

5-Fluorouracil, Leucovorin과 병용 투여된 Oxaliplatin의 Dose Intensity가 재발된 전이성 대장암 치료에 미치는 영향

정경주^{ab} · 최승기^{bc} · 오정미^a

^a숙명여자대학교 임상약학대학원, ^b포천중문의과대학교 분당차병원 약제부,
^c포천중문의과대학 약리학교실

Dose Intensity of Oxaliplatin in 5-Fluorouracil and Leucovorin Regimens in Pretreated Metastatic Colorectal Cancer

Kyong Ju Jeong^{ab}, Seung Ki Choi^{bc}, and Jung Mi Oh^a

^aGraduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, 140-742, Korea

^bDepartment of Pharmacy, Pundang CHA General Hospital

^cDepartment of Pharmacology, College of Medicine, Pochon CHA University,
Sungnam, Kyonggi-do, 463-712, Korea

Studies of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in pretreated metastatic colorectal cancer showed that oxaliplatin dose intensity is important prognostic factor for objective response rates and progression-free-survival (PFS). To evaluate response rates, PFS and toxicity according to oxaliplatin dose intensity, we retrospectively analyzed data from patients with metastatic colorectal cancer received oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin regimens. Sixty-three patients were reviewed in this study, 42 patients received low dose intensity oxaliplatin (LDI: ≤ 85 mg/m²/2wks) and 21 patients high dose intensity oxaliplatin (HDI: >85 mg/m²/2wks). Objective responses occurred in 10 (47.7%) HDI patients and 9 (21.4%) LDI patients ($p = 0.014$). Median PFS was 24.7 weeks in HDI group, with 45.1% of HDI patients progression free at 6 months, and 20.5 weeks in LDI group, with 33.5% of LDI patients progression free at 6 months ($p = 0.344$). Increased oxaliplatin dose intensity was not associated with neutropenia, thrombocytopenia, neuropathy, nausea and vomiting. This study showed that oxaliplatin dose intensification significantly improves objective response rate in pretreated metastatic colorectal cancer without increasing severe toxicity.

□ Key words – Oxaliplatin, metastatic colorectal cancer, dose intensity, objective response, progression free survival

2001년 한국 중앙 암등록사업 연례보고서에 따르면 대장암은 우리나라에서 지난 1년간 남성에게서 4위, 여성에게서 3위의 등록분율을 보이고 있고, 발생비율로는 여성에게서 유방암 다음으로, 남성에게서는 전립선암 다음으로 높은 증가율을 나타내고 있다.¹⁾ 2000년 미국의 암발생 순위에 의하면 대장암은 남녀 공히 2위를 차지하고 있고²⁾ 우리나라도 대장암 발병률 및 사망률이 점차 서구 선진국들과 유사하게 증가하는 양

상을 보이고 있다. 대장암은 원격 장기로의 전이가 잘 되는 암으로서 가장 흔히 전이되는 원격 장기는 간이며, 이러한 원격 장기의 전이성 대장암의 5년 생존율은 12%로 보고되고 있다.³⁾ 따라서 전이성 대장암의 치료는 주로 고식적(palliative) 치료에 머물게 되어, 치료의 목적이 생존 기간의 연장과 삶의 질을 개선하는 것이 된다.⁴⁾

5-Fluorouracil (이하 5FU)은 지난 40년간 전이성 대장암에 가장 많이 사용해진 항암제로 단독 투여 시 반응률(objective response rate)이 통상 10-20%, 전체생존율(median overall survival)이 10개월로⁵⁾, leucovorin (이하 LV)을 병용하는 항암요법으로 5FU의 대장암에 대한 반응률을 2배 가량 증가시킨다.^{4,5)} 5FU

교신저자: 오정미

숙명여자대학교 임상약학대학원

서울시 용산구 청파동 2가

Tel: 02-710-9560, Fax: 02-716-9404

E-mail: jmoh@sookmyung.ac.kr

를 포함하는 항암요법에 반응하지 않거나 치료 도중 재발하는 전이성 대장암의 치료에 2차적으로 사용할 수 있는 약물은 거의 없었으나 최근 몇년 사이 oxaliplatin과 irinotecan (CPT-11)을 비롯한 몇 종의 신약이 개발되어 임상에서 사용되고 있다.⁶⁾ Oxaliplatin은 1,2-diaminocyclohexane (DACH) platinum compound로 대장암에 효과를 보이는 최초의 백금화합물로서 여타 백금화합물과 같이 DNA내 가닥 사이 또는 가닥 내에서 교차결합을 형성하는 알킬화제와 유사한 작용 기전으로 *in vitro*와 *in vivo*에서 5FU 저항성 세포에서도 5FU와 상가적이거나 상승적인 효과를 보이는 약물이다.⁴⁾ 전치료를 받았던 진행성 대장암 환자를 대상으로 oxaliplatin 85 mg/m²와 LV5FU를 2주마다 투여한 Andre 등의 연구에서는 총 반응률 20%와 무진행생존률(progression free survival, PFS) 중앙값이 6개월로 보고 하였으며⁹⁾, oxaliplatin 130 mg/m²을 3주 간격으로, LV5FU를 1주 간격으로 투여한 Gamelin 등의 연구에서는 총 반응률 37%와 무진행생존률 중앙값 5.8개월의 결과를 나타내었다.⁶⁾ de Gramont 등의 연구에서는 oxaliplatin 100 mg/m²과 LV5FU를 2주마다 투여하여 총 반응률은 46%와, 무진행생존률 중앙값 7개월의 효과를 볼 수 있었다.¹¹⁾ 또한 Levi 등은 125 mg/m²의 oxaliplatin을 LV5FU와 점적속도조정방식(chromomodulated method)으로 투여하여 총 반응률 58%와 무진행생존률 중앙값 10개월의 결과를 발표하였다.¹²⁾

