

진행 대장암환자에서 5-Fluorouracil 및 재조합 감마 인터페론(인터맥스[®]) 병용요법의 제2상 임상시험*

계명대학교 의과대학 내과학교실, 소아과학교실**

송홍식 · 김홍식**

서 론

최근 대장암(Colorectal cancer)은 노인연령층의 증가에 기인해 수적으로 증가되고 있으며¹⁾, 국내에서도 생활수준의 향상과 더불어 식생활의 변화에 의해 그 빈도가 증가되고 있는 실정이다. 대장암은 약과반수에서 근치적 절제술이 가능하며 이러한 근치술이 시행된 환자의 약과반수에서 완치를 기대할 수 있으나, 국소적으로 진행되어 고식적인 수술이 시행되는 경우 1년이내에 70%가량이 사망하게 되며, $\frac{1}{3}$ 의 환자는 진단시 이미 원격전이가 동반되어 있어 5년 생존율이 10%미만으로 예후가 매우 불량하다²⁾. 따라서 진행병기의 대장암의 경우 효과적인 전신요법이 필요한데, 항암화학요법 중 가장 나은 화학요법제인 5-fluorouracil(5-FU)의 경우 관해율이 낮으면서 관해지속기간이 짧고 수명연장이 의심스러울 뿐 아니라 독성을 가지게 되므로 고식적인 목적으로만 사용할 수 있으며³⁾, 다제화학요법의 경우는 독성이 증가하며 수명연장의 증거 및 생활의 질이 나아진다는 보고가 아직 없는 실정이다. 최근 5-FU의 효과를 상승시키기 위하여 상승작용이나 생화학적 변화를 용용한 치료방법들이 많이 보고되고 있는데, 첫째 methotrexate 혹은 phosphonacetyl-L-aspartate의 전처치료 5-FU의 RNA로의 유입을 증가시키는 치료는 일부 관해율의 증가가 보고되고 있으나 독성의 증가와 생존연장이 없는 실정이고⁴⁾, 둘째로 leucovorin(LV)과의 병용치료로 DNA 합성억제제를 증가시키는 방법을 들 수 있는데, 그 결과는 다양하게 나타나는데 Gastrointestinal Tumor Study Group은 고용량의 LV과의 병용치료로 관해율이 증가된다 하였으나 25%의 환자에서 심한 설사

가 동반되며 치료로 인한 사망율이 6.5%에 달한다고 하였고⁵⁾, North Central Cancer Treatment Group은 저용량의 LV과의 병용치료로 관해율 및 생존율이 호전된다 하였으나⁶⁾, 다분석의 결과는 관해율은 향상되나 유의한 생존기간의 연장은 보여 주지 못하였다⁶⁾. 세째로 또 다른 관심의 대상분야는 5-FU의 상승작용의 일환으로 인터페론을 사용하는 것인데, 실험실적 연구에서 알파 인터페론은 용량에 비례하여 5-FU의 세포독성을 증가시키는 것이 밝혀졌지만⁷⁾ 아직도 5-FU와 인터페론의 상승작용의 기전은 불분명하다. Wadler 등⁸⁾은 전이성 대장암환자 30례를 대상으로 5-FU 및 알파 인터페론으로 치료하여 치료병력이 있는 경우는 항암효과가 전혀 없었으나 치료병력이 없는 경우는 76%의 높은 관해율을 보였으나 구내염 및 골수기능저하의 중한 부작용이 동반된다고 보고하였으며, 이후 여러 보고에서 다양한 관해율과 독성을 나타내었다^{9~20)}. 최근 cloning에 성공한 감마 인터페론은 T림프구에서 산생되며 알파 혹은 베타 인터페론과는 서로 다른 수용체와 결합하며²¹⁾ 단핵구 및 대식세포를 활성화시키고 주요 조직적 합복합체 class II 항원을 증강시키고²²⁾, Interleukin-2 수용체를 유도하며 면역글로불린생성을 유도하는 등 몇 가지 다른 생물학적 특성을 가지므로²³⁾, 항암효과가 알파나 베타 인터페론에 비해 탁월하리라 기대된다. 이에 저자들은 진행 대장암 환자를 대상으로 최근 국내에서 (주)럭키에 의해 유전자재조합 기법으로 개발에 성공한 감마 인터페론(LBD-001, 인터맥스[®])과 5-FU의 병용요법의 비무작위성 제2상 임상시험을 시행하여 치료효과, 부작용, 생존율에 영향을 미치는 인자 및 면역지표들에 미치는 영향 등을 평가한 바 있어 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

* 본 연구는 1992년도 럭키(주)의 임상연구비의 보조로 이루어졌다.

