003년 9월까지 순차적이며 전향적으로 본원에서 대장암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 환자들 중 TNM 병기 2기와 3기로, 75세 이하, ECOG 수행능력이 1 이하인 경우를 대상으로 하여, 적절한 간, 신장기능과 혈액학적 기능을 갖춘 환자로, 환자에게서 동의를 받고 시행하였다.

이 기간동안 대상 환자는 모두 54명이었는데, 이들 중 병용 방사선 치료를 받은 환자 9명과 보조치료 중

**Table 1.** Characteristics of patients

Factor	Number
Number of patients	42
Median age (range)	57 (38~72)
< 65 years old (%)	34 (81.0)
Gender (%)	
Male	28 (66.7)
Female	14 (33.3)
Ratio	2 : 1
Primary site(%)	
Colon	14 (33.3)
Rectum	28 (66.7)
Stage(%)	
II	24 (57.1)
III	18 (42.9)

간전이 발견된 3명의 환자를 제외한 42명을 그 대상 환자로 하였다. 항암화학요법은 5-FU와 LV의 병용 보조요법으로 먼저 LV (20 mg/m<sup>2</sup>)을 30분간 정주하고, 이어서 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>)를 약 4~5시간에 걸쳐 지속 정주하는 방식으로 5일간 지속하였고, 이러한 투여를 4주에 한번씩(1주기) 시행하여 모두 6주기를 하였다. 시행된 전체 주기는 252주기였다. 그리고 모든 환자에서 각 주기 투여 1일과 4일째에 항구토제를 예방적으로 투여하였다

환자들의 성비는 남자 28명, 여자 14명으로 그 비는 2 : 1이었고 중앙연령은 57세(38~72세)였다. 원발 병소는 직장암이 28명(66.7%)이었고 결장암은 14명(33.3%)이었다. TNM 병기분류는 2기가 24명(57.1%), 3기가 18명(42.9%)이었다(Table 1).

환자들의 ECOG 수행능력은 모두 0이었고 모두 정상적인 혈액, 신장, 간 기능을 가졌다. 모든 환자는 약제를 투여하기 직전 이학적 검사, 일반혈액검사, 간기능 검사, CEA/CA19-9, 그리고 흉부엑스레이를 촬영하였다.

임상독성은 크게 비혈액학적 독성과 혈액학적 독성으로 나누었으며, 비혈액학적 독성은 National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0에 따라 식욕부진, 오심, 구토, 설사, 구내염, 변비, 탈모와 두통 등 8개 항목의 부작용을, 혈액학적 독성은 혈색소, 백혈구수, 호중구수, 혈소판수, 간의 아미노전이효소로 구분하여 추적 관찰하였다.<sup>7</sup> 비혈액학적 독성은 전담간호사가 각 주기마다 환자들을 일대일로 면담하여 평가하였다.

결 과

본 연구에서 한 환자에서 각 주기마다 발생한 비혈액학적 독성의 수는 평균 1.46개, 혈액학적 독성은 0.1로 전체적으로는 1.57개였다(Table 2). 전체 항암화학치료 기간동안 발생한 임상적 독성은 모두 1~2등급 독성으로, 3~4등급 독성은 없었다. 전체 환자에서 5-FU와 LV의 병용 보조화학요법 중 투여를 중단하게 하거나 용량의 감소를 초래하는 심한 부작용이나 약제 관련 사망 또한 없었다. 화학요법 기간 중 ECOG 수행능력은 0으로 수행능력의 저하 역시 관찰되지 않았다.

본 연구에서 1등급 이상의 어떠한 독성이든 항암 화학요법주기 중 겪은 빈도는 여성과 남성이 각각 42.9%와 32.1%였으며 이들 간의 차이가 통계학적 유의성은 보이지 않았다. 또한, 연령의 증가와 독성 발생률간의 유의성은 없었으나, 65세 이상 환자에서 탈모가 유의하게 많이 발생하였다. TNM 병기 간 비교에서 2기와 3기에서의 독성 발생률은 각각 31.7%와 40.7%로 병기와 독성간의 연관성은 보이지 않았다(Table 3).

