

## 두경부 편평세포암종에 대한 UFT 투여 후 항종양효과에 관한 제2상 임상 연구

고려대학교 의과대학 이비인후 - 두경부외과학교실

최종욱 · 최 건 · 정광윤

= Abstract =

### A Phase II Study on UFT Therapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Jong Ouck Choi, M.D., Geon Choi, M.D., Kwang Yoon Jung, M.D.

*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University,*

*College of Medicine, Seoul, Korea*

A Phase II study of UFT which is a mixture of Tegafur and Uracil was conducted in two institutions during past two years. Ninety-four patients of head and neck squamous cell carcinoma entered this trial, of which sixty-eight were evaluated. Among those, thirty-six cases were previously untreated and thirty-two cases were recurrent.

UFT was administrated orally at a daily dose of 400mg/m<sup>2</sup> for eight weeks.

The results were as following :

1) Overall response was 30.88%, but for 38.36% for 36 cases of the untreated cases, 21.88% for 32 cases of recurrent cases.

2) UFT was more effective in early stage and well differentiated squamous cell carcinoma and UFT tended to reduce the tumor size maximally at fourth or fifth week.

3) There was no serious side effects except mild gastrointestinal disturbances such as nausea and vomiting, which were recovered immediately after stop or reducing a daily dose.

Therefore, UFT therapy is clinically effective for head and neck squamous cell carcinoma and also may be useful for combination or palliative chemotherapy because of mild side effects.

**KEY WORDS :** Head and neck squamous cell carcinoma · Chemotherapy.

### 서 론

두경부에 발생한 편평세포암종은 국소성이 높아 종래에는 방사선요법 또는 수술요법이 우선적으로 선택되어져 왔으나, 최근 선행항암화학요법을 시도함으로써 암종의 축소율을 높임은 물론 축소

정도를 중요한 예후인자로 삼는 경향이 있다<sup>2)4)</sup>.

현재 주로 사용하고 있는 선행항암요법제인 cisplatin, 5-FU 등 대부분이 주사제이며 부작용이 심하여 통원사용에 한계가 있어, 최근 경구용 항암화학제제인 UFT가 개발되어 위장관 및 자궁경부에 발생한 암종에 단독 또는 병합요법으로 적용한 결과

항종양효과를 인정받고 있다<sup>9)13)18)</sup>.

UFT는 종양조직에 항암제의 농도를 집중시키고자 개발된 것으로 Tegafur와 Uracil의 복합제로서 Tegafur는 체내에서 5-FU로 변환되어 종양세포의 DNA합성장애 및 RAN의 기능장애를 일으켜 항암효과를 나타내며, 이 과정에 Uracil을 첨가하여 5-FU의 불활성화를 저해함으로써 항종양 상승효과가 있도록 하였으며, 5-FU의 급격한 혈중농도를 방지함으로써 부작용을 최소화시켜 장기간 투여가 가능토록 하였다<sup>7)8)</sup>.

이에 저자들은 두경부 편평세포암종에 대한 선행항암화학요법제로 가장 장기간 주사용으로 사용하는 5-FU대신 보다 투약이 간편한 경구용 UFT를 투여함으로써 대치의 가능성을 알아보고, 치료법의 선택에 한계가 많은 재발암에 대한 고식적 항암효과를 알고자 제 2상 임상시험에 착수하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 대 상

연구대상은 1991년 9월부터 1993년 8월까지 본원 이비인후-두경부외과학교실에 내원한 환자중 병리조직학적 검사에서 두경부에 발생한 편평세포암종으로 확진된 94례중 UFT 복용기간이 6주 이상이고, 투약중지 후 4주 이상 추적관찰이 가능하였던 68례(후두암 20례, 상악암 17례, 구강암 14례, 비인강암 9례, 구인두암 4례, 하인두암 4례)를 대상으로 하였다.

대상중 32례는 일차치료 종결 6개월이 지난 후 원발병소 또는 경부림프절에 재발암이 있었던 경우이다(Table 1, 2).

대상의 평균 연령은  $52.32 \pm 9.44$ 세이었으며, 남녀비는 13.5 : 1이었다. 대상의 선별은 본인의 의사를 최대한 존중하였으며 보건사회부 약안 65625-786 항암제 임상시험 평가지침중 제 2상 임상시험 대상요건에 맞도록 택하였으며<sup>3)</sup>, 암종의 원발병소는 다양하였으나 내시경소견 또는 전산화단층촬영상 쉽게 계측이 가능하였다.