국내 대장암 환자를 대상으로 연구한 이근석 등의 논문에서는 oxaliplatin 85 mg/m²과 5FU 2,800-3,400 mg/m², LV 150 mg/m²을 2주마다 투여했을 때 반응률 28%와 무진행생존률 중앙값 5.9개월의 결과를 발표하였고,¹³⁾ 김지연 등의 연구에서는 oxaliplatin 100 mg/m²과 5FU 3,000 mg/m², LV 80 mg/m²을 3주 마다 투여했을 때 반응률이 21% 이었다.¹⁴⁾

Maindault-Goebel 등의 연구에서는 oxaliplatin의 dose intensity (이하 DI)가 화학요법의 반응률에 미치는 효과를 분석한 결과, oxaliplatin의 효과는 용량 의존성을 보이는 것으로 나타나, 85 mg/m²을 투여한 환자에서의 반응률은 20% 이었으나 100 mg/m²을 투여한 환자에서의 반응률은 40-58%까지 향상되었다. 또한 oxaliplatin의 투여용량이 자기 다른 3가지 연구를 후향적으로 분석한 연구결과에 의하면 oxaliplatin의 received DI가 85 mg/m²/2wks 보다 큰 환자에서 그 이하인 환자보다 유의하게 높은 반응률과 무진행생존률을 보였다.¹⁵⁾

복합화학요법제의 dose-intensification은 1980년대 중반부터 임상연구에서 논의되어 왔는데, received dose intensity (이하 RDI)는 단위 시간 당 약물의 투여량(예, mg/m²/wk)으로 나타낼 수 있다.^{10,15)} 따라서 복합화학요

법의 투여 간격이나 요법과 무관하게 용량-반응 상관관계(dose-response relationship)를 나타낼 수 있고, 후향적인 연구에서 특정 항암제의 실제 투여량을 계산하여(RDI) 특정 암치료에 있어서 복합화학요법의 DI가 중요한 예후 인자(prognostic factor)인지를 분석할 수 있다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 국내의 재발된 전이성 대장암 환자를 대상으로 oxaliplatin의 RDI를 분석하고자 하며, 그 분석 결과를 통하여 oxaliplatin의 투여 용량이 항암제의 반응률 및 무진행 생존률, 독성 등에 유의성 있는 영향을 미치는지 평가를 하고 oxaliplatin의 투여 용량 이외에 전이성 대장암 환자의 무진행 생존률에 영향을 미치는 예후 인자를 분석하고자 한다.

연구방법

1. 연구대상

서울 A병원에서 1999년 6월 1일부터 2001년 10월 31일까지 oxaliplatin을 5주기 이상 투여받은 환자와, B병원서 2000년 5월 1일부터 2001년 10월 31일까지 oxaliplatin을 5주기 이상 투여받은 환자들의 의무 기록지를 후향적 방법으로 조사하였다.

조직학적으로 진단된 대장암(직장 및 결장암) 환자로써 이전에 수술 또는 5FU를 포함하는 복합화학요법을 투여 받았으나, 하나 이상의 전이가 검사상 증명된 환자(병기 4, 듀크 병기 D)로서 5주기 이상의 oxaliplatin+LV5FU를 투여 받은 환자를 대상으로 하였고, 처음 진단 시 이미 전이가 있었던 병기 4(듀크 병기 D)의 환자를 본 연구에 포함하였다. Oxaliplatin+LV5FU 투여와 동시에 방사선 치료를 받지 않은 환자와, 약물 투여 이전에 방사선 치료를 받은 경우 방사선 치료 부위 외의 평가 가능한 전이가 있는 환자이거나 적어도 4주 후에 oxaliplatin+LV5FU를 받은 환자를 대상으로 하였다. 더하여, oxaliplatin+LV5FU 투여 전 골수 및 신장 기능 평가에서 호중구 수치와 혈소판 수치가 각각 1,500/mm³, 100,000/mm³ 이상, 혈청 크레아티닌(Scr)이 1.5 mg/dl 이하인 환자를 대상으로 하였다.

Oxaliplatin+LV5FU 치료 전에 투여한 LV5FU에 의해 반응이 있었으나 재발 및 전이 되었거나, LV5FU 투여 중 병이 진행한 경우를 나누어 연구대상에 포함하였으며, 무진행 생존기간을 평가하기 위해 oxaliplatin+LV5FU 투여 종료 후 적어도 4주에 한번은 진료를 받고, 암의 진행을 평가하는데 필요한 검사를 실시한 환자를 대상으로 하였다.

Oxaliplatin을 전이성 대장암 이외에 사용한 경우, oxaliplatin+LV5FU와 동시에 방사선 치료를 병행한 경우, 치료 결과에 영향을 미칠 수 있는 다른 항암치료를 병행한 경우와 전이성 대장암 일지라도 전이된 부

위를 수술로 완전히 제거한 후 완전 관해(complete response) 상태에서 oxaliplatin+LV5FU를 투여 받은 환자는 반응을 평가에 필요한 병소의 크기 변화가 없으므로 본 연구 대상에서 제외하였다.

2. Oxaliplatin + LV5FU의 용량과 투여방법

두 병원의 항암 regimen은 모두 1 주기가 14일 이었으며 A병원은 day 1에 oxaliplatin 150 mg을 2시간 점적 정맥투여 후 LV 20 mg/m²을 정맥 내 단시간 투여한 뒤 5FU 1,200 mg/m²을 6시간 동안 점적 정맥투여 하였다. Day 2에는 LV 20 mg/m²을 정맥 내 단시간 투여 후 5FU 1200 mg/m²을 6시간 동안 점적 정맥투여 하였다. B병원은 day 1에 oxaliplatin 85 mg/m²을 2시간 점적 정맥투여 후 LV 50 mg/m²을 정맥 내 단시간 투여한 뒤 5FU 400 mg/m²을 15분간 정맥 투여 후 750 mg/m²을 24시간 연속정맥투여 하였고, day 2에는 LV 50 mg/m²을 정맥 내 단시간 투여한 뒤 5FU 750 mg/m²을 24시간 연속정맥투여를 하였다.

