J Lung Cancer 2008;7(1):25-28

Impact of Oral Administration of UFT for Postoperative Stage I Non-Small Cell Lung Cancer

Purpose: To determine the etiology of distant metastasis that was a major factor in the death of a patient with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). Recent studies have suggested that UFT may be effective adjuvant chemotherapy for completely resected early stage NSCLC. This study was designed to clarify the feasibility of UFT adjuvant chemotherapy in early stage NSCLC. **Materials and Methods:** We administered UFT adjuvant chemotherapy for 24 months to patients with completely resected stage I NSCLC from January 2003 to January 2007 and compared the results in patients who did not receive UFT. The control group was recruited between March 1992 and December 2003. The UFT group was followed until death or the study cut-off date (20 October 2007). The control group was followed until September 2004. **Results:** The UFT group was comprised of 28 patients. In the UFT group, 18 patients had adenocarcinomas and 10 patients had squamous cell carcinomas. The control group was comprised of 91 patients. In the control group, 34 patients had adenocarcinomas and 57 patients had squamous cell carcinomas. Thirty-five patients in the control group recurred (38.5%) and 9 patients in the UFT group (32%) recurred. **Conclusion:** The oral administration of UFT adjuvant chemotherapy was well-tolerated long-term without severe complications. Especially in stage I NSCLC, there was an improvement in the survival rate in patients treated with UFT, even though there was no statistical difference compared to the control group. Additional studies will be necessary to demonstrate the clinical significance of UFT treatment in early NSCLC. **(J Lung Cancer 2008;7(1):25-28)**

Key Words: Lung cancer, Adjuvant therapy

Jae Bum Kim, M.D. and **Chang Kwon Park,** M.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Received: March 23, 2008
Accepted: May 30, 2008

Address for correspondence
Chang Kwon Park, M.D.
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Keimyung University, 194, Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: 82-53-250-7342
Fax: 82-53-250-7307
E-mail: ckpark80@dsmc.or.kr

서 론

폐암은 전세계 암 사망 중 가장 큰 비중을 차지하고 있고, 그 발생률은 남녀 구분 없이 놀라운 속도로 증가하고 있으며, 특히 개발도상국에서의 증가가 눈에 띈다. 그 중 전체 폐암의 80% 정도를 차지하고 있는 비소세포폐암에서 조기에 가장 효과적인 치료방법은 수술적 절제이다. 그러나 제1기 비소세포폐암에서도 조기 발견되어 수술한 경우에도 보고서에 따라 5년 생존율이 58%에서 75% 정도 밖에 되지 않는다(1,2).

이렇게 생존율이 낮은 이유는 27%에 달하는 높은 재발률과 2차 원발성 암으로 인한 것이다. 재발의 원인의 가장 흔한 원인은 미세전이에 의한 원위부 전이로 이는 수술적 절제를 할 당시에 이미 있었던 것으로 생각된다. 때문에 조기 폐암의 경우에도 근치적 절제 후 보조 치료의 필요성이 대두되고 있다(1～3).

최근 플라티늄(Platinum)을 기본으로 하는 보조항암화학요법에 대한 연구가 많이 진행되어 폐암 수술 후에 생존율을 향상시키는 보고가 많이 되고 있으나, 순응도가 60%에 불과할 정도로 부작용이 많고 특히 이로 인해 사망하는 예도 있어 오히려 장기 생존율을 떨어뜨리기도 하였다(4). 이로 인해 부작용이 낮아 순응도가 높으면서 효과적인 보조치료제의 필요성이 대두되었다.

UFT (uracil-tegafur)는 경구 투여 항암제로 tegafur와 uracil의 혼합제제인데 최근 여러 연구에서 완전 절제된 조기 비소세포폐암 환자에서 생존율을 증가시킬 수 있는 가능성에 대해 보고되고 있다. 본원에서도 2003년 이후 완전 절제된 조기 비소세포폐암 환자에게 UFT를 투여하고 있는데 그전

에 투여하지 않았던 환자들과 비교하여 UFT가 재발률을 떨어뜨리고 생존율을 향상시킬 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 1월부터 2007년 1월까지 본원에서 완전 절제술을 시행한 1기 비소세포폐암환자 중 UFT로 6개월 이상 치료받은 환자를 UFT치료군으로 정하였다. 대조군으로는 1992년 3월부터 2003년 12월까지 본원에서 완전 절제술을 시행한 1기 비소세포폐암환자를 대상으로 하였다. 수술은 폐엽 절제술 이상의 수술을 시행받고 종격동 림프절 곽청술을 시행받은 환자를 대상으로 하였다.

