

대장의 진행암 - 항암치료가 필요한가?

고려대학교 의과대학 내과학교실

김 열 홍

Advanced colorectal cancer: Do we need chemotherapy?

Yeul Hong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

한국인에서 대장암은 남녀 공히 암발생 원인 4위를 차지하는 암으로 1997년도에 7,000 여명의 환자가 진단되었다. 식생활의 서구화와 더불어 증가 추세이며 환자의 예후는 진단시 병기와 밀접한 관계가 있어서 각 병기별 5년 생존율은 I기 (pT1 or pT2N0M0) >90%, II기 (pT3 or pT4N0M0)는 30-70%, III기 (pTXN+M0)는 30-50%이며 원격전이가 있는 IV기 대장암은 5% 미만이다. 그러나 전체 대장암 환자의 약 50%는 진단시 이미 원격전이가 있거나 수술후 재발되어 전이성 병변을 보여 전신적 항암치료의 대상이 된다. 1980년대까지는 대장암에 대한 항암치료의 효과에 대하여 회의적이었으며 보조항암치료도 의미가 없다고 교육되었다. 그러나 5-FU와 biochemical modulator를 사용한 치료 성적이 대규모 다기관 연구를 통하여 입증되면서 새로이 조명되기 시작하였다. 5-FU의 장기간 정주 요법의 효과도 보고되기 시작하였고 III기 대장암에 대한 보조항암치료의 뚜렷한 생존기간 연장 효과, 효과적인 새로운 항암제의 등장 등으로 최근에는 진행성 대장암에 대한 항암치료의 미래가 매우 희망적이다. 본 연제에서는 최근 항암치료 성적의 개선에 따라 진행성 대장암 환자에게 기대할 수 있는 효과와 과연 어떤 경우에, 어떤 치료가 환자에게 권장 될 수 있는지를 논하고자 한다.

전이성 대장암에 항암제 치료가 필요한가?

이미 전이성 대장암으로 진단된 환자는 현재까지 개

발된 항암제 치료로 완치는 불가능하다. 따라서 이들 환자에 대한 항암제 치료의 목표는 생존기간의 연장과 그 기간동안의 삶의 질을 높이는 것이다. 그러나 '고식적 항암치료'라는 선입관 때문에 의료진이 일방적으로 선택조건에서 제외시키는 일은 부당하다. 왜냐하면 환자들은 약간의 생존기간 연장도 매우 중요하게 생각 할 수 있기 때문이다.

1. 항암제 치료를 할 것인가? 말 것인가?

전이성 대장암 환자를 대상으로 후향적, 비교임상 연구로 항암제 치료의 유용성을 검증 한 연구는 많지 않다. Table 1에 요약된 7개 연구중 4개는 항암제 치료 군과 항암제 치료 없이 증상보조치료만을 한 환자 군을 비교하였고 나머지 3개의 연구는 간내 항암제 투여 군과 대조군(증상보조치료 혹은 증상보조치료 + 항암제 치료)의 비교이다. 모든 연구에서 처음부터 항암제 치료를 받은 환자군의 중앙생존기간이 대조군보다 우월하였으며 그 차이는 통계학적으로 의미 있는 수준이었다. 항암제 치료 군과 대조군의 중앙생존기간 차이는 평균 6개월(범위: 3-9개월)이었으나 대조군 환자에게 경과에 따라 항암제 치료를 받을 수 있도록 하였고 연구에 사용된 항암제 치료가 현재 사용되는 항암제 치료보다 효과가 떨어지는 치료법을 사용한 점을 감안 할 때 항암제 치료로 얻을 수 있는 생존기간의 연장은 과소평가 되었을 가능성이 크다. 환자설문을 통하여 치료 군간의 삶의 질을 비교한 3편의 연구와 의료진이 '무증상 생존기간'으로 평가한 1편의 연구 모두 대조군에 비하여 항암치료군의 환자가 삶의 질이 향상된 것으로 보고하였다. 이러한 비

교연구 이외에도 현재 보고되고 있는 일반적인 전이성 대장암 환자를 대상으로 하는 항암제 치료의 2상 연구에서의 대상 환자 생존기간의 중앙치는 10-14개월로 항암제 치료를 받지 않거나 효과적이지 않는 항암제 치료를 받은 환자들의 중앙생존기간 5-6개월에 비하여 뚜렷한 차이가 있음을 보아도 그 차이는 분명하다 하겠다.