두 병원 모두 2주 간격으로 최소 5회 이상 투여 받는 동안 혈액학적 독성 및 신경독성이 발생하는 경우 약물 투여량을 감소하거나 투여 기일을 연기하였다. 치료 도중 질병의 진행이 관찰되지 않는 한 환자들은 6 주기의 치료를 받았고, 5-6주기에 CT를 포함한 검사를 실시하여 부분관해 이상의 반응을 보인 경우 통상 3주기의 치료를 더 실시하였다. 항구토요법으로 day 1에는 granisetron 또는 ondansetron 주사를 항암투여 30분 전에 투여 하였으며 환자에 따라 metoclopramide, dexamethasone 등을 더하여 투여하였고, day 2에도 metoclopramide, dexamethasone ± ondansetron 정제 등을 투여하였다.

3. 복합화학요법 후 반응 평가

가. 반응률(objective response rate)의 평가

Oxaliplatin+LV5FU 복합화학요법을 oxaliplatin의 received DI를 85 mg/m²/2wks 기준으로 나누어 5 내지 6 주기 투여한 시점에서의 항암제에 대한 암세포의 반응을 병소 위치에 따라 간, 복강, 임파절 전이가 있는 경우 복부 및 골반부 전산화 단층 촬영 결과를 가장 우선으로 하여, 복부 초음파, 대장경 검사, CEA 등의 결과를 통하여 평가하였고, 폐 전이인 경우 폐 전산화 단층 촬영을 가장 우선으로 하여 흉부 X선 촬영 등의 결과로 평가하였다.

평가 항목은 완전관해(complete remission, 이하 CR), 부분관해(partial remission, 이하 PR), 불변(stable disease, 이하 SD), 진행(progressive disease, 이하 PD) 등 4가지였고, 각각은 WHO 기준에 따랐다.²⁰⁾

나. 무진행 생존률(progression free survival; PFS)의

평가

무진행 생존 기간은 oxaliplatin+LV5FU 병용요법을 시작한 날부터 표적 병소(target lesion)에서 진행성 질환의 증거가 발생하였거나 새로운 병소가 생긴 증거가 발생한 최초의 날까지로 정의하였다.²⁶⁾ 무진행 생존률은 무진행 생존 기간의 median을 주단위로 나타내었고, 6개월 경과 시점의 무진행 환자의 백분율을 분석하였다.

다. 전체 생존률(overall survival)의 평가

전체 생존 기간은 oxaliplatin+LV5FU 병용요법을 시작한 날부터 환자가 사망한 날까지로 정의하였으며, 환자의 추적관찰 상태를 관해 유지 상태, 치료 중, 중도 탈락, 사망 등 4가지로 나누어 2001년 11월 1일을 기준으로 평가하였다.²⁶⁾ 전체 생존률은 전체 생존기간의 median을 주단위로 나타내었다.

4. FDI (final dose intensity) 계산 및 분석

두 병원의 oxaliplatin+LV5FU 병용요법에서 독성이 유발된 경우 용량을 조정하거나 치료 시기를 연기하였으나 환자의 연령 및 증상에 따라 각기 다른 방법으로 조정하였다. 사용된 방법으로는 5FU의 용량 감소, oxaliplatin의 용량 감소, 약물 투여 일자의 연기 방법 등이 있었으나 후향적인 연구의 한계로 미리 계획된 방법에 따라 실시하지 못했으므로 본 연구에서는 FDI를 구하여 용량-반응 상관관계를 분석하였고, 용량의 조정 및 치료의 지연에 따른 RDI의 변화를 평가하였다.

Final dose intensity (이하 FDI)를 구하기 위하여 Wampler 등¹⁷⁾에 의해 개발된 공식에 oxaliplatin+LV5FU 병용요법을 다음과 같이 적용하였다.

$$FDI(\text{oxaliplatin}) = n_c t_c / t \sum R_{jJ}^5 = 1 / n_c S \quad [\text{식 1}]$$

n_c = Number of treatment cycles received (5회)

t_c = Cycle time (14 days)

t = Treatment time (days), actual duration of treatment

R_j = Received dose of oxaliplatin by the individual at the jth treatment

S = Recommended dose of oxaliplatin (85 mg/m²)

$$FDI(5Fu) = n_c t_c / t \sum R_{jJ}^5 = 1 / n_c S \quad [\text{식 2}]$$

n_c = Number of treatment cycles received (5회)

t_c = Cycle time (14 days)

t = Treatment time (days), actual duration of treatment

R_j = Received dose of 5FU by the individual at

the *j*th treatment

$$S = \text{Recommended dose of 5FU (2,000 mg/m}^2\text{)}$$

위 공식에서 treatment time (t)은 6 주기 이상 투여 받은 환자의 경우 첫 주기의 day 1에서 6 주기의 day -1까지 계산 하였으며, 5 주기를 투여 받은 환자는 1-4 주기 기간을 평균 내어 그 평균을 첫 주기의 day 1 부터 5 주기의 day 1의 기간에다 더하였다. Oxaliplatin의 FDI가 >1인 그룹(즉, RDI >85 mg/m²/2wks)을 high dose intensity(이하 HDI) 그룹으로, FDI가 ≤1인 그룹(즉, RDI ≤85 mg/m²/2wks)을 low dose intensity (이하 LDI)그룹으로 나누었다.

5. 독성(toxicity)에 대한 평가

독성의 분석 항목은 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 말초 신경증, 오심, 구토 등 5가지 항목을 LDI, HDI 그룹간 비교 하였으며, 각 독성의 정도는 NCI (National Cancer Institute)의 Common Toxicity Criteria (CTC) version 2.0을 기준²⁷⁾으로 분석하였다.

6. 예후인자 분석

Oxaliplatin의 DI 이외에 무진행 생존률에 영향을 미칠 수 있는 예후인자 들을 분석하기 위하여 성별, 연령, 초기 병변 부위, 일상 수행능력, 전이 부위, 초기 CEA 수치, oxaliplatin 투여 시 항암치료 단계, LV5FU에 불응성 여부, 5FU DI 수치 등 유력한 예후인자¹⁵⁾ 10종을 univariate analysis를 실시 하였다.

7. 분석 방법

모든 분석은 SPSSWIN 8.0 version을 이용하였고, oxaliplatin의 DI에 따른 반응률은 chi-square test, 무진행 생존률은 Kaplan-Meier Survival method를 이용하였으며, 각 그룹 간의 무진행 생존률은 log-rank test로 분석하였다. 무진행 생존률의 예후인자를 분석하기 위한 univariate analysis는 Cox proportional hazard model로 분석하였다.