UFT 치료군은 6개월 이상 투약 시 치료를 받은 것으로 간주하였는데 2년간 치료를 목적으로 하였으며 필요 시(환자의 요청 등) 투약기간을 늘리기도 하였다. 용량은 tegafur 100 mg 기준으로 2알씩 아침저녁으로 복용하였고 환자가 치료에 비협조적이거나 투약으로 인해 심각한 부작용이 발생한 경우는 투약을 중단하였다. 또한 국소 부위 및 원격전이가 발생하거나 2차로 원발성 폐암이 발생한 경우에는 투약을 멈추고 즉각적인 방사선치료나 정맥 항암제 요법을 시행하였으며 필요 시 수술적 절제를 병행하였다.

수술 후 2년 이내는 3개월 단위로 단순흉부방사선촬영 시행, 6개월 단위로 흉부전산화 단층촬영과 골 주사, 복부 초음파를 시행하였고, 2년 이후에는 6개월 단위로 단순흉부 방사선촬영을 시행, 1년 단위로 흉부전산화 단층촬영과 골 주사, 복부 초음파를 시행하였다.

UFT치료군의 관찰종료 시점은 2007년 8월 31까지로 하였고, 대조군은 2004년 Journal of Lung Cancer (3권 2호, p71)에 보고한 논문에 조사된 환자를 대상으로 하였으며 관찰종료시점은 2004년 8월 30일까지로 하였다. 무병생존 기간은 수술일로부터 재발, 사망 또는 추적 종료시점까지로 정하였다.

통계 프로그램은 SPSS 12.0 for window (Statistical Product and Service Solution, SPSS Inc)를 사용하였다. 두 군간의 임상적 특성의 비교는 비연속 변수에 대해서는 chi-square를 이용하였고, 연속 변수에 대해서는 student t-test를 이용하였다. 생존율의 추정에는 Kaplan-Meier method를 이용하였고, 각 생존율의 비교는 long-rank test를 이용하였다. 모든 통계학적 방법에서 p값이 0.05 미만일 때($p<0.05$) 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) Patient characteristics

UFT 치료군은 28명이었으며 대조군은 91명이었다. 두 군간의 임상 양상은 Table 1과 같았는데 두 군간의 나이, 성별, 조직형에서 별다른 차이를 보이지는 않았다.

2) Recurrence characteristics

대조군에서는 91명의 환자 중 35명(38.5%)에서 재발되었으며 UFT 치료군은 28명의 환자 중 9명(32%)이 재발하였으나 통계적 의의는 없었다(p=0.45). 재발 양상은 Table 2에서 보여지고 있는데 치료군과 대조군의 선암과 편평상피암을 각기 비교해 보았을 때에도 통계적 의의를 갖지 못했다. 대조군의 평균추적기간은 31.3개월(8～138개월)이었으며 UFT 치료군은 31.2개월(8～91개월)이었다. 5년 무병생존율은 대조군에서 59.8%였으나 UFT군에서는 아직 사망 예가 없어 생존율은 구하지 못하였다.

Table 1. Characteristics of Patients

Variables	Control (n=91)	UFT (n=28)	p value
Age	64 (41～28)	62 (44～75)	0.211
Sex			0.57
Male	73 (80%)	19 (68%)	
Female	18 (20%)	9 (32%)	
Histologic diagnosis			0.43
Squamous	57 (63%)	10 (36%)	
Adenocarcinoma	34 (37%)	9 (32%)	

Table 2. Characteristics of Recurrence

Variables	Control (n=91)	UFT (n=28)	p value
Recurrence	35 (38.5%)	9 (32%)	0.45
Recurrence site			
Local	13 (14.3%)	4 (14.3%)	
Distant	22 (24.2%)	5 (17.7%)	
Histologic diagnosis			
Adenocarcinoma (n=52)	34	18	
Recurrence	17 (50%)	7 (39%)	0.36
Squamous cell arcinoma (n=67)	57	10	
Recurrence	18 (32%)	2 (20%)	0.69
5 years survival rate	59.8%		

Table 3. Recurrence of UFT Group (n=28)

	Variables	Recurrence	p value
Histological	Adenocarcinoma (n=18)	7 (39%)	0.20
Diagnosis	Squamous (n=10)	2 (20%)	
Stage	Ia (n=15)	2 (13%)	0.09
	Ib (n=13)	7 (54%)	

3) UFT group recurrence characteristics

UFT치료군에서의 재발률에 대해 알아보았는데 Table 3에서와 같이 IA (13%)와 IB (54%)기수의 재발률에 통계적인 차이는 없었으며(p=0.0917), 선암(39%)과 편평상피 세포암(20%)의 재발률에서도 통계적인 차이는 없었다(p=0.2035) (Table 3).