2. 어떤 환자를 치료 할 것인가?

대부분의 연구에서 75세 이상은 제외되었기 때문에 위의 치료 성적은 이보다는 젊은 사람에게 적용되었으나 Italian-cooperative group은 70세 이상의 환자만을 대상으로 항암제 치료와 최선의 보조치료를 비교하였다. 그 결과는 공식적으로 보고되지 않았으나 생존기간의 연장은 관찰되었다. 따라서 항암제 치료를 고려할 때는 나이보다는 환자의 전신수행상태와 다른 예후 인자를 고려하여 권장하는 것이 좋겠다.

고령 환자들은 일반적인 권장용량의 5-FU 근간의 항

암제 치료에 좀 더 심한 부작용을 겪는다. 그리고 기전은 확실치 않으나 여자에서 5-FU의 독성이 심한 경향이 있다.

한 연구에서는 141명의 환자를 대상으로 다변량 분석으로 치료결과에 영향을 미치는 인자를 연구하였다. 항암제 치료에 대하여 반응하지 않고 진행되는 것을 예측하는 인자에는 불량한 전신수행상태, 낮은 혈청 알부민, 높은 alkaline phosphatase, 높은 비율의 간 침범 등이, 그리고 짧은 생존기간을 예측하는 인자에는 낮은 혈청 알부민, 높은 γ -glutamyl transferase, 높은 CEA 등이 관련이 있었다. 다른 연구에서도 전신수행상태는 생존기간을 예측 할 수 있는 인자임을 공통적으로 거론하고 있어 가장 중요한 인자이나 단지 이를 바탕으로 치료 여부를 결정하는 것은 바람직하지 않다.

이상의 인자보다는 암세포의 생물학적 특성이 항암치료의 반응을 예측할 수 있는 인자로 더욱 관심을 끌고 있는데 thymidylate synthase (TS), thymidine phos-

Table 1. Randomized trials comparing chemotherapy with supportive care (or a delayed chemotherapy option) for advanced colorectal cancer

Reference	Patients	Eligibility	Trial arms	Effect on survival	Effect on quality of life
(1)	40	Unselected	Chemotherapy vs supportive care	Increased (median 11 vs 5 months, $p<0.01$)	Maintained for longer (patient-assessed QOL)
(2)	21	Unselected	Chemotherapy vs supportive care	Increased (median 12 vs 6 months, $p<0.01$)	Better than control ($p<0.05$), Patient-assessed QOL
(3)	157	Age over 70 yrs (median 75 yrs)	Chemotherapy vs supportive care	Increased (median 7.5 vs 5.5 months, $p<0.002$)	Not reported
(4)	183	Asymptomatic patients only	Chemotherapy vs expectancy	Increased (median 14 vs 9 months, $p<0.02$)	Maintained for longer ($p<0.001$): doctor-assessed symptom-free survival
(5)	60	Liver-only metastases	HA occlusion + HPV chemotherapy vs supportive care	Increased (median 17 vs 8 months, $p<0.005$)	Not reported
(6)	163	Liver-only metastases	Intrahepatic chemotherapy vs supportive care	Increased (median 15 vs 11 months, $p<0.02$)	Not reported
(7)	100	Liver-only metastases	Intrahepatic chemotherapy vs supportive care	Increased (median 13.5 vs 7.5 months, $p<0.03$)	Maintained for longer ($p<0.005$): patient-assessed QOL

phorylase (TP), bcl-2의 발현과 p53의 돌연변이 등이다.

3. 언제 치료를 시작할 것인가?

일반적으로 완치가 불가능한 환자의 치료는 증상이 나타난 후에 시작하는 것이 원칙이다. 그러나 최근 이러한 견해와 다른 학설이 제기되는데 그 배경은 진행이 심한 암일수록 drug-resistance clone이 있을 가능성이 높은 점, 암이 크지 않을 때 여러 장기의 기능에 장애가 있을 가능성이 적어 투여 약물 양이 일정한 점, 전신수행 상태가 좋은 환자가 항암제 치료의 부작용을 적게 겪는 점등이다.