**Table 2.** Incidence of National Cancer Institute-common Toxicity of 5-FU/LV

Toxicity	Total number	Toxicities/cycle/person
Non-hematologic toxicity	369 event	1.46
Hematologic toxicity	26 event	0.10
Total	395 event	1.57

5-FU = 5-fluorouracil; LV = leucovorin.

화학요법을 시행하는 주기 동안 발생한 비혈액학적 독성들은 모두 1, 2등급이었다. 치료받는 전체주기 동안 발생한 독성(1, 2등급)으로는 식욕부진(51.2%)과 오심(50.4%)이 가장 많이 발생하였고, 그 다음으로 변비(24.6%), 두통(11.5%), 구토(4.0%), 설사(2.4%), 탈모(2.0%) 그리고 구내염(0.4%)의 순이었다(Table 4). 전체주기 동안 2등급 독성으로는 식욕부진(3.6%), 오심(2.8%), 구토(1.2%)와 설사(0.4%)의 순서로 발생하였으며, 변비, 두통, 탈모와 구내염은 없었다. 전체적으로 화학요법 주기가 경과할수록 독성이 약간씩 증가하는 경향을 볼 수 있었다. 이 중 식욕부진과 오심은 각 주기가 경과함에 따라 증가하는 추세를 보이고 있으며, 다른 독성들은 낮은 빈도를 나타내며 주기의 증가에 따른 독성의 증가는 없었다(Fig. 1). 비혈액학적 2등급 독성 중 식욕부진, 오심과 구토가 비록 빈도는 낮지만 주기가 경과하면서 기타 독성에 비해 상대적으로 좀더 많

**Table 3.** Incidence of National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria grade 1~2 toxicity: influence of gender, age, and TNM stage

	Gender	Age < 65 years old	TNM II/III
Anorexia	0.167	0.154	0.233
Nausea	0.553	0.478	0.483
Vomiting	0.153	0.598	0.665
Diarrhea	0.429	0.113	0.335
Constipation	0.220	0.589	0.128
Headache	0.064	0.522	0.517
Stomatitis	0.667	0.810	0.429
Alopecia	0.593	0.018	0.202

**Table 4.** Incidence in each cycle with National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria grade 1 and 2 non-hematological toxicity

	1st. cycle	2nd. cycle	3rd. cycle	4th. cycle	5th. cycle	6th. cycle	Total
Anorexia	15 (35.7)	15 (35.7)	20 (47.6)	25 (59.5)	25 (59.5)	29 (69.0)	129 (51.2)
Nausea	15 (35.7)	19 (45.2)	20 (47.6)	24 (57.1)	23 (54.8)	26 (61.9)	127 (50.4)
Vomiting	-	-	-	4 (9.5)	4 (9.5)	2 (4.8)	10 (4.0)
Diarrhea	-	1 (2.4)	-	2 (4.8)	3 (7.1)	-	6 (2.4)
Constipation	10 (23.8)	10 (23.8)	16 (38.1)	7 (16.7)	9 (21.4)	10 (23.8)	62 (24.6)
Headache	4 (9.5)	5 (11.9)	5 (11.9)	7 (16.7)	4 (9.5)	4 (9.5)	29 (11.5)
Stomatitis	-	-	1 (2.4)	-	-	-	1 (0.4)
Alopecia	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.8)	-	-	5 (2.0)
Total	45 (13.4)	51 (15.2)	63 (18.8)	71 (21.1)	68 (20.2)	71 (21.1)	369 (18.3)

( )=%.

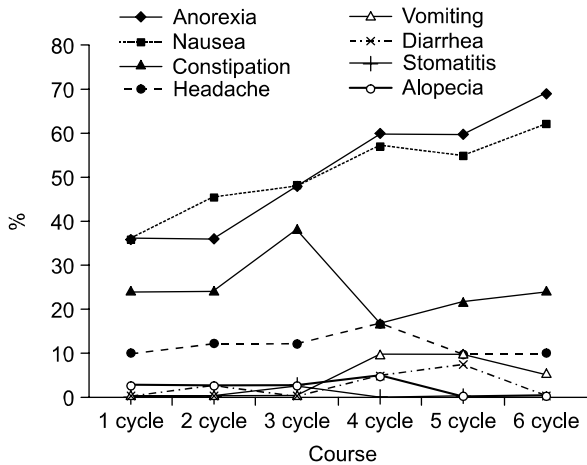


Fig. 1. Percentage of patients in each cycle with National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grade 1 and 2 non-hematological toxicity.