대상에서 의도적으로 제외된 경우는 첫째 30세 이하 70세 이상의 연령층, 둘째 일상생활 수행능력이 50% 이하인 환자, 셋째 투약전 4개월 이내에 타 항암제를 복용한 병력이 있거나, 방사선요법

또는 근치수술을 시행받은 병력이 있는 환자, 네째 잔류암으로 추정되거나 중복암이 있는 환자, 다섯째 임신의 가능성이 있는 환자들이다.

## 2. 방 법

### 1) 투여방법

UFT의 투여전 간장, 신장, 심폐 및 조혈기능 등의 검사상 장애가 없는 것을 확인한 후 투여 용량은 매일  $400\text{mg}/\text{m}^2$ 을 2~3회 분할하여 8주간 경구 투여하였다. 투약후 1~2주마다 혈액, 뇨, 간기능 검사 및 BUN, Creatinine, 전해질 농도와 흉부 X-선 촬영을 시행하여 백혈구수가 3,000/ml, 혈소판수 100,000/ml 이하로 감소하거나 기타 환자가 느끼는 부작용의 정도에 따라 감량 또는 투약을 일정 기간 중지하였다.

### 2) 항암효과의 판정

효과판정은 4주 이상 투약이 가능하였던 예들에 대하여 투약중 매 2주마다 이학적소견이나 내시경소견을 전향적으로 기록하여 항암효과를 관찰하였

**Table 1.** Primary sites and tumor stage of the untreated cases

Primary sites	Tumor stage				Total
	I	II	III	IV	
Larynx	3	3	5	4	15
Maxilla	—	—	3	7	10
Oral cavity	—	2	4	—	6
Nasopharynx	—	—	—	4	4
Tonsil	—	—	1	—	1
Total	3	5	13	15	36

\* Classified by AJCC(1992)

**Table 2.** Primary sites and tumor stage of the treated cases

Primary sites	Tumor stage	
	R1	R2
Larynx	—	5
Maxilla	—	7
Oral cavity	1	7
Nasopharynx	—	5
Tonsil	—	3
Hypopharynx	—	4
Total	1	31

\* Classified by AJCC(1992)

으며, 최종 평가는 투여 종결 후 3~4주째 내시경 검사소견과 전산화단층촬영소견을 근거로 축소율을 다음과 같이 구하였다.

$$\text{축소율(\%)} = \frac{(\text{치료전의 최장직경}) - (\text{치료후의 최장직경})}{\text{치료전의 최장직경}} \times 100$$

항암효과는 WHO판정 기준에 따라 평가하였으며, 완전관해(complete response; 이하 CR로 약함)는 적어도 4주 이상 암종이 소실되고 새로운 병변이 나타나지 않는 경우로 하였고, 부분관해(partial response; 이하 PR로 약함)는 측정가능한 모든 병변의 축소율이 50% 이상인 경우로 하였다. 불변(no change; 이하 NC로 약함)은 새로운 병변의 출현이 없이 축소율이 50% 미만인 경우로 하였고, 진행(progressive disease; 이하 PD로 약함)은 측정가능한 병변이 25% 이상 증대되었거나 새로운 병소가 나타나는 경우로 하였다<sup>2)</sup>.

주효율의 판정은 완전관해와 부분관해만 있는 경우를 효과가 있다고 판정하여 구하였다.

### 3) 부작용의 판정

혈액, 뇨, 간기능검사, 전해질농도, 기타 BUN, Creatinine 및 흉부 X-검사와 설문에 의한 전신상태, 위장장애, 피부 또는 구강점막의 변화 등을 매 2주마다 검사하여 관찰하였다.

## 결 과

### 1. UFT 투여효과(Fig. 1)

이전에 어떠한 방법으로도 치료한 경험이 없었던 36례중 4례는 완전관해를 보였으며, 10례는 부분관해, 15례는 불변, 7례는 진행을 보여 주효율은 38.89%이었다.

일차치료 후 재발이 있었던 32례중에서는 완전관해를 보인 경우가 한례도 없었으며, 부분관해 7례, 불변 19례, 진행 6례로서 주효율은 21.88%이었으며 재발암에서 UFT의 효과가 떨어졌으며 전체대상 68례에 대한 평균 주효율은 30.88%이었다.