재료 및 방법

1) 대상환자

본 연구는 1992년 2월 1일부터 1993년 7월 31일 사이에 계명대학교 동산의료원 내과에 입원하였던 진행 병기의 대장암 환자를 대상으로 하였는데, 본 연구에 포함된 대상환자의 선정 조건은

- ① 병리조직학적으로 원발성 대장선암(adenocarcinoma)으로 진단된 환자 중
- ② 전이 혹은 국소재발되었거나, 근치적 절제술이 불가능하며
- ③ 측정가능 병변이 있고
- ④ 연령은 18세부터 70세까지이고
- ⑤ 활동도가 Karnofsky 기준 50% 이상이고
- ⑥ 환자의 예상수명이 3개월 이상이며
- ⑦ 경구로 하루 2,000 칼로리이상의 영양섭취가 가능하며
- ⑧ 말초혈액검사상 혈색소치 10g/dL 이상, 백혈구수 $4,000/\text{mm}^3$ 이상, 과립구 $2,000/\text{mm}^3$ 이상, 혈소판치 $100,000/\text{mm}^3$ 이상이고, 간기능검사상 총 빌리루빈치 $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 이하, SGOT 및 SGPT가 정상범위 상한치의 2배이하(간전이가 있는 경우는 정상범위 상한치의 5배이하), 혈청 creatinine $2.0\text{mg}/\text{dL}$ 이하이고
- ⑨ informed consent에 서명한 환자를 대상으로 하였다.

그리고 다음의 조건을 가진 경우는 제외하였다.

- ① 인터페론 치료의 과거력이 있는 경우
- ② 치료 개시 4주 이내에 다른 종류의 항암치료의 기왕력이 있는 경우
- ③ 대장암이외에 다른 부위에 종양이 있는 경우
- ④ 장폐쇄, 영양실조, 심한 악역질(cachexia)로 인해 비경구 영양공급이 필요한 경우
- ⑤ 항생제로 조절되지 않는 심한 감염증이 있는 경우
- ⑥ 정신과적 질환, 전간, 증추신경계전이가 있는 경우
- ⑦ New York Heart Association Class III 및 IV의 심질환이 있는 경우
- ⑧ 임산부나 수유중인 여성인 경우
- ⑨ 스테로이드, 비스테로이드성 소염제, 아스피린, 항히스타민, 베타차단제, H_2 차단제, 항부정맥

제, 호르몬요법(피임약제외)이 필요한 경우 및 페니실린에 대한 알레르기가 있는 환자는 제외하였다.

치료전 병력조사 및 이학적 검진, CBC, 간 및 신기능검사, 흉부 X-선, 심전도, 뇨검사, 프로트롬빈시간, 부분 트롬보글라스틴시간, 혈청 CEA치, 복부 전산화단층촬영 등을 시행하여 측정가능 병변의 위치, 범위 및 진행 정도를 결정하였다. CBC, 간 및 신기능검사, 뇨검사는 1주 간격으로 5회 시행하고 그 이후에는 혈청 CEA, 흉부 엑스선과 함께 매 4주마다 치료시작전에 반복 시행하였다. 복부전산화단층촬영의 추적검사는 필요에 따라 실시하였다.