IA에서의 2건의 재발은 치료종결(24개월 투약) 후 발생되었으며, IB에서의 재발은 3건이 치료 중, 4건이 치료 후에 재발되었다. 선암에서의 7건의 재발은 2건이 치료 중에 그리고 5건이 치료 후에 발생되었으며 편평상피암에서는 치료중과 치료 후에 각각 1건씩 재발되었다.

그 외 생존율에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위해 나이와 성별, 수술방법에 대해서 조사해 보았으나 통계학적인 의의를 보이지는 않았다.

고 안

수술을 시행 받은 비소세포폐암 환자의 5년 생존율은 IA 기수에서는 80% 정도를 보이나, 조기 병기임에도 불구하고 IB 기수에서는 60% 정도로 낮아진다(5). 수술적 제거는 조기 비소세포폐암, 특히 I기에서 가장 좋은 치료방법이다. 그러나 수술을 시행 받은 IB 기수의 비소세포폐암 환자 중 절반이 여전히 암에 재발에 의해 사망하며, 60%의 재발이 술 후 2년 내에 발생한다(3). 이 때 발생하는 재발의 가장 흔한 원인은 수술 시에 발견되지 않는 미세전이로 수술적 절제 후 보조항암요법이 생존율을 향상시키는데 필요하다(6).

1995년에 비소세포폐암의 보조항암요법에 대한 메타분석(meta-analysis)에서 시스플라틴을 기본으로 하는 보조항암요법(cisplatin-based chemotherapy)이 생존율을 향상시키는 것으로 보고되었다. 그러나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(7). 이 연구 이후 의료인들은 더 효과적인 보조항암약물을 찾기 위해 노력하였다.

2002년까지 완전 절제된 비소세포폐암에서 보조항암요법의 일치된 견해는 다음과 같다(1). 이전까지의 임상연구와 메타분석에서 술 후 보조항암요법의 의미있는 효과는 없는 것으로 생각된다(2). 이 연구의 결과를 확정 짓기 위해서는 대규모의 시도가 필요할 것 같다(8～10). 이후 2003년 미국종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서 대규모의 연구결과가 보고되어 술 후 보조항암요법의 신기원을 이룩하였다(11～13).

국제폐암보조항암요법연구회(International Adjuvant Lung Trial, IALT)는 과거에 연구되었던 시스플라틴을 기본으로 하는 보조항암요법을 발전시켜 서로 다른 3～4개의 항암약물을 조합하여 투약하는 방법을 2003년 미국종양학회에서 보고하였는데(11), 2004년 미국종양학회에서 U.S. trial인 Cancer and Leukemia Group B (CALGB)는 카보플라틴을 기본으로 하는 보조항암요법(12)을, NCI-Canada trial은 시스플라틴을 기본으로 하는 보조항암요법을 보고함으로써(13) 플라티늄(Platinum)을 기본으로 하는 보조항암요법이 정착되었다. 그러나 이들은 통계적으로 의미있는 생존율의 향상을 보고하였으나 약물 부작용에 의한 사망과 60% 정도의 낮은 약물 순응도를 보고하고 있다(12,13).