### 2. 암종의 임상적 병기에 따른 효과(Table 3)

치료 경험이 없었던 36례를 대상으로 관찰하였으며, 제 1 병기 3례중 완전관해, 부분관해 및 불변이

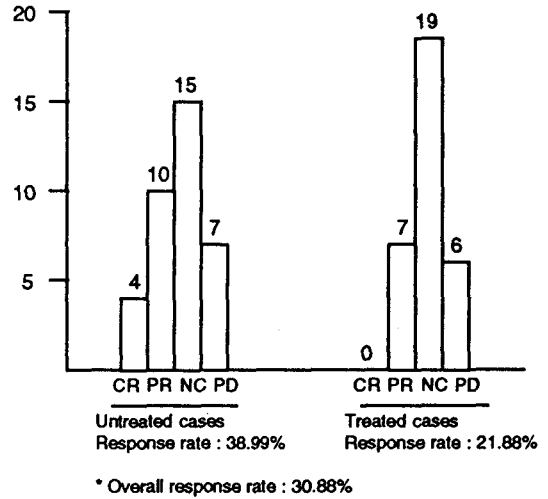


Fig. 1. Clinical response rate after UFT therapy in the sixty-eight cases of head and neck squamous cell carcinoma.

Table 3. Clinical response after UFT therapy according to tumor stage of the untreated cases (N=36)

Clinical stage	No. of cases			
	CR	PR	NC	PD
I (N=3)	1	1	1	—
II (N=5)	3	1	1	—
III (N=13)	—	5	3	5
IV (N=15)	—	3	10	2

각각 1례씩이었고, 제 2 병기 5례중 완전관해 3례, 부분관해 1례, 불변 1례, 제 3 병기 13례중 완전관해는 없었고, 부분관해 5례 불변 3례, 진행 5례, 제 4 병기 15례중 완전관해는 없었고, 부분관해 3례, 불변 10례, 진행 2례이었다.

### 3. 암종의 병리조직학적 분화도에 따른 효과 (Table 4)

치료 경험이 없었던 36례를 대상으로 관찰하였으며, 분화도가 좋았던 17례중 완전관해 2례, 부분관해 5례, 불변 6례, 진행 4례, 분화도가 중등도였던 10례중 완전관해 2례, 부분관해 3례, 불변 3례, 진행 2례, 분화도가 나쁜 6례중 완전관해는 없었고, 부분관해 2례, 불변 1례, 진행 3례이었으며, 미분화암종 3례중 완전 또는 부분관해는 한례도 없었으며, 불변 1례, 진행 2례가 있었다.

**Table 4.** Clinical response after UFT therapy according to histopathologic grading of the untreated cases(N=36)

Pathologic grading	No. of cases			
	CR	PR	NC	PD
1 (N=17)	2	5	6	4
2 (N=10)	2	3	3	2
3 (N=6)	—	2	1	3
4 (N=3)	—	—	1	2

**4. 재발암의 임상적 병기에 따른 효과(Table 5)**

재발암 32례중 1례를 제외하고는 모두 육안적으로 관찰이 가능할 정도의 병변이었다. 병리조직학적으로만 재발이 확인되었던 1례는 UFT 투여후에도 병변이 진행되었으며, 육안적으로 재발이 관찰되었던 31례중 완전관해는 한례도 없었고 부분관해 7례, 불변 19례, 진행 5례이었다.

**5. UFT 투여 후 치료효과와 발현 시기(Fig. 2)**

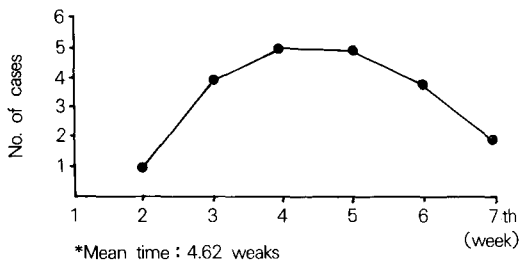
UFT 투여후 관찰기간중 종양의 축소율이 50% 이상일 때를 치료효과 발현시기로 측정하였으며, 투여후 2주째 1례, 3주째 4례, 4주 및 5주째 각각 5례, 6주째 4례, 7주째 2례로서, 4주 및 5주째가 가장 많았다.