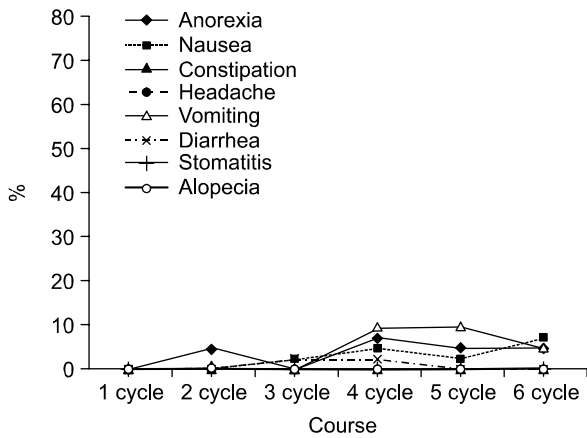


Fig. 2. Percentage of patients in each cycle with National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grade 2 non-hematologic toxicity.

이 발생하는 것을 볼 수 있었다(Fig. 2).

전체주기 동안 발생한 혈액학적 독성은 모두 1등급이었으며, 독성으로는 호중구 감소증(4.0%)과 ALT (serum alanine aminotransferase)의 증가(1.6%)였다. 백혈구수와 호중구수는 약간의 감소 소견을 보였으나 대부분 정상 범위 내에 있었다(Fig. 3). 혈색소는 수술 전에 비해 감소되어 있었으나 치료기간동안 회복하는 소견을 보였다(Fig. 4).

### 고찰

5-FU의 항암 효과를 높이기 위한 많은 임상시험들에서 5-FU의 농도와 노출기간이 5-FU 관련 세포독성

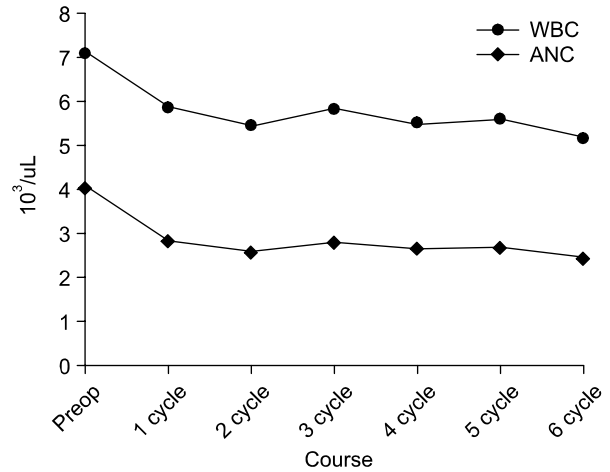


Fig. 3. Mean level of leukocytes (total WBC) and absolute neutrophils count (ANC) in each cycle.

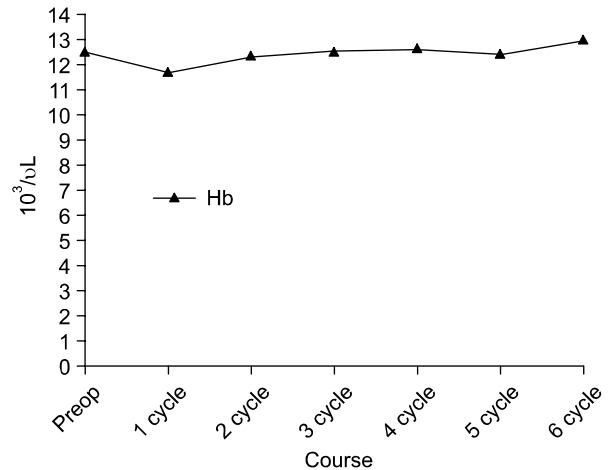


Fig. 4. Mean level of hemoglobin (Hb) in each cycle.