2) 치료방법

본 연구에서 사용된 5-FU 및 감마 인터페론(LBD-001)의 병용요법은 Table 1에서 보는 바와 같은데, 5-FU는 2주간 loading 후에 1주간격으로 계속 반복 투여하였고, 감마 인터페론은 주 3회 근육주사하였다. 5-FU는 $12\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 를 제 1일부터 제 4일까지 급속 정주하고, $6\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 를 제 6, 8, 10, 12일에 급속 정주한 후, $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 를 제 22일째부터 매주 1회 급속 정주하였으며(1일 용량이 1.0g 을 초과하지 않았다), 감마 인터페론은 $2 \times 10^6\text{IU}/\text{m}^2/\text{day}$ 를 제 1일부터 시작해서 주 3회 근육주사하였다(Table 1). 매 치료직전에 실시한 검사 및 부작용의 정도에 따라서 투여용량을 조절하였는데, 부작용은 WHO 기준에 따라 평가하여 여러 종류의 부작용 발생시에는 이중 가장 심한 부작용의 정도를 기준으로 추후 치료의 지표로 삼았는데, 5-FU의 용량은 매 치료 개시전 시행한 CBC상, 백혈구수 $3,000-3,999/\text{mm}^3$ 혹은 혈소판수 $75,000-99,999/\text{mm}^3$ 인 경우 25% 감량, 백혈구 $3,000/\text{mm}^3$ 미만 혹은 혈소판수 $75,000/\text{mm}^3$ 미만인 경우 1주 연기하였고, 구내염 3도 이상인 경우는 25% 감량하였다. 감마 인터페론의 용량은 투여도중 WHO기준 3도의 부작용을 보이는 환자는 회복될 때까지 투여를 일시 중지하고

Table 1. Treatment schedule

5-Fluorouracil	$12\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ on day 1-4 $6\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ on day 6, 8, 10, 12 $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ on day 22, then weekly IV
Interferon-gamma	$2 \times 10^6\text{IU}/\text{m}^2/\text{day}$, 3 times/week

다음 투여시에는 용량을 25% 감소시키며, 4도의 부작용이나 3도의 신경계 독성을 보이는 경우는 투여를 중단하였다.

3) 치료효과 판정

측정가능병변은 자나 검경기(caliper)로 이학적 검사상, 흉부 엑스선, 복부 전산화단층촬영상에서 계측이 가능하거나, 간이 측정가능병변인 경우는 늑골하연부에서 적어도 5cm 이상 촉지되는 간종대가 있는 경우로 정의하였다.

관해율은 매 치료개시전에 이학적 검진 및 필요한 검사를 반복하여 치료효과를 판정하였는데, WHO 판정기준에 의거하여, 완전관해(complete response), 부분관해(partial response), 불변(stable disease), 진행(progressive disease)의 4단계로 구분하였는데, 완전관해는 임상적으로 모든 병변이 완전히 소실되어 4주이상 지속된 경우이고, 부분관해는 모든 측정가능병변의 2장경의 합이 50%이상 감소되고 동시에 새로운 병변이 출현하지 않은 상태가 4주이상 지속되는 경우이고, 불변은 모든 측정가능병변의 2장경의 합이 50%미만 감소하거나 25%미만으로 증가되고 동시에 새로운 병변이 출현하지 않은 상태가 4주 이상 지속되는 경우이며, 진행은 어느 측정가능병변의 크기가 25%이상 증가되거나 새로운 병변이 출현한 경우로 하였다.

4) 면역학적 검사

면역학적 검사는 K562 및 DAUDI에 대한 NK세포활성도 및 혈청 neopterin을 치료전, 치료 24시간 후, 4주후 및 8주후에 연속적으로 측정하였는데, NK세포활성도는 3 hour Cr release assay를 사용하였는데, cultured target인 K562 및 DAUDI를 배양기에서 계대배양하면서 사용하기 하루전에 분주하여 새 배지로 옮겨 최적의 배양상태에서 $200\mu\text{Ci}$ 의 ^{51}Cr 으로 labeling하여 이용하였고, 채취한 effector cell은 사용직전에 1차 세척한 후, 세포수를 계산하여 effector/target(E/T) ratio를 40:1, 20:1, 10:1, 5:1 등 4가지의 다른 비율로 조정한뒤 실시하였다. 모든 실험 조건은 3번씩 반복(triplicate) 측정되게 plate를 구성하여 실험에 수반되는 오차를 최소화하였다.