결 과

1. 연구 대상환자의 특성

본 연구에서 oxaliplatin과 LV5FU의 복합화학요법을 5 주기 이상 투여하여 효과와 독성의 분석이 가능하였던 환자는 총 63명으로, A병원의 환자가 51명, B병원의 환자가 12명이었다. Oxaliplatin의 FDI가 >1인 HDI group에는 21명과 ≤1인 LDI group에는 42명이 포함되었다. HDI group의 평균 FDI는 1.12로 RDI로 환산하면 95.2 mg/m²/2wks 이고, LDI group의 평균

FDI는 0.83으로 RDI로 환산했을 때 70.55 mg/m²/2wks으로 두 그룹간 유의성(p=0.001) 있는 차이를 보였으며 두 그룹의 환자 모두 한 곳 이상의 전이부위가 있는 병기 IV(듀크 병기 D)의 환자였다.

각 그룹 별 환자의 특성을 살펴 보면 먼저 HDI 그룹 총 21명 중 남자는 9명(42.9%), 여자는 12명(57.1%)이었으며, median 연령은 51세(range: 30세-68세)였다. 초기병변 위치는 결장이 11명(52.4%), 직장이 10명(47.6%)였다. 일상 수행능력이 WHO기준 상 0인 환자가 12명(57.1%), 전이 장기로는 간을 포함하는 다발성 전이가 10명(47.6%)으로 가장 많았으며, oxaliplatin 투여 직전 CEA가 정상 범위의 3배 이상 증가를 보인 환자가 10명(47.6%), 이전 항암치료 내용이 LV5FU인 환자가 17명(81%)으로 그 중 LV5FU에 불응성인 경우는 7명(33.3%), 저항성인 경우는 10명(47.6%)였다. 1차 항암치료에 반응이 있었던 경우는 8명(38.1%)이었으며, 5FU의 median DI는 1.2(2,400 mg/m²/2wks)였다. 2차 치료로 irinotecan이 포함된 항암화학요법을 사용한 환자는 4명이 있었고 모두 투여 도중 질병이 진행하였다.

LDI 그룹은 총 42명으로 남자는 26명(61.9%), 여자는 16명(38.1%)이었으며, median 연령은 55세(range: 24세-79세)였다. 초기병변 위치는 결장이 17명(40.5%), 직장이 25명(59.5%) 이었고, 일상 수행능력이 WHO 기준 상 0인 환자가 18명(42.9%), 전이된 장기로는 간을 포함하는 다발성 전이가 16명(38.1%)으로 가장 많았다. Oxaliplatin 투여 직전 CEA가 정상 범위의 3배 이상 증가를 보인 환자가 24명(57.1%), 이전 항암치료 regimen이 LV5FU 인 환자가 34명(81%)으로 그 중 LV5FU에 불응성인 경우는 24명(57.1%), 저항성인 경우 12명(28.6%)였다. 1차 항암치료에 반응이 있었던 경우는 13명(31%) 이었으며, 5FU의 median DI는 0.87(1,740 mg/m²/2wks)였다. 2차 치료로 irinotecan이 포함된 항암화학요법을 사용한 환자는 1명이 있었고 투여 도중 질병이 진행하였다. 두 그룹 간에 유의성 있는 항목은 oxaliplatin과 5FU의 DI와 항암 치료 횟수 이었으며, DI는 유의성이 있음을 전제로 실험을 계획한 항목이며, 항암 치료 횟수는 약물에 반응이 있는 환자의 경우 6회 보다 많아졌으나 본 연구에서 반응률의 분석은 항암치료 5회 또는 6회에서의 평가를 기준으로 하였다. 다른 평가 항목 간에 유의성은 없었다(Table 1).

2. 반응률 및 무진행 생존률

HDI 그룹 21명 중 CR 1명(4.8%), PR 9명(42.9%), SD 8명(38.1%), PD 3명(14.3%)으로 분석되었다. HDI 그룹에서의 반응률(CR+PR)은 10명으로 47.7%를 나타 내었고, 무진행 생존률(PFS) 중앙값은 24.7주이고,

Table 1. Baseline characteristics of patients in high dose intensity (HDI) and low dose intensity (LDI) groups

Factor	Oxaliplatin dose intensity		P value
	HDI (n, %)	LDI (n, %)	
Number of patients	21	42	
Assessable for response	21	42	
Assessable for toxicity	21	42	
Median FDI	1.1	0.86	0.001
Median No. of cycle	8	6	0.007
Gender			
Male	9 (42.9)	26 (61.9)	0.19
Female	12 (57.1)	16 (38.1)	
Stage			
Stage IV	21(100)	42(100)	1.00
Median Age (yrs) (range)	51 (30~68)	55.5 (24~79)	0.42
Primary tumor site			
Colon	11 (52.4)	17 (40.5)	0.43
Rectum	10 (47.6)	25 (59.5)	
Performance status = 0	12 (57.1)	18 (42.9)	0.38
Pre-existing symptom	9 (42.9)	12 (28.6)	0.26
Metastatic sites			0.90
Liver only	3 (14.3)	7 (16.7)	
Lung only	2 (9.5)	4 (9.5)	
Liver+others	10 (47.6)	16 (38.1)	
CEA >3 times normal limits	10 (47.6)	24 (57.1)	0.54
Oxaliplatin received as			
Second-line	9 (42.9)	21 (50)	0.86
Third-line	9 (42.9)	19 (45.2)	
1 st chemotherapy received LV5FU	17 (81)	34 (81)	0.78
LV5FU refractory	7(33.3)	24(57.1)	0.08
LV5FU resistant	10(47.6)	12(28.6)	
1 st chemotherapy response	8(38.1)	13(31)	0.66
Median FU DI	1.2	0.87	0.0001

45.1%의 환자에서 6개월(24주)의 PFS를 보였다. LDI 그룹 42명에서는 CR 1명(2.4%), PR 8명(19.1%), SD 22명(52.4%), PD 11명(26.2%)의 반응을 보였다. 반응률은 21.4%(9명)로 나타났으며, 무진행 생존률 중앙값의 기간은 20.5주였고, 33.5%의 환자에서 6개월(24주)의 PFS를 보였다. 두 그룹 간의 반응을 비교 시 HDI 그룹이 유의하게 높았으나($p=0.014$), 무진행 생존률 및 6개월 무진행 생존율에서는 차이가 없었다($p=0.344$) (Table 2, Fig. 1).