의 중요한 결정인자였으며,<sup>8</sup> 5-FU와 관련된 독성은 투여 용량과 투여 경로, 투여 스케줄에 따라 다양하게 나타났다. 일반적으로 5-FU 투여 시 발생할 수 있는 주된 임상적 독성은 크게 소화기계 독성, 수족중후군(hand-foot syndrome)과 골수독성 등으로 보고되고 있다. 이중 소화기계 독성이 가장 흔하며,<sup>9</sup> 구강점막의 궤양, 설사, 식욕부진과 오심 등이 발생할 수 있으며, LV과 병합투여 시 더 빈번하다고 한다.<sup>2,10</sup> 5-FU 치료와 관련된 다른 독성으로는 탈모, 손톱의 변화, 피부염, 전반적인 과색소침착 및 5-FU 투여한 정맥부위 피부의 색소 침착의 증가와 광 과민 반응과 같은 피부과적 부작용, 안검염, 누관의 협착증과 결막염 등과 같은 안구 부작용, 두통, 졸림 혹은 운동실조 같은 신경계 부작용과 심혈관계 부작용의 발생이 보고되었다.

초기에 발표된 연구들에서 5-FU 투여 시 심한 구내염과 설사가 발생하여 치료를 중단해야 하는 경우도 있었다.<sup>11</sup> 5-FU 투여용량과 투여 방법을 결정짓기 위한 여러 무작위 임상시험에서 5-FU 투여용량이 증가하면 임상적으로 심각한 독성이 증가하였다.<sup>12,13</sup> 그러나 어떤 환자들은 상대적으로 저용량의 5-FU에 전신적으로 노출되어도 독성을 보이는 반면에, 어떤 환자들은 상대적으로 고용량의 5-FU 전신 노출에 대해서 독성을 보이지 않았다. 이것은 5-FU의 임상적 독성에 있어 다른 요소가 있음을 의미하며, 숙주와 종양 조직에서 5-FU 대사의 차이가 임상적 독성과 항종양 효과를 결정짓는 중요한 인자일 것으로 여겨진다.

혈장에서 5-FU의 첫 반감기는 8~14분으로 매우 짧기 때문에 세포독성은 신속주입(bolus) 후 단지 2시간 정도 유지된다. 따라서 지속적인 세포독성을 유지하고 향상된 항암효과를 높이기 위한 방법으로 5-FU 지속정주(infusion)에 관한 여러 무작위 임상시험이 있었다. 6개의 무작위 임상시험에 관한 메타분석(meta-analysis)에서, 정주방법의 차이에 따라 나타난 5-FU 임상적 독성이 다르게 나타났는데, 5-FU 지속정주 시에는 수족 증후군(hand-foot syndrom) 유의하게 더 많이 발생하였고(34% vs. 13%), 5-FU 신속주입 시에는 3~4등급의 골수억제가 더 많이 발생하였다(4% vs. 31%).<sup>14,15</sup>

진행성 대장암의 치료로 5-FU의 치료효과를 증대시키기 위한 다른 방법으로 LV 조절 5-FU 임상시험서 단독요법으로 500 mg/m<sup>2</sup>/d 5-FU를 5일간, 신속주입 시, 치료 중 적어도 1회의 3등급 독성이 환자의 67%에서 발생하였고, 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>을 5일간, 신속주입과 고용량(200 mg/m<sup>2</sup>/d)과 저용량(20 mg/m<sup>2</sup>)의 LV를 병합하였을 시에는 각각 57%와 51%에서 발생하였다. 이 연구에서 5-FU/LV 병합요법의 용량-제한적 독성은 구내염이었으며, 5-FU와 저용량 LV 병합요법시 구내염은 환자의 80%로 가장 흔히 발생하였다. 심한 구내염은 고용량의 LV과 저용량의 LV 병합시 각각 30%와 26% 발생하여 5-FU 단독 투여 16%보다 흔하게 발생하였다.<sup>10</sup> 다른 연구에서는 5-FU(신속주입 혹은 지속정주)와 저용량 LV를 병합투여한 경우에서 심한 구내염을 포함하여 구내염이 가장 많이 발생하였다.<sup>16</sup> Sloan 등은 North Central cancer Treatment Group (NCCTG) 임상시험 6개의 메타분석에서 전체 구내염의 발생빈도는 57%(심한경우는 17%)로, 여성(63%)에서 남성(52%)보다, 65세 이상 환자군(61%)에서 65세 미만 군(54%)보다 유의하게 많이 발생한다고 보고하였다.<sup>17</sup> 이후의 보고에서 여성은 남성에 비해 설사, 구내염, 탈모와 백

혈구감소증 등이 유의하게 증가함을 보였다.<sup>18</sup> 그러나 본 연구에서는 단지 65세 이상 군에서 등급 1의 탈모가 유의하게 증가한 소견 외에는 성별, 병기간의 차이는 없었다.