'Nordic trial'에서는 증상이 없는 환자를 추적관찰중 신체검사나 초음파검사에서 전이가 확인된 환자 138명을 즉시 항암제 치료를 시행한 군과 증상이 나타난 후 치료를 시작하는 환자 군으로 무작위 분류하였다. 연구결과 즉시 치료를 시행한 환자 군에서 생존기간과 무증상 생존기간이 더 우월하였다. 그리고 예상과 달리 증상이 나타날 때까지 기다린 환자중 무증상 기간의 중앙치가 단 2개월로 짧아 즉시 치료하는 것을 선호하는 요인이 되었다. 그러나 이러한 사실 때문에 대장암 환자의 수술후 추적관찰을 좀 더 자주 하여야 하는 점에는 아직 의견이 다르다.

4. 언제까지 치료 할 것인가?

대장암 환자에게 가장 많이 사용되는 5-FU는 축적되는 독성이 없으므로 치료를 진행 시까지 무한정 할 것인지, 또는 일정한 기간만을 한 것인지 의의 문제가 대두된다. 영국의 Medical Research Council(MRC) trial, CR06이 현재 이에 대한 답을 얻기 위하여 무작위 비교연구를 진행중이다.

항암제 약물과 투여 방법

5-FU는 이미 40년 전에 개발되었으나 아직까지 진행성 대장암 치료의 중심 약물이다. 그러나 5-FU 단독 치료는 반응률도 10-15%로 낮고 전반적인 생존기간에도 영향을 미치지 못한다. Nitrosoureas, mitomycin, cisplatin 등이 약간의 효능을 보이지만 임상적으로 의미를 가지지는 못하므로 5-FU의 투여 방법 변경, biochemical modulation, 새로운 항암제의 개발에 연구를 집중

하였다.

1. Biochemical modulation

단독으로 사용할 때 암세포에 대한 독성이 없는 약물을 5-FU와 함께 사용할 때 5-FU의 활성도를 변화시켜 항암효과를 증진시키는 약물에 folinic acid, interferon- α , methotrexate, PALA 등이 있다.

1) Folinic acid (Leucovorin)

Leucovorin은 가장 효과적인 5-FU의 modulator로서 TS, FdUMP와 함께 안정적인 ternary complex를 형성함으로써 TS를 억제하여 5-FU의 작용을 강화시킨다. 5-FU + leucovorin과 5-FU 단독 치료간의 비교연구가 많이 시도되었으며 5-FU + leucovorin은 여러 2상 연구결과에서 16-42%의 반응률을 보였다. 이러한 연구들의 meta-analysis에서 5-FU + leucovorin은 5-FU 단독에 비하여 높은 반응률을 보였으나 (23 vs 11%) 생존기간의 향상은 이루지 못하였다. 따라서 5-FU + leucovorin 요법은 진행성 대장암의 표준 치료법으로 확립되었으나 적절한 leucovorin의 용량이나 투여 스케줄에 대한 이견은 계속되고 있다. 5-FU와 저용량 leucovorin 혹은 고용량 leucovorin의 병합 치료 비교연구에서 고용량 leucovorin 치료 군이 우월한 치료성적을 보이지 못하여 bolus 5-FU(425 mg/m²)과 저용량 leucovorin(20 mg/m²) 요법('Mayo' regimen)이 가장 널리 사용되고 있다.

2) Interferon

In vitro에서 5-FU와의 상승작용이 입증되어 많은 임상시험이 있었으나 3상 연구에서의 결과는 의미가 없었다.

3) Methotrexate

9개의 비교 연구결과를 meta-analysis한 결과 반응률(p<0.0001)과 생존기간(p<0.03)에서 methotrexate를 함께 사용한 환자에서 의미 있는 치료효과 상승을 보였으나 대부분의 연구에서 methotrexate와 함께 leucovorin도 투여되어 과연 이러한 효과가 어느 약물 때문인지 확실치 않다. 그러나 최근 EORTC에서 leucovorin의 투여 없이 저용량 methotrexate를 5-FU 투여 전에 사용한 연구에서 반응률이 증가함을 보고하였다.

2. 투여 스케줄

5-FU의 세포독성은 부분적으로 S-phase에 집중 작용하므로 투여 스케줄에 따른 차이가 크고 약물의 반감기가 짧아 지속적인 정주 치료법의 이론적 배경이 된다.