3. 예후 인자 분석

Oxaliplatin의 DI 이외에 무진행 생존률에 영향을 미칠 수 있는 예후인자를 분석하기 위하여 성별, 나이, 초기 병변 위치, 일상 수행능력, 전이부위, 초기 CEA 농도, oxaliplatin 투여 시 항암 치료 단계, LV5FU에

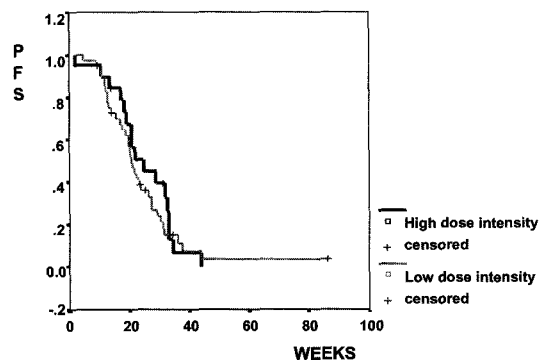


Fig. 1. Progression-free survival with high dose intensity (> 85 mg/m²/2wks; n=21), low dose intensity (≤85 mg/m²/2wks; n=42) oxaliplatin based regimens.

Table 2. Objective response rates and progression-free survival (PFS) of patients in HDI and LDI groups

	Oxaliplatin Dose Intensity		P value
	HDI	LDI	
Number of Patients	21	42	
Response (n, %)			
Complete Response (CR)	1 (4.8)	1 (2.4)	
Partial Response (PR)	9 (42.9)	8 (19.1)	
Stable Disease (SD)	8 (38.1)	22 (52.4)	
Progressive Disease (PD)	3 (14.3)	11 (26.2)	
Overall response (n, %)			
CR + PR	10 (47.7)	9 (21.4)	0.014
Median PFS (wks)	24.7	20.5	0.344
6 month PFS (%)	45.1	33.5	

불응성 여부, 5FU DI 수치 등을 Cox proportional hazard model을 이용한 univariate analysis를 한 결과는 Table 3과 같다. 무진행 생존률에 유의성 있는 영향을 미칠 수 있는 예후 인자는 초기 병변의 위치와 초기 CEA 농도, 그리고 5FU의 dose intensity로 분석 되었다.

4. 전체 생존률

Oxaliplatin 치료 후 진행한 환자들은 대부분 irinotecan, capecitabine 등의 항암 치료 및 방사선조사 등 다양한 고식적(palliative) 치료를 추가로 받았고 oxaliplatin의 DI가 전체 생존률(overall survival)에 미치는 영향을 분석하기에는 변수가 너무 많았으므로 두 그룹의 환자를 합하여 전체 생존률을 분석하였다. 중앙값은 58.7주이고, 전체 생존률 곡선은 Fig. 2와 같다.

5. 독성

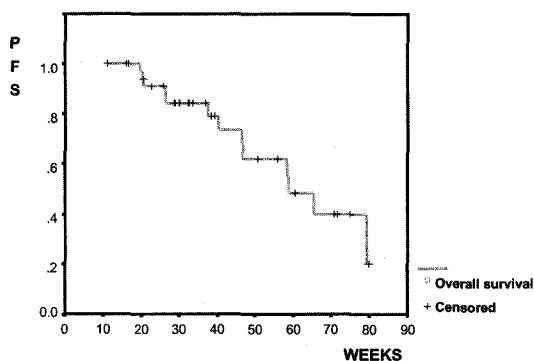


Fig. 2. Overall survival profile of total patients receiving oxaliplatin based regimens (n=63, median=58.7 wks).

Table 3. Univariate analysis of prognostic factors for progression-free survival

Prognostic Factor	P value
Gender	
Male	0.41
Female	
Median age	0.45
Primary tumor site	
Colon	0.04
Rectum	
Performance status = 0	0.83
Metastatic sites	
Liver only	0.43
Lung only	
CEA > 3 x upper normal limits	0.03
Oxaliplatin received as	
Second-line	0.91
Third-line	
Prior LV5FU treatment	
Refractory	0.79
Resistant	
1 st chemotherapy response	0.31
Median 5FU dose intensity	0.01

독성의 분석 항목은 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 말초 신경증, 오심, 구토 등 5가지 항목을 oxaliplatin의 DI에 따라 LDI, HDI 그룹으로 나누어 비교 하였다. 독성 등급은 심각성에 따라 5단계의 등급으로 나누는데 각 등급에 해당되는 환자의 수 및 백분율은 Table 4과 같다. Oxaliplatin의 DI에 따른 그룹별 유의성 검정은 모든 등급을 다 실시하지 않고, 3-4등급의 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 말초 신경증, 설사, 오심, 구토가 발생한 환자 수를 분석하였다. 3등급 이상의 호중구 감소증은 HDI 그룹에서 3명(14.2%), LDI 그룹에서 8명(19.1%), 3등급 이상의 혈소판 감소증과