설사는 5-FU 투여시 흔히 발생하는 부작용 중의 하나로, 5-FU의 투여용량 및 투여 일정에 따라 발생빈도가 다르게 보고되어 왔다. 대개 5-FU를 투여 받은 환자의 30~50%에서 설사가 발생하고, 10~30%에서 3~4등급의 심한 설사가 발생하는 것으로 보고되어 왔다. LV과 병합투여 시 설사의 발생빈도가 유의하게 증가함이 관찰되었고, 매주 5-FU의 투여로 생명을 위협하는 설사의 발생을 보고하였다.<sup>2,11</sup> 보고에 의하면 5-FU 신속주입과 고용량(200 mg/m<sup>2</sup>)과 저용량(20 mg/m<sup>2</sup>)의 LV과 병합투여 시 설사가 각각 61%와 64%에서 발생하여, 5-FU 단독투여 시의 발생빈도 43%보다 유의하게 많이 발생하였으나, 심한 설사의 발생률은 고용량과 저용량의 LV와 병합투여 시 각각 9%와 14%로 5-FU 단독투여 시 발생한 11%보다 더 흔하지는 않았다.<sup>10</sup> Leichman 등에 의한 5-FU 지속정주와 LV 병합투여의 효과에 관한 임상시험을 하였는데, 진행된 대장암 환자를 7개 군으로 나누어 5-FU를 투여하여 비교하였다. 매달 단독요법으로 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/d, 5일간, 신속주입하는 군과 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>, 5일간, 신속주입과 저용량(20 mg/m<sup>2</sup>)의 LV를 병합투여한 군에서 발생한 3~4등급 설사가 각각 10%와 12%로 유사하게 관찰된 반면에, 매주 고용량의 LV (500 mg/m<sup>2</sup>)와 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>/d)를 신속주입을 한 군에서 27%로 가장 높은 설사가 발생하였다. 5-FU를 지속정주한 다른 4군에서 3~4등급의 설사 발생률은 6~11%로 유사하였다.<sup>16</sup> 유럽에서 수행된 임상 3상 시험에서는 단독으로 고용량 5-FU 2,600 mg/m<sup>2</sup>/d를 매주, 24시간 동안 지속정주하는 요법에 비해 고용량의 LV를 병용투여한 군에서 3~4등급의 설사가 더 많은 빈도로 관찰되었다.<sup>19</sup> 이러한 소견들은 신속주입 혹은 지속정주이든 5-FU에 LV과 병합투여 시 설사의 발생이 유의하게 증가하는 것을 의미한다.

North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)은 저용량의 LV/5-FU 매달 투여하는 스케줄과 고용량 LV/5-FU 매주 투여스케줄을 비교하는 무작위 임상시험을 수행하였다.<sup>11</sup> 5-FU/LV 매달과 매주 투여 스케줄의 반응률은 유사하였으나, 독성의 범위가 다르게 나타났다. 매주 투여 스케줄에서 용량-제한적 설사는 더 흔하였고, 심한 점막염은 드문 반면에, 매달 투여 스케줄에서는 설사도 발생하지만, 점막염이 용량-제한하는 경

항이 있었다. 매주 투여 스케줄에서 생명을 위협하는 설사의 가능성에 대한 인식의 증가로 치료기간동안 주의 깊게 관찰하게 되었고, 독성의 초기 징후가 보이면 치료를 중단하였다. 본 연구에서는 항암화학치료 5일 후부터 다음 치료 기간 사이에 이러한 증상들이 악화되지 않았으며, 이 기간에 입원을 요하거나 생명을 위협하는 설사는 발생하지 않았다.