**6. 부작용(Table 6)**

연구대상 68례중 부작용으로 투약을 중지하였던

**Table 5.** Clinical response after UFT therapy according to recurrent tumor stage of the treated cases

Recurrent tumor stage	No. of cases			
	CR	PR	NC	PD
R1	—	—	—	1
R2	—	7	19	5



**Fig. 2.** Time for 50% or more regression of tumor after UFT therapy.

**Table 6.** Toxic effects after UFT therapy

Toxicity	No. of cases		
	Untreated	Treated	Total(%)
Anorexia	10	14	24(35.3)
Nausea and vomiting	8	4	12(17.6)
Diarrhea	3	2	5( 7.4)
General malaise	3	5	8(11.8)
Alopecia	—	1	1( 1.5)
Hepatic toxicity	1	—	1( 1.5)
Anemia	—	—	—( 0.0)
Leukopenia	1	2	3( 4.4)
Thrombocytopenia	—	1	1( 1.5)

경우는 없었고 용량을 감량하거나 투약을 일시 중단함으로써 부작용을 극복할 수 있었다.

부작용으로는 식욕부진 24례, 오심 및 구토 12례, 설사 5례, 전신권태 8례, 탈모 1례, 간기능장애 1례, 백혈구감소 3례, 혈소판감소 1례가 있었으며, 치료경험이 없었던 경우와 재발암간에 유의한 차이는 없었다.

**고 안**

두경부에 발생한 암종에 대한 5-FU의 동맥내 투여는 51%의 높은 주효율을 나타내나 정맥내 투여는 불과 15%의 낮은 반응율을 보이고 있다. 이러한 이유는 종양의 국소조직내에 5-FU의 수치가 증가하여 항암효과가 상승되기 때문이라고 주장한다(6)9).

종양조직내에 항암제의 농도를 집중시키고자 개발된 UFT는 Tegafur와 Uracil의 복합체로서 Tegafur가 체내에서 5-FU로 변환되어 항암효과를 나타낸다. 5-FU의 복합체인 Futrafur을 두경부 암종에 단독 투여시 25%의 주효율을 보였으나, Inuyama 등은 UFT를 투여함으로써 40%의 높은 반응율을 보였다고 보고한 바 있다(7)8)9)10).

여러학자들이 두경부에 발생한 다양한 병리조직학적 암종에 대하여 UFT에 대한 제 2 상 임상시험을 한 결과 25~42%의 주효율을 보고하였으나(14)15)17), 현재까지 편평세포암종에 단독으로 투여한 결과를 보고한 적은 없다. 다만 Nakajima등이 UFT와 ADM을 병합하여 선행항암화학요법으로 투여하한 결과 37.9%의 높은 주효율을 보고하고 있다(5)15)16).

저자들의 성적에서 UFT만을 단독으로 투여하여 이전에 치료경험이 없었던 편평세포암종에서는 38.9%의 비교적 높은 주효율을 보였고, 이들은 주로 분화도가 좋은 초기병변들이었으며, 재발암에서도 21.8%의 주효율을 보여 평균 주효율이 30.88%로서 Futraful에 비하여 높은 반응율을 보이고 있다.

Inuyama등은 UFT의 투여방법 및 용량에 대하여 매일 600mg의 용량을 투여할 경우 50% 이상의 축소율을 보이는 기간이 최소 1주에서 최대 12주까지 평균 4.3주가 걸렸으며, 실제 18례를 관찰한 결과 7례에서 50% 이상의 축소율을 보이는데 2주가 걸렸다고 보고하고 있다. 따라서 UFT의 항종양효과는 2~3주가 필요하다고 보고하고 있으나<sup>9)10)</sup>, 저자들의 경험에서 4~5주 전후가 가장 많은 분포를 보여 적어도 5주이상은 투약하여야 할 것으로 사료되었다.

부작용은 대부분의 학자들이 40% 내외에서 위장관계의 장애를 보고하면서 진토제와 같이 투여하도록 권하고 있으나<sup>11)12)</sup>, 저자들의 성적에서는 진토제를 사용하지 않고 투여한 결과 약 25%에서 위장관계 부작용을 보였으며, 대부분의 경우 감량이나 일시 중단으로서 회복이 가능하여 부작용은 비교적 경미한 것으로 사료된다.

저자들이 재발암 32례에 대한 고식적 항암효과를 보기 위하여 UFT를 투여한 결과 약 22%의 반응율을 보여 비교적 만족할만한 성적을 나타냈다. 현재까지 두경부에 발생한 재발암에 대하여는 치료법의 선택에 한계가 많아 향후 소량의 Cisplatin 또는 OK-432 등 타약제와의 병합으로 재발암의 치료에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 김 등은 재발암에 대하여 적극적인 구제수술로서 20%의 구제율을 얻었으나 평균 생존기간은  $11.7 \pm 8.6$ 개월로 추천할만한 방법은 아니라고 보고하여<sup>1)</sup>, 향후 UFT의 투여가 의사는 물론 환자를 위하여서도 고식적 치료에 많이 이용될 것으로 생각되며, 방사선요법과 병용 또는 술후 보조요법으로도 효과가 높을 것으로 기대되어 더 많은 연구가 있을 것으로 기대된다.