γ -counter(Isomedic)로 측정된 radioactivity로부터 다음의 공식을 이용하여 % specific lysis를 구했다.

$$\frac{\text{Test}_{\text{cpm}} - \text{Spontaneous release}_{\text{cpm}}}{\text{Maximum release}_{\text{cpm}} - \text{spontaneous release}_{\text{cpm}}} \times 100$$

Neopterin은 INCSTAR사의 ^{125}I RIA kit를 이용하여

$$\%B/B_0 = \frac{\text{Test}_{\text{cpm}} - \text{Nonspecific binding tube}_{\text{cpm}}}{\text{Standard}_{\text{cpm}} - \text{Nonspecific binding tube}_{\text{cpm}}}$$

를 계산한뒤 neopterin sample standard curve를 이용하여 구하였다.

5) 통계분석

통계분석은 5-FU 및 감마 인터페론 병용요법을 받은 전례를 포함하였는데, 전체환자의 생존기간은 치료시작일로부터 환자의 사망일 혹은 1993년 12월 15일까지로 산정하였는데, 생존율 및 생존기간은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산정하였고, 면역학적 검사의 변화는 paired 및 unpaired T-test에 의해 분석비교하였다.

결 과

1) 대상환자의 임상적특성

본 연구에 등록된 환자 18례 전 예에서 치료평가가 가능하였는데, 이들의 추적기간은 평균 39.8주였고 그 임상적 특성은 Table 2에서 보는 바와 같다.

Table 2. Characteristics of patients

Enrolled patient		18
Evaluable		18
Age :	Mean \pm SD	53.9 \pm 13.1
	Range	28-70
Sex :	Male / Female	9/9
PS(Karnofsky) :	80-100	14
	50-70	4
Primary site :	Colon	3
	Rectum	15
Site of metastasis :	Liver	6
	Peritoneum	5
	Lung	4
	Bone	3
	Vagina	3
	Nasopharynx	1
Weight loss :	Positive	5
	Negative	13
Prior chemotherapy :	Yes	10
	No	8
Mean follow-up :		39.8 weeks

즉 연령은 28세에서 70세사이로 평균 53.9세였으며, 성별분포는 남자가 9례 여자가 9례, Karnofsky활동도가 80이하가 4례(22.2%), 부위별로는 대장이 3례 직장이 15례였으며, 전이부위는 간이 6례로 가장 많았으며, 복막 5례, 폐 4례, 골 및 질이 각기 3례 그리고 비인후가 1례였고, 체중감소가 동반된 경우가 5례(27.8%), 화학요법의 병력이 있는 경우가 10례(55.6%)였다.

2) 관해율

화학요법의 병력이 있는 군 10례는 부분관해 1례, 불변 5례, 진행 4례였고, 화학요법의 병력이 없는 군 8례는 부분관해 2례, 불변 2례, 진행 4례로 전체환자

18례 중 3례(16.7%)에서 부분관해, 7례(38.9%)에서 불변, 그리고 8례(44.4%)에서 진행되어 5-FU와 감마 인터페론의 병용치료의 총관해율은 16.7%로 나타났으며(Table 3), 화학요법의 병력유무와 관해

Table 3. Clinical response rate after treatment (N=18)

	Prior chemotherapy		Overall
	Yes	No	
Complete response	0	0	0
Partial response	1	2	3(16.7%)
Stable disease	5	2	7(38.9%)
Progression	4	4	8(44.4%)

Table 4. Survival rates according to characteristics of patient

	No	6months	12months	18months	P value
All patient	18	64.2%	36.1%	24.1%	
Age>60	7	85.7%			
Age<60	11	53.0%	39.8%	26.5%	NS
Male	9	53.3%	20.0%	20.0%	
Female	9	76.2%	57.1%	28.6%	P<0.005
Colon	3	66.7%	44.4%	44.4%	
Rectum	15	63.0%	35.0%	17.5%	P<0.025
PS≥80	14	69.8%	43.7%	29.1%	
PS<80	4	50.0%			P<0.025
Weight loss(+)	5	75.0%			
Weight loss(-)	13	60.6%	36.3%	24.2%	NS
Chemotherapy(+)	10	66.7%	44.4%	44.4%	
Chemotherapy(-)	8	62.5%	37.5%	0%	P<0.025