Table 4. Per patient toxicities

Toxic effect	Patient with NCI-CTC Grade (n, %)					Patients with grade ≥ 3	P value
	0	1	2	3	4		
Neutropenia							
HDI	8 (38)	5 (23.8)	5 (23.8)	2 (9.5)	1 (4.7)	3(14.2)	0.63
LDI	16(38.1)	7 (16.7)	11(26.2)	8 (19.1)	-	8 (19.1)	
Thrombo-cytopenia							
HDI	11(52.4)	5 (23.8)	5 (23.8)	-	-	-	-
LDI	27(64.3)	9 (21.4)	6 (14.3)	-	-	-	-
Neuropathy							
HDI	3 (14.3)	10(47.6)	8 (38.1)	-	-	-	-
LDI	13 (31)	17(40.5)	12(28.6)	-	-	-	-
Nausea							
HDI	5 (23.8)	9 (42.9)	4 (19.1)	3 (14.3)	-	3 (14.3)	0.61
LDI	5 (11.9)	20(47.6)	13 (31)	4 (9.5)	-	4 (9.5)	
Vomiting							
HDI	8 (38.1)	5 (23.8)	6 (28.6)	2 (9.5)	-	2 (9.5)	0.75
LDI	16(38.1)	10(23.8)	13 (31)	3 (7.1)	-	3 (7.1)	

말초 신경증은 두 그룹 공히 발생하지 않았다. 3등급 이상의 오심은 HDI그룹에서 3명(14.3%), LDI 그룹에서 4명(9.5%), 3등급 이상의 구토는 HDI그룹에서 2명(9.5%), LDI 그룹에서 3명(7.1%)에서 나타났다. 모든 항목에서 그룹간 차이는 없었다.

환자들은 모두 HT₃-blocker가 포함된 항구토제로 다양한 예방요법 및 치료를 받았으나, 2등급 이상의 오심과 구토가 38%의 환자에서 나타났고, 1등급 이상의 오심과 구토는 각각 84%, 62%의 환자에서 발생하였다.

Oxaliplatin 치료 시작 전과 종료 후의 혈청 크레아티닌을 비교한 결과, 평균값이 치료 시작 전 0.87 mg/dl, 치료 종료 후 0.83mg/dl으로 나타났으며 oxaliplatin 투여용량 및 병용약물, 투여 전 후의 hydration 여부와 관계없이 혈청 크레아티닌이 oxaliplatin의 치료로 인하여 비정상적으로 증가한 환자는 없었다.

고 찰

Oxaliplatin과 LV5FU의 병용 화학요법은 LV5FU를 비롯한 5FU를 기본으로 하는 항암 치료에 재발성 혹은 저항성인 전이성 대장암의 치료에 효과적이며, 비교적 안전하고, 용량-반응의 비례 관계가 있는 치료제로 평가되고 있고,^{13,15,24)} 본 연구는 oxaliplatin의 용량의 증가에 따른 전이성 대장암 환자의 반응을 및 무진행 생존률의 상관관계를 분석하고자 실시되었다.

연구 결과 전이성 대장암 환자에서 oxaliplatin의 dose intensification은 반응률 및 무진행 생존률과 비례적 상관 관계를 가지고 있음이 밝혀졌다. 본 연구와

Maindrault-Goebel 등의 연구의 환자의 특성을 비교해 보면 두 연구 모두 LV5FU 항암 요법에 저항성 및 불응성 환자로서 모두 전이성 대장암 환자였으며, oxaliplatin의 평균 RDI는 HDI 그룹에서 본 연구는 95.2 mg/m²/2wks, Maindrault-Goebel의 연구는 96 mg/m²/2wks였고, LDI그룹에서 본 연구는 70.5 mg/m²/2wks, Maindrault-Goebel의 연구는 74 mg/m²/2wks였다.

본 연구의 반응률은 HDI 그룹에서 47.7%, LDI 그룹에서 21.4%로 나타나 p값이 0.014이고, Maindrault-Goebel 등의 연구는 반응률이 HDI 그룹에서 39%, LDI 그룹에서 19%로 나타나 p값이 0.03로 본 연구에서 용량간 반응률의 유의성이 더 크게 나타났다.

HDI 그룹의 반응률은 높은 수준이며 이를 토대로 한국인에서 재발된 전이성 대장암은 oxaliplatin에 비교적 좋은 반응률을 나타내고 용량-반응 상관관계도 크다고 사료된다.

무진행 생존률 중앙값은 본 연구는 HDI 그룹에서 24.7주, LDI 그룹에서 20.5주로 나타나 p값이 0.344이고, Maindrault-Goebel 등의 연구는 HDI 그룹에서 28주, LDI 그룹에서 26주로 나타나 p값이 0.02로 나타났으며, Maindrault-Goebel의 연구가 두 그룹 모두에서 본 연구보다 긴 무진행 생존률을 나타내었고, 그룹 사이에 큰 유의성을 나타내었다. 이는 본 연구가 Maindrault-Goebel 등의 연구와 비교하여 oxaliplatin의 third-line therapy 비율이 약 2배 높았으며, 단 환군체의 전이를 가진 환자는 Maindrault-Goebel 연구의 반 정도로 다발성 전이 환자가 많았던 것과는 관계가 있을 것으로 보여진다. 비록 본 연구에서는 HDI와 LDI 그룹

사이에서 PFS는 통계적 유의성이 없었을 지라도, 두 그룹 간의 무진행 생존률의 차이는 약 4주로 임상적인 의미가 있다고 여겨지므로 oxaliplatin+LV5FU 병용요법에서 oxaliplatin의 RDI를 85 mg/m²/2wks 이상 유지하는 것이 중요한 예후 인자로 작용 한다고 할 수 있다.

전체 생존률은 HDI, LDI그룹을 합하여 계산 하였으며, 중앙값이 58.7주로 Maindault-Goebel 등의 결과와 비교해 볼 때 HDI 그룹의 67주 보다 짧지만, LDI 그룹의 44주 보다는 길게 나타났으며, Maindault-Goebel 등¹⁵⁾의 연구에서 두 그룹의 p값은 0.07로 유의성은 없었다. 이 결과는 한국에서 다양한 고식적인 치료를 받은 전이성 대장암 환자의 전반적인 생존률 정보라는데 더 큰 의의가 있을 것으로 사료된다.