## 요 약

두경부에 발생한 편평세포암종 68례(재발암 32례

포함)에 대하여 UFT(400mg/m<sup>2</sup>)를 6~8주간 경구 투여한 후 항종양효과를 관찰한 제 2상 임상시험 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 치료 경험이 없었던 두경부 편평세포암종 32례에 대한 주효율은 38.89%, 재발암종 32례에 대한 주효율은 21.88%로서, 평균 주효율은 30.88% 이었다.

2) 암종의 병기에 따른 주효율은 임상적으로 초기병기에서 높았으며, 병리조직학적으로 분화도가 좋은 경우에 높았고, 치료효과의 발현시기는 4주와 5주째가 높은 경향을 보였다.

3) 부작용은 식욕부진, 오심 및 구토가 다수 있었으나 용량을 반으로 감량하거나 일시 중단함으로써 극복이 가능하였으며 중증 부작용은 없었다.

이상의 성적에서 UFT는 두경부 편평세포암종에서 항암효과가 있으며, 투여방법이 간편하고 부작용이 적어 병합항암화학요법이나 고식적 항암화학요법으로 널리 이용될 수 있을 것으로 생각되었다.

## References

- 1) 김택언·최종욱: 재발성 경부 임파전이암에 관한 연구. *대한이비인후과학회지* 34 : 1298-1304, 1991
- 2) 김문중 역: 암화학적요법. 서광의학서림, 1991
- 3) 보건사회부: 항암제 임상시험 평가지침. 보건사회부 예규 제650호, 1993
- 4) 김노경·김진복·박상철 등: 종양학, 개정판. 서울대학교 출판부, 1988
- 5) 임 철·노승무·윤완희 등: 암환자에서 UFT 화학요법의 임상적 효과. *충남의대잡지* 16 : 1-5, 1989
- 6) Eguchil S, et al : *Minimum effective concentration of the anticancer drug 5-FU based on its tissue level after regional intraarterial injection. Cancer and Chemotherapy* 6(suppl. II) : 373-377, 1979
- 7) Fujii S, et al : *Effect of uracil and its derivatives on antitumor activity of 5-fluorouracil and 1-(2-tetrahydrofuryl)5-fluorouracil. Gann* 69 : 713-722, 1978
- 8) Fujii S, et al : *Study on combined therapy with FT-207, a derivative of 5-FU, and uracil. Cancer and Chemotherapy* 6 : 377-384, 1979
- 9) Inuyama Y : *Phase II study of UFT for head and neck cancer. Cancer and Chemotherapy* 16 : 237-285, 1989

- 10) Inuyama Y : *Chemotherapy for Head and Neck Cancer*(Kanehara Shuppan Co., Tokyo 1979)
- 11) Jato JG, et al : *Effect of deoxyuridine coadministration on toxicity of fluorouracil and fluorouridine. J Pharm Sci 64 : 934-949, 1975*
- 12) Kimura K, et al : *Enhancement of the anticancer effect by dosage form change-Oil bleomycin and FT-207 suppositories and concomitant use with uracil. Cancer and Chemotherapy 6 : 237-243, 1979*
- 13) Komiyama S, et al : *UFT therapy for terminal cancer of the head and neck. J Otolaryngol Jap 26 : 1003-1006, 1980*
- 14) Mukherjee KL and Heidelberger C : *Studies on fluorinated pyrimidines IX. J Biol Chem 235 : 433-437, 1960*
- 15) Nakajima O, et al : *Phase I and phase II clinical trials of a mixture(UFT) of 1-(2-tetrahydrofuryl) 15-fluorouracil and uracil. Cancer and Chemotherapy 7 : 1558-1568, 1980*
- 16) Nakajima T, et al : *Antitumor effect of UFT against Head and Neck malignant tumors-Clinical and Histochemical Study-. Cancer and Chemotherapy 8 : 885-891, 1981*
- 17) Schumacher HJ, et al : *Potentialiation of the teratogenic effects of 5-fluorouracil by natural pyrimidines. II. Biochemical aspects. Teratology 2 : 99-106, 1969*
- 18) Taguchi T, et al : *Specific increase in the cancer tissue level of 5-FU after simultaneous oral administration of uracil and FT-207(II). Cancer and Chemotherapy 5 : 1167-1172, 1978*