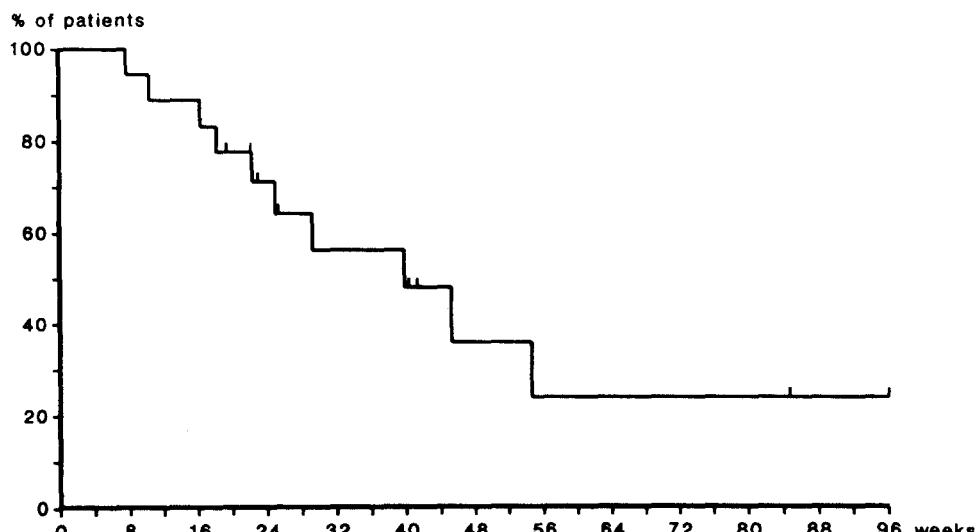


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve in overall patients from start of therapy.

율과는 서로 유의한 차이가 없었고, 치료반응이 불변 이상인 10례에서 치료시작일로부터 진행되기까지의 기간은 16.3주에서 36.1주사이로 평균 24.3주로 나타났다.

3) 생존율

대상환자의 생존율은 Table 4에서 보는 바와 같은데, 전체 대상환자의 중앙생존기간은 34.5주이며, 0.5년, 1년, 그리고 1.5년의 생존율은 각각 64.2%, 36.1%,

그리고 24.1%였으며(Fig. 1), 남자와 여자($p<0.05$, Fig. 2), 대장암과 직장암($p<0.025$, Fig. 3), Karnofsky 활동도가 80이 상인 경우와 80이하($p<0.025$, Fig. 4), 그리고 화학요법의 병력이 있는 경우와 없는 경우($p<0.025$, Fig. 5) 사이에는 서로 유의한 생존율의 차이를 나타내었으나, 나이가 60세이상과 60세이하, 체중감소가 동반된 경우와 없는 경우사이에는 서로 생존율의 유의한 차이가 없었다.

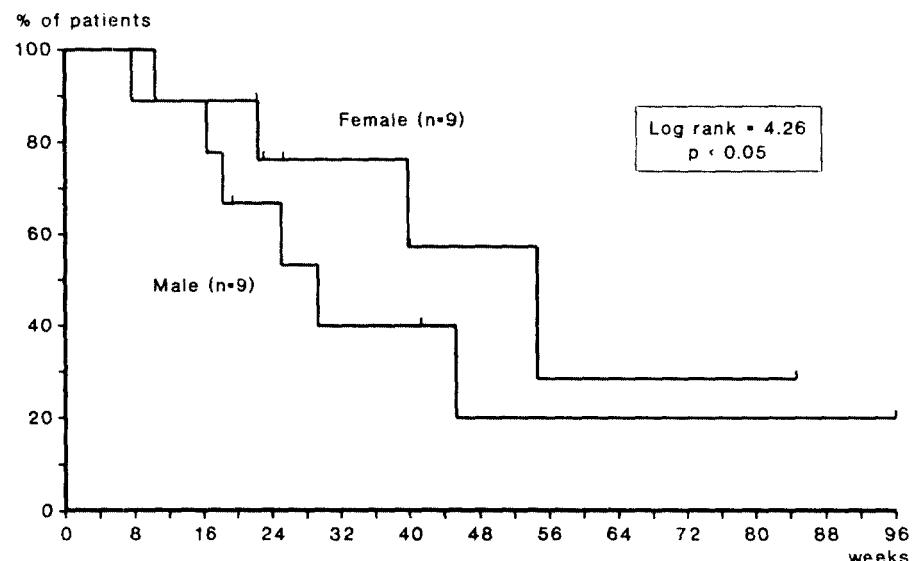


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve according to sex from start of therapy.