식욕부진과 구역은 5-FU의 흔한 부작용이며, 구토도 흔히 발생한다. 일반적으로 이러한 증상들은 치료 첫 주에 발생하며, 설사와 동반될 수 있으며, 항구토제에 의해 완화되며, 일반적으로 치료 후 2~3일 내에 호전된다. 보고에 의하면 오심과 구토가 각각 76% (심한 경우 10%), 46% (심한 경우 9%) 발생하였다고 보고되었다.<sup>20</sup> 다른 보고에 따르면, LV와의 병합 투여 시 2등급의 오심 및 구토가 11%, 구내염 14%, 설사 17% 발생하였으며, 3~4등급 오심 및 구토가 4%, 구내염 11% 그리고 설사가 8% 발생되었다.<sup>9</sup> 이들 보고보다 고용량의 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>)을 저용량의 LV (20 mg/m<sup>2</sup>)과 병합투여 한 본 연구에서는 3등급 이상의 심한 임상적 독성은 관찰되지 않았다. 이는 예방적 항구토제의 투여로 심한 오심이나 구토는 없었다고 생각한다. 설사와 구내염이 각각 2.4%, 0.4%로 설사가 구내염보다 흔하게 발생하였음이 관찰되었고, 각각의 발생빈도는 매우 적었으며, 3~4등급의 심한 설사나 구내염의 발생은 관찰되지 않았으나, 오히려 변비의 발생이 24.6%로 더 많이 관찰되었다.

Quick And Simple And Reliable (QUASAR) 다기관 연구보고에서 고용량의 LV 투여 시 저용량의 LV 투여 시보다 구내염이 유의하게 더 발생하였고, 설사나 구토/오심 및 혈액학적 독성은 유사한 빈도로 관찰되었으며, 피부과적, 심혈관계, 신경계 및 기타 다른 독성의 발생이 낮은 빈도이나 유사한 빈도로 관찰되었다. 고용량과 저용량의 LV를 투여 받은 환자의 33%와 30%에서 5-FU 용량의 감소가 있었다.<sup>21</sup> 심한 설사나 점막염, 골수 억제, 그리고 피부과적 독성의 빈도는 5-FU/LV의 매달 치료 스케줄에서 유의하게 높았다. 이 연구에서 고용량의 LV 치료적 이점이 없이 독성으로 인하여 용량을 감소하여야 했다. 본 연구에서는 치료 중 탈모가 2.0%에서만 관찰되었을 뿐 심혈관계, 신경계 및 기타 다른 독성은 관찰되지 않았으며, 투여 기간 중 독성으로 인한 5-FU의 용량 감소는 없었다.

초기연구들은 5-FU 투여 시 심한 골수억제가 발생한다고 보고하였다. 골수억제의 형태는 혈소판 감소증보다는 과립백혈구감소증(granulocytopenia)이 흔히 발

생하였다. 5일간 치료하는 스케줄에서 과립백혈구와 혈소판의 감소는 치료주기의 2~3주 사이에 최하가 되었다가 회복이 되는 경향을 보였고, 매주 5-FU를 신속주입하는 스케줄에선 일반적으로 골수억제가 투여 4주째 이후 발생하였다. Poon 등의 5-FU/LV (425 mg/m<sup>2</sup>/20 mg/m<sup>2</sup>) 임상시험서 관찰된 혈액학적 독성으로 백혈구와 혈소판의 감소가 전체적으로 각각 83%, 28%에서 관찰되었으며, 특히 백혈구 수가 <2,000 u/L인 환자는 21%로, 5-FU 500 mg 단독 투여 시 관찰된 48%보다는 유의하게 감소된 소견을 보였다. 저용량의 LV과 병용 투여 시 백혈구 감소와 감염으로 치료관련 사망은 없었으나, 고용량의 LV 병합투여 시 0.2%에서 발생하였다.<sup>10</sup> 다른 보고에서 2등급의 백혈구와 혈소판의 감소가 각각 7%, 1% 발생하였고 3~4등급의 백혈구와 혈소판의 감소가 각각 2%에서 발생을 보고하였다.<sup>9</sup> Leichman 등의 연구에서 골수 억제는 5-FU 신속주입한 경우에 지속정주시보다 심하게 나타나 3~4등급의 과립백혈구 저하증이나 빈혈이 보다 많이 발생하였다.<sup>16</sup> 본 연구에서 매 4주마다 화학치료 직전 혈액학적 검사를 하여 백혈구 수와 혈소판의 수가 최저가 되는 시기를 알 수는 없었다. 그러나 다음 화학치료 직전에 검사한 백혈구 수와 혈소판의 수는 전반적으로 수치가 약간 감소하였으나, 정상범위에서 관찰되었고, 화학치료 후부터 다음 치료주기 사이 기간동안에 심한 골수 저하로 인한 감염이나 기타 다른 합병증으로 입원치료를 요하거나 용량을 감소해야 하는 경우 혹은 치료가 미루어진 경우는 없었다(Fig. 3). 전체적으로 혈액학적 독성의 발생 빈도는 비혈액학적 독성과는 달리 주기가 지날수록 감소하는 추세를 보여주었다.