Oxaliplatin의 용량 이외에 전이성 대장암의 무진행 생존률에 영향을 미칠 수 있는 예후 인자들을 살펴보면 이근석 등¹³⁾ 5FU의 효과 조절인자를 들고 있다. Oxaliplatin+LV5FU 병용요법에서 LV의 투여시간이 길수록 활성 대사체의 반감기가 길어지고, 분포용적이 커진다는 보고²³⁾를 토대로 LV를 24시간 연속적으로 투여하였으나 이것이 예후인자로서 작용하였는지에 대한 분석은 실시하지 않았다. Maindault-Goebel 등¹⁵⁾의 무진행 생존률에 영향을 미치는 인자에 대한 단일변량 분석에서 환자의 일상생활 수행능력이 WHO 기준으로 0일 때(p=0.012), LV5FU 불응성 환자에서(p=0.022) 유의성 있게 증가하였다. 본 연구에서는 5FU의 DI가 증가할수록(p=0.01), 치료 전 CEA의 증가가 정상 범위의 3배 이내일 때(p=0.03), 초기병변의 위치가 결장 일 때(p=0.04) 무진행 생존률이 유의성 있게 증가하였다. 5FU의 DI는 oxaliplatin과 함께 투여 되었으므로 oxaliplatin 의 DI와 동일하게 두 그룹간에 유의성을 나타내나 두 그룹 환자 모두 이전 LV5FU 치료에 불응성이나 저항성 환자였으므로 실제로 반응률에 미치는 영향은 무시할만한 것이라고 생각된다. 5FU의 DI는 이전 항암화학요법을 받지 않은 진행성 결장직장암 환자에서 반응률과 상관관계를 가지고 있다는 연구 결과¹⁶⁾와, 상관관계를 나타내지 않는다는 연구 결과²⁸⁾가 공존하고 있다. 예후인자의 분석은 두 연구의 대상 환자간 특성에 유의성이 없어야 비교가 가능하므로, 두 연구를 비교하는 것보다 각각 특정한 환자군에서 oxaliplatin의 DI 외에 예후인자가 존재했다는 데 의의가 있다.

독성 발현율을 살펴보면 oxaliplatin의 HDI와 LDI 그룹 사이에 WHO 3등급 이상의 약물 독성 발생 빈도는 유의성이 없었다. Oxaliplatin+LV5FU 투여로 인한 독성 중 WHO 3등급 이상의 독성이 가장 많이 발생한 항목은 호중구감소증이었으며, 용량의 조정이 필요한 부작용은 호중구감소증, 혈소판감소증, 말초신경

증 이었다. 또한 HT₃ receptor antagonist 등의 항구토제의 투여에도 불구하고 2도 이상의 오심과 구토가 약 35-40%의 환자에서 발생하였으므로, oxaliplatin의 구토 유발 정도는 중등도 이상이라 여겨지며, 보다 적극적인 예방이 필요할 것으로 보여진다. 그러나 본 연구에서는 복합화학요법을 받는 동안 독성으로 인해 약물 투여를 완전히 중단한 경우나, 일상 생활 수행 능력이 현저한 저하된례는 없었다. 단, 환자들은 항구토제 및 적절한 수액 요법이 동반된 치료를 받았으며, 독성에 따른 적절한 약물요법이 이루어진 상태였다. 초기 투여 중단 원인이 되는 과민증²⁹⁾은 본 연구에서 약물을 즉시 중단할 만큼 심각한 경우는 없었으나, 전처치로 dexamethasone을 사용하지 않은 환자들 중 5명에게서 오한 2례, 발진 2례, 가슴의 불편감을 동반한 발진 1례의 증상이 발현 되었으므로 본 약물 투여 전처치로 dexamethasone을 사용하는 것이 추천된다.

고식적인 항암치료의 목표는 환자의 생존 기간의 연장 과 삶의 질 개선에 있으며,⁴⁾ 본 연구의 oxaliplatin의 용량-반응 상관관계의 결과로 보면 무진행 생존률 보다 반응률이 투여 용량과 더 좋은 상관관계를 보이므로, oxaliplatin의 RDI를 증가시킨 regimen이나, RDI는 85 mg/m²/2주를 유지하되 투여 횟수를 증가시키는 regimen의 보형 인정이 필요하다고 사료된다. 또한 본 연구에서 무진행 생존률의 예후인자로 분석된 5FU의 RDI 증가, 5FU 조절 인자인 LV의 용량 증가 및 다양한 투여 방법의 고려가 이루어져 가장 효과적인 oxaliplatin+LV5FU regimen에 대한 임상연구가 필요하다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 후향적인 의무기록 검토를 통한 연구이므로 환자의 무작위추출이 불가능했던 점과 oxaliplatin에 반응이 있는 환자는 항암요법을 6주기 이상을 투여함으로 인해 HDI와 LDI 그룹간 약물투여 횟수의 차이가 있었고 이는 5-6주기에서 분석을 행한 반응률에는 영향을 미치지 않았으나 PFS 기간에는 영향을 미쳤을 것으로 예상된다.

둘째, oxaliplatin의 RDI를 중요한 예후 인자로 가설을 세운 상태이므로 현재 연구방법 상 RDI의 계산이 불가능한 4주기 이하로 oxaliplatin이 투여된 환자들이 배제 되었다. 이 중에는 oxaliplatin의 투여 중 부작용이 발생하였거나 병의 진행이 발견되어 중단된 환자가 있을 것으로 사료된다.

이상으로 본 연구의 결과에 의하면 개발된 전이성 대장암의 치료에 oxaliplatin은 안전하고 효과적인 약물이고 보다 효율적인 치료를 위하여 다양한 투여 용량과 방법에 대한 전향적인 임상연구가 이루어져야 할 것이며, 약물 투여의 독성 감소를 위한 항구토제 등의 적절한 보조요법에 대한 연구도 필요하다. 앞으로 많

은 임상 연구를 통하여 효과적이고도 안전한 oxaliplatin과 LV5FU 병용요법이 개발되어 재발된 전이성 대장암 환자의 생존을 연장하고 삶의 질을 개선하여 대장암환자의 사망률 증가곡선의 기울기를 낮출 수 있기를 기대한다.