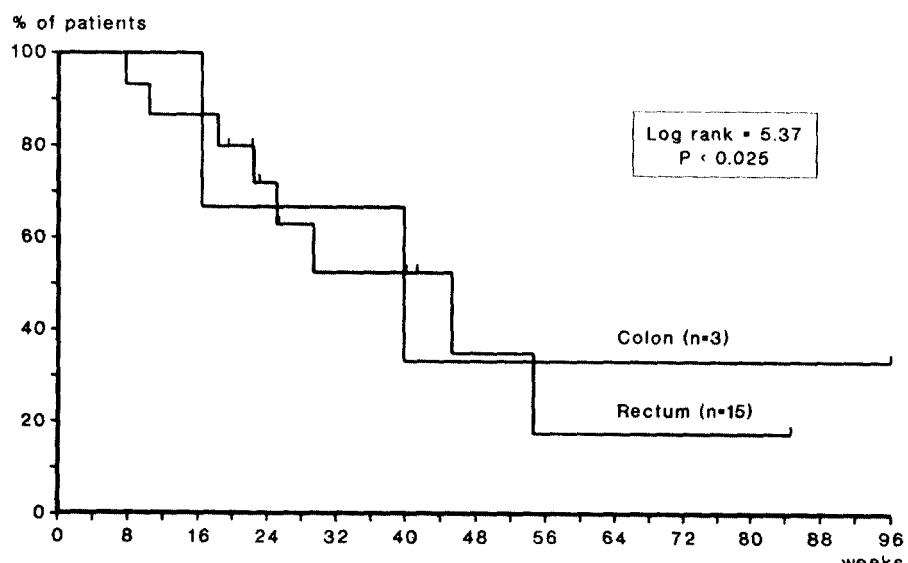


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curve according to site from start of therapy.

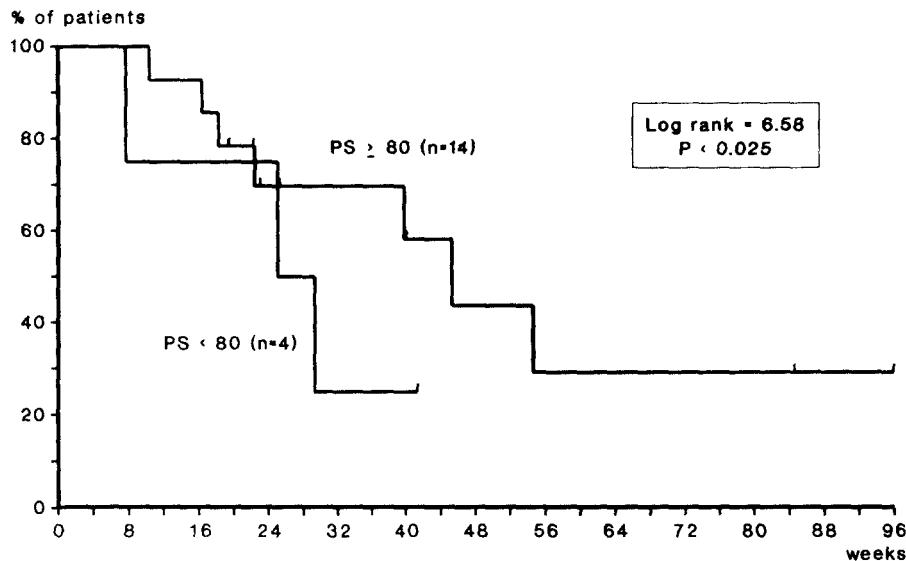


Fig. 4. Kaplan-Meier survival curve according to performance score.