이에 대한 반론으로 일본폐암연구회(Japan Lung Cancer Research Group, JLCRG)는 2003년 미국종양학회에서 술 후 비소세포폐암에서 UFT을 이용한 보조항암요법을 보고하였다(14). UFT는 tegafur와 uracil이 1:4의 분자 비율로 합성된 경구 항암제로 소장에서 쉽게 흡수된다. Tegafur는 간효소 P-450에 의해 대사되어 5-FU로 전환되고 uracil은 5-FU의 분해를 담당하는 효소(dihydropyrimidine dehydrogenase)의 경쟁적 길항제로 혈중 5-FU의 농도를 유지시키는 역할을 한다. 또한 UFT는 약리학적으로 용량의존적이 아닌 시간의존적 항암제로 낮은 혈중 농도에서도 긴 시간 동안 접촉 시 항암효과가 높다. 또한 부작용 발생 빈도가 낮아 외래에서 장기간 경구 투여가 가능하고 순응도 역시 약 80% 정도로 높다(15). 그러나 UFT는 편평상피암보다 선암에서 더 높은 효과를 보이는데 이것은 편평상피암이 5-FU에 저항성을 보이는 thymidylate synthetase의 발현이 증가되기 때문으로 생각된다(16).

Wada 등은 완전 절제된 병기 1기 선암 환자에서 UFT의 보조항암약물로서의 역할을 보고하였고(17), 이후 Kato 등은 완전 절제된 비소세포폐암 중 IB기 선암 환자를 대상으로 한 무작위 선향적 연구에서 수술 후 UFT 사용군의 5년 생존율이 85%로 대조군의 74%에 비해 의미있게 높음을 보고하였다(14). 이 후 일본폐암연구회는 2004 미국종양학회에서 UFT 보조항암요법에 대해 진행된 6개의 연구들을 대상으로 무작위 선향적 연구분석을 하여 완전 절제된 IB 병기 선암에서 수술 후 보조요법으로 UFT의 사용을 권장하였다(18).

UFT사용군의 사망 예가 없어 생존율을 구하지 못해 대

조군과의 생존율을 비교하지는 못해 통계적 의의는 없으나 향후 오랜 기간 추적 관찰을 한다면 더 높은 생존율을 구할 수 있으리라 생각된다. UFT사용군의 재발률이 32%로 대조군의 38.5%에 비해 낮았으나 통계학적인 의의는 없었다(p=0.45). UFT 사용군만을 대상으로 조사하였을 때 선암(39%)에서보다 편평상피암(20%)에서 재발률이 낮게 나왔으나 통계학적인 의의는 없었다(p=0.20).

본 연구에서는 환자수가 적고 다른 연구보고서들에 비해 추적 기간이 짧아 낮은 빈도의 재발과 사망으로 인해 통계학적인 타당성을 검증하는데 어려움이 있었다.

결 론

비록 적은 환자군과 짧은 추적기간으로 인해 통계학적인 의의를 얻지는 못했으나 완전 절제된 IB기 비소세포폐암 환자에서 술 후 UFT 보조항암요법은 생존율을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 오랜 기간 추적하는 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각되며 여러 연구기관의 보고서를 비교 분석하는 메타분석도 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

1. Tsuboi M, Ohira T, Saji H, et al. The present status of postoperative adjuvant chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2007;13:73-77.
2. Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. Semin Surg Oncol 1990;6:248-254.
3. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:120-129.
4. Socinski M, Detterbeck F, Rosenman J. Adjuvant therapy of resected non-small cell lung cancer. In: Detterbaeck F, Rivera M, Socinski M, Rosenman J, editors. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence-based Guide for the Practicing Clinician. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 2001:206-219.
5. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese Lung Cancer Registry Study. Lung Cancer 2005;50:227-234.
6. Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, et al. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. Cancer Chemother Rep 3 1973;4:63-68.
7. Non-small Cell Lung Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. BMJ 1995;311:899-909.
8. Logan DM, Lochrin CA, Darling G, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for stage II or IIIA non-small cell lung cancer after complete resection. Cancer Prevent Control 1997;1:366-378.
9. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2000;343:1217-1222.
10. Tada H, Tsuchiya R, Ichinose Y, et al. A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected p-N2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). Lung Cancer 2004;43:167-173.
11. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-362.
12. Winton TL, Livingstam R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VNR) and cisplatin (CIS) in completely resected stage Ib and II non-small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR 10. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S):7018.
13. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage Ib non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004;22(14S): 7019.
14. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 2004;350:1713-1721.
15. Keicho N, Saijo N, Shinkai T, et al. Phase II study of UFT in patients with advanced non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 1986;16:143-146.
16. Nakano J, Huang C, Liu D, et al. Evaluations of biomarkers associated with 5-FU sensitivity for non-small cell lung cancer patients postoperatively treated with UFT. Br J Cancer 2006;95:607-615.
17. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. J Clin Oncol 1996; 14:1048-1054.
18. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23:4999-5006.