## 결 론

본 연구에서는 5-FU와 LV의 병용 정주 화학보조요법을 받은 환자들에서 기존에 서구에서 보고된 여러 가지 독성들이 나타났다. 그러나 문헌에 보고된 것 보다 본 연구의 환자들에서 심한 독성의 발생은 없었고, 임상적으로 매우 낮은 빈도의 독성이 발생하였다. 이러한 결과는, 비록 이 연구의 환자 수가 매우 제한적이기는 하나 임상 독성에 있어 서구와는 다른 요소가 있음을 예측하게 한다. 따라서 대장암 항암화학보조요법에서 5-FU를 근간으로 한 치료에서 관찰되는 독성에 대한 보다 규모가 크고 세밀한 연구를 시행함으로써 우리나라 환자들을 대상으로 한 이상적인 용량, 투여 경로 및 일정의 결정이 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Petrelli N, Duoglass HO, Herrera L Jr, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989;10:1419-26.
- Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in term of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
- Santi DV, McHenry CS, Raines RT, Ivanetich KM. Kinetics and thermodynamics of the interaction of 5-fluoro-2'-deoxyuridylate and thymidylate synthase. *Biochemistry* 1987;26:8606-13.
- Ullman B, Lee M, Martin DW Jr, Santi DV. Cytotoxicity of 5-fluoro-2'-deoxyuridine: requirement for reduced folate cofactors and antagonism by methotrexate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:980-3.
- Radparvar S, Houghton PJ, Houghton JA. Effect of polyglutmylation of 5, 10-methylenetetrahydrofolate on the binding of 5-fluoro-2'-deoxyuridylate to thymidylate synthase purified from a human colon adenocarcinoma xenograft. *Biochem Pharmacol* 1989;38:335-42.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
- National Cancer Institute. COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC): version 2.0. 1999. <http://ctep.cancer.gov/forms/ctcv2nom-4-30-99-final3.pdf>.
- Grem JL. 5-fluorinated pyrimidines. In: Chabner BA, Longo DL, editors. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996, pp. 149-210.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer: International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-63.
- Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1407-18.
- Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Mailliard JA, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:14-20.
- Grem JL, McAtee N, Murphy RF, Hamilton JM, Bails F, Steinberg S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of recombinant human granulocyte-macrophage-colony stimulating factor given in combination with fluorouracil plus calcium leucovorin with in metastatic gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12:560-8.
- Santini J, Milano G, Thyss A, Renee N, Viens P, Ayela P. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1989;59:287-90.
- Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *Meta-Analysis Group In Cancer. J Clin Oncol* 1998;16:301-8.
- Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *Meta-Analysis Group In Cancer. J Clin Oncol* 1998;16:3537-41.
- Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, Tangen CM, Ardan B, Doroshow JH, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995;13:1303-11.
- Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Okuno S, Nair S, Barton DL. Sex differences in fluorouracil-induced stomatitis. *J Clin Oncol* 2000;18:412-20.
- Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, Vargas-Chanes D, Nair S, Cha SS. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1491-8.
- Schmöll HJ, Köhne CH, Lorenz M. Weekly 24h infusion of high dose 5-fluorouracil with or without folinic acid vs. bolus 5-FU/LA (NCCTG/Mayo) in advanced colorectal cancer: a randomized Phase III trial of the EORTC, GITCCG and AIO. *Proc AM Soc Clin Oncol* 2000;19(abstr):241A.
- Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:1967-72.
- Comparison of fluorouracil with additional levamisole, high dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Quasar Collaborative Group. Lancet* 2000;355:1588-96.