1) 지속 정주요법

다양한 기간동안 5-FU를 지속정주하는 치료와 5-FU bolus 치료의 비교연구에서 지속정주 치료가 높은 반응률을 보였으며 meta-analysis에서 생존기간의 연장도 시사되었다. 그리고 과거 bolus 5-FU 치료에 실패한 환자 중 약 10%는 고용량 5-FU와 leucovorin의 정주 치료에 반응을 보인다. 그러나 지속정주 치료는 정맥도관, 펌프사용 등 불편과 비용의 문제점이 있다.

2) Chronotherapy

하루중 어느 시간에 집중적으로 투여하여 효과를 상승시키는 요법으로 밤 10시부터 오전 10시까지 집중적으로 투여한 환자에서 반응률이 높았다는 보고가 있으나 앞으로 검증이 필요하다.

3. 'de Gramont' regimen

5-FU의 지속정주 요법과 leucovorin을 이용한 bio-modulation을 병합한 치료법으로 48시간 동안 고용량 leucovorin을 정주 하면서 bolus 5-FU 주사후 5-FU 정주 하는 치료법이다. 비교 3상 연구에서 bolus 5-FU-저용량 leucovorin에 비하여 높은 반응률과 낮은 독성을 보였으며 현재까지 보고된 비교 3상연구에서 가장 높은 반응률이 보고된 치료법이다.

4. 간동맥내 투여

항암제의 간동맥내 투여는 5-FU의 간내 국소농도를 50배 이상 증가시킬 수 있다는 약물역동학적 장점 때문에 기대되는 치료이다. 여러 연구 결과 간동맥내 투여는 일반적인 항암제 치료에 비하여 높은 반응률을 보이나 생존기간의 연장은 보이지 않고 있다.

새로운 항암제 치료

약 40여 년간 5-FU 이외에 대장암에 효과적인 항암제가 개발되지 못하였기 때문에 5-FU 치료에 반응이 없

거나 일정 기간의 반응 후 진행을 보인 환자에게 사용할 치료법이 없었으며 여러 항암제를 복합 투여하는 치료법은 시도할 수 없었다. 그러나 최근 많은 새로운 항암제가 개발되어 이 분야에 대한 발전이 기대된다.

1. CPT-11 (Irinotecan)

CPT-11은 topoisomerase-1 억제제로서 5-FU 치료에 실패한 환자들을 대상으로 2상 연구가 진행되었으며 이들 환자에서 약 15%의 반응률을 보고하였다. 특히 CPT-11과 보조치료(Best supportive care)의 비교, CPT-11과 5-FU 정주요법 중 가장 효과적인 방법의 비교 등 2가지 대규모 3상연구에서 모두 CPT-11 환자 군이 우월한 생존기간을 보였으며 삶의 질도 CPT-11이 보조치료보다 우월하였고 CPT-11과 5-FU 정주 치료간에는 차이가 없었다. CPT-11의 이와 같은 제 2선 치료로서 효능은 매우 흥미로운 것으로 앞으로 5-FU와 함께 투여하는 병용요법이 제 1선 치료로 대두될 가능성이 높다. 실제로 CPT-11, 5-FU, leucovorin 3제 복합요법은 치료의 과거력이 없는 387명의 환자를 대상으로 5-FU + leucovorin과 비교한 3상 연구에서 통계학적으로 유의하게 높은 반응률 (46.8% vs 23.1%, $p < 0.005$)과 긴 무진행 생존기간 (35.1 weeks vs 18.6 weeks, $p < 0.001$)을 보였다.

2. Oxaliplatin

Oxaliplatin은 3 세대 platinum 복합체로서 신 독성이 없으며 골수억제가 미미하므로 5-FU와 leucovorin 치료에 함께 사용하여 효능을 상승시키는 효과를 기대할 수 있는 이상적인 약제이다. 또한 oxaliplatin은 5-FU에 저항성인 대장암 세포주에 효과가 있어 5-FU 치료에 실패한 환자에게 사용한 결과 비교적 높은 반응률이 관찰되었다. 치료의 과거력이 없는 환자를 대상으로 Oxaliplatin, 5-FU, leucovorin 3제 복합요법과 5-FU + leucovorin을 비교한 결과 3제 복합치료가 높은 반응률을 보였다.