결론

Oxaliplatin과 LV5FU의 복합 화학요법에서 oxaliplatin의 dose intensity가 LV5FU를 비롯한 5FU를 기본으로 하는 항암 치료에 재발성, 혹은 저항성인 전이성 대장암의 치료효과에 미치는 영향을 연구하고자 oxaliplatin + LV5FU regimen을 5회 이상 사용한 환자 63명에 대하여 후향적으로 의무기록을 검토 하였으며, oxaliplatin의 FDI를 기준으로 >1인 HDI group과 ≤1인 LDI group에 각각 21명과 42명이 포함되었다. HDI group의 FDI의 평균값은 1.12로 RDI로 환산하면 95.2 mg/m²/2wks이고, LDI group의 평균값은 0.83으로 RDI로 환산했을 때 70.55 mg/m²/2wks이었다.

HDI그룹 21명 중 CR 1명(4.8%), PR 9명(42.9%), SD 8명(38.1%), PD 3명(14.3%) 이었다. CR 및 PR을 반응률(objective response rate)로 계산하였으며 HDI그룹은 10명으로 47.7%를 나타내었으며, 무진행 생존률(PFS)의 중앙값은 24.7주이고, 45.1%의 환자가 6개월(24주)에서 PFS상태로 생존해 있었다. LDI그룹 42명에서는 CR 1명(2.4%), PR 8명(19.1%), SD 22명(52.4%), PD 11명(26.2%) 이었다. CR 및 PR을 반응률(objective response rate)로 계산하였으며 이는 9명으로 21.4%를 나타내었으며, 무진행 생존률(PFS)의 중앙값은 20.5주이고, 33.5%의 환자가 6개월(24주)에서 PFS 상태로 생존해 있었다.

두 그룹 간의 비교에서 반응률은 HDI그룹이 유의성 있게 높았으며(p=0.014), 무진행 생존률 및 6개월 무진행 생존률에서는 유의성이 없었다(p=0.344). 무진행 생존률에 유의성 있는 영향을 미칠 수 있는 예후인자는 초기병변의 위치와 초기 CEA 농도, 그리고 5FU의 DI로 분석 되었다.

약물 투여 시 독성으로는 3등급 이상의 호중구감소증은 HDI그룹에서 3명(14.2%), LDI그룹에서 8명(19.1%), 3등급 이상의 혈소판감소증과 말초 신경증은 두 그룹 공히 발생하지 않았다. 3등급 이상의 오심은 HDI 그룹에서 3명(14.3%), LDI그룹에서 4명(9.5%), 3등급 이상의 구토는 HDI그룹에서 2명(9.5%), LDI그룹에서 3명(7.1%)에서 나타났다. 모든 항목에서 oxaliplatin의 DI에 따른 유의성은 없었다.

참고문헌

1. 한국 중앙 암등록사업 연례보고서. 보건복지부 (2001)
2. Globocan 2000 -International Association of Cancer Registries (IACR)
3. 대장암. 박재갑 국립암센터원장 강의 전문. 국립암센터 (www.ncc.re.kr): 2000; 10. 14
4. Wiseman LR, Adkins JC, Plosker GL, et al. Oxaliplatin; A review of its use in the management of metastatic colorectal cancer. *Drugs & Aging* 1999; 14(6): 459-475.
5. van Triest B, van Groeningen CJ, Pinedo HM. Current chemotherapeutic possibilities in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 1A: 1193-1197.
6. Andre T, Bensmaine MA, Louvet C, et al. Multicenter phaseII study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 3560-3568.
7. Pitot HC, Wender DB, O'connell MJ, et al. PhaseII trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2910-2919.
8. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. PhaseII study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naive patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 251-260.
9. Andre T, Louvet C, Raymond E, et al. Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin (FOLFOX 3) for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen. *Ann Oncol* 1998; 9: 1251-1253.
10. Hryniuk WM and Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol* 1990; 8(12): 1935-1937.
11. de Gramont A, Vignaud J, Tournigand 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(2): 214-219.
12. Levi F, Misset JL, Brienza S, et al. A chronopharmacologic phaseII clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump: High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; 69: 893-900.
13. Lee KS, Lee WS, Kim HK, et al. A phaseII study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in 5-fluorouracil-pretreated metastatic colorectal cancer. *J Kor Cancer Assoc* 2001; 33(2): 99-105.
14. Kim JY, Kim JR, Song IS, et al. "unpublished results" Short term response of oxaliplatin in metastatic colorectal cancer. 1999년 제 32차 대한대장항문학회 추계 학술대회 구연 발표.
15. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 1477-1483.
16. Hryniuk WM, Figueredo A, Goodyear M. Applications of dose intensity to problem in chemotherapy of breast

- and colorectal cancer. *Semin Oncol* 1987; 14: 3-11.
17. Wampler GL and Fryer JG. Calculation of received dose intensity for combinations of drugs using small-cell lung carcinoma treatment regimens as examples. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30: 199-206.
 18. Levi FA, Zidani R, Vannetzel JM, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid(leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1608-1617.
 19. Chollet P, Bensmaine MA, Brienza S, et al. Single agent activity of oxaliplatin in heavily pretreated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 1065 -1070.
 20. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
 21. Valid values; Data element of performance status. NCI. <http://www.nci.nih.gov/>
 22. Raymond E, Lawence R, Izbicka E et al. Activity of oxaliplatin against human tumor colony-forming units. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1021-9.
 23. Moran RG, Scanlon KL. Schedule-dependent enhancement of the cytotoxicity of fluoropyrimidines to human carcinoma cells in the presence of folinic acid. *Cancer Res* 1991; 51: 4618-4623.
 24. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T et al. Oxaliplatin added the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *Eur J Cancer* 1999; 35(9): 1338-1342.
 25. Oxaliplatin-Drug evaluation. Drugdex, Micromedex(r) Healthcare Series vol. 110
 26. Progressive disease documentation, Downloadable form the cancer therapy evaluation program (CTEP). NCI. <http://www.nci.nih.gov/>
 27. NCI-CTC toxicity criteria version 2.0, Cancer therapy evaluation program, DCTD, NCI, NIH, DHHS, march 1998. <http://www.nci.nih.gov/>
 28. Casinu S, Fedeli A, Luzi Fedeli S, et al. 5-Fluorouracil dose intensity increase in 5-fluorouracil and leucovorin combination: Results of a phaseII study. *J Chemother* 1991; 3: 51-4.