3. Thymidylate synthase (TS) inhibitors

Tomudex (raltitrexed)는 가장 대표적인 TS 억제제로서 177명의 치료받은 적이 없는 전이성 대장암 환자를 대상으로 시행된 대규모 2상 연구에서 26%의 반응률을 보였다. Tomudex와 5-FU + leucovorin의 비교 3상 연

구에서 반응률, 생존기간 모두 동일하였으며 환자들의 삶의 질, 체중증가, 수행상태 모두 차이가 없었다.

4. 5-FU prodrugs

5-FU의 prodrug을 사용하는 이유는 투여 방법이 손 쉽다는 점(경구 투여)과 tumor-specific prodrug activating enzyme에 의하여 선택적인 세포독성을 기대할 수 있다는 점등이다. Capecitabine은 경구로 투여하며 최근 유럽과 미국에서 전이성 대장암 환자를 대상으로 각각 시행된 5-FU + leucovorin과의 비교 3상 연구에서 유의하게 높은 반응률 (28.5% vs 18.0%)을 보여 효능이 입증되었다. 이외에 UFT, S1, ftorafur 등이 약효가 입증되어 임상에서 사용되고 있거나 비교 임상 중이다.

결 론

항암제 투여 방법의 개선과 새로운 항암제의 개발로 대장암의 치료는 많은 발전이 있었으며 전신수행상태가 극히 불량하거나 소수의 환자를 제외하면 진행성 대장암 환자라 하여도 증상개선이나 생존기간의 연장 등 많은 도움을 기대 할 수 있다. 그리고 제 1선 항암제 치료에 실패하였다 하여도 2선, 3선 치료제가 개발되었으며 효과적인 복합항암제 요법이 도입되어 항암제 치료에도 불구하고 진행을 보이는 환자를 줄일 수 있게 되었다. 따라서 진행성 대장암 환자에게 적극적인 항암제 치료가 권장되며 증상이 없는 경우에도 도움이 될 수 있겠다. 그러나 수술로 장기 생존을 얻을 수 있는 간의 국소적 전이 환자는 선별할 필요가 있다.

REFERENCES

- 1) Scheithauer W, Rosen H, Komet GV, Sebesta C, Depisch D: *Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. Br Med J* 306: 752-755, 1993
- 2) Glimelius B, Hoffman K, Graf W et al: *Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. Ann Oncol* 6:267-274, 1995
- 3) Beretta G, Bollina R, Cozzi C, Beretta A: *Should we consider the weekly chemotherapy with fluorouracil plus racemic folinic acid a standard treatment for*

advanced/metastatic carcinoma of digestive tract in elderly patients? Proc Am Soc Clin Oncol 16:920, 1997

- 4) Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J Clin Oncol* 10:904-911, 1992
- 5) Hafstrom L, Engaras B, Holmberg SB et al: *Treatment of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery occlusion, intraportal 5-fluorouracil infusion and oral allopurinol. A randomized clinical trial. Cancer* 74:2749-2756, 1994
- 6) Rougier P, Laplanche A, Huguier M et al: *Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol* 10:1112-1118, 1992
- 7) Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J: *Quality of life and survival with continuous hepatic artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. Lancet* 344:1255-1260, 1994
- 8) Seymour MT: *Colorectal cancer: treatment of advanced disease. Cancer Treat Rev* 24:119-131, 1998
- 9) Cutsem EV, Peeters M, Verslype C, Filez L, Haustermans K, Janssens J: *The medical treatment of colorectal cancer: actual status and new developments. Hepato-gastroenterology* 46:709-716, 1999
- 10) Von Hoff DD: *Promising new agents for treatment of patients with colorectal cancer. Semin Oncol* 25(Suppl 11):47-52, 1998
- 11) Cunningham D: *Setting a new standard - Irinotecan (Campto) in the second-line therapy of colorectal cancer: Final results of two phase III studies and implications for clinical practice. Semin Oncol* 26(Suppl 5):1-5, 1999
- 12) Cunningham D: *Glimelius B on behalf of the V301 Study Group. A phase III study of Irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who have failed 5-fluorouracil therapy. Semin Oncol* 26(Suppl 5):6-12, 1999
- 13) Cutsem EV, Blijham GH on behalf of the V302 Study Group. *Irinotecan versus infusional 5-fluorouracil: A phase III study in metastatic colorectal cancer following failure on first-line 5 fluorouracil. Semin Oncol* 26(Suppl 5):13-20, 1999