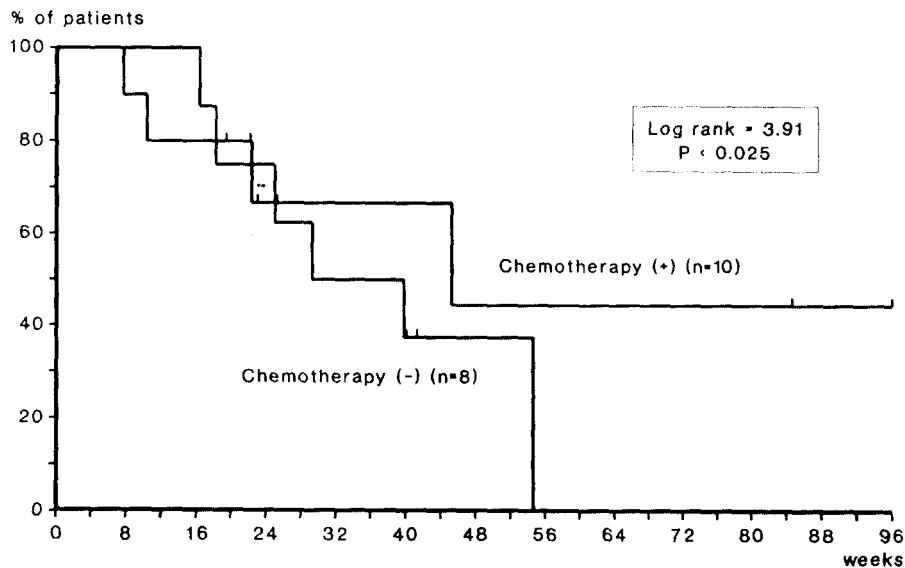


Fig. 5. Kaplan-Meier survival curve according to history of chemotherapy.

4) 부작용

5-FU 및 감마 인터페론의 병용치료에 따른 부작용을 보면 빈혈 6례(33.3%), 백혈구감소증 14례(77%), 과립구감소증 13례(72.2%), 혈소판감소증 1례(5.6%), 간기능저하 1례(5.6%), 구내염 1례(5.6%), 구토가 11례(61.1%), 설사 4례(22.2%), 발열 14례(77.8%), 그리고 탈모 2례(11.1%)에서 동반되었으나 이 중 3도 이상의 부작용은 빈혈 1례, 과립구감소증 6례, 구토 1례, 설사 2례였고, 이외에 식욕감퇴 전

신쇠약감이 각기 6례 2례에서 동반되었으며, 피부색 소침착이 1례에서 동반되었다(Table 5).

5) 면역학적 변화

K562 세포주에 대한 자연살해 세포활성도는 치료 전, 치료 24시간후, 치료 4주후, 치료 8주후에 측정하였는데 E/T율이 5 : 1 10 : 1 20 : 1 40 : 1에 따라 각기 평균 5.9% 12.0% 0.7% 3.5%, 7.6% 10.5% 17.9% 19.6%, 10.6% 17.2% 27.7% 29.3%, 20.9% 20.6% 29.8% 39.6%로 E/T율이 20 : 1인 경우 치료후 4주

Table 5. Toxicity of 5-FU plus IFN-G therapy

Grade	I	II	III	Total(%)
Anemia	4	1	1	6(33.3%)
Leukopenia	7	7	0	14(77.8%)
Granulocytopenia	3	4	6	13(72.2%)
Thrombocytopenia	1	0	0	1(5.6%)
Liver	0	1	0	1(5.6%)
Oral	1	0	0	1(5.6%)
Vomiting	7	3	1	11(61.1%)
Diarrhea	1	1	2	4(22.2%)
Fever	4	10	0	14(77.8%)
Alopecia	1	1	0	2(11.1%)

및 8주에서 치료전과 비교해서 유의한 증가를 보였으며($P<0.05$), 다른 E/T율에서도 상승추세를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.(Table 6, Fig 6).

Table 6. Changes of NK activity after 5-FU+IFN-gamma therapy[#]

E/T ratio	0 time	24 hour	4 weeks	8 weeks
5 : 1	5.94 ± 6.56	12.03 ± 21.80	0.66 ± 0.91	3.54 ± 4.28
10 : 1	7.56 ± 6.82	10.50 ± 10.17	17.89 ± 14.87	19.57 ± 15.95
20 : 1	10.59 ± 7.80	17.17 ± 12.27	27.70 ± 18.75*	29.33 ± 21.54*
40 : 1	20.90 ± 13.29	20.60 ± 12.78	29.80 ± 24.34	39.64 ± 23.81

: Mean ± S. D. (%), * : $P<0.05$ with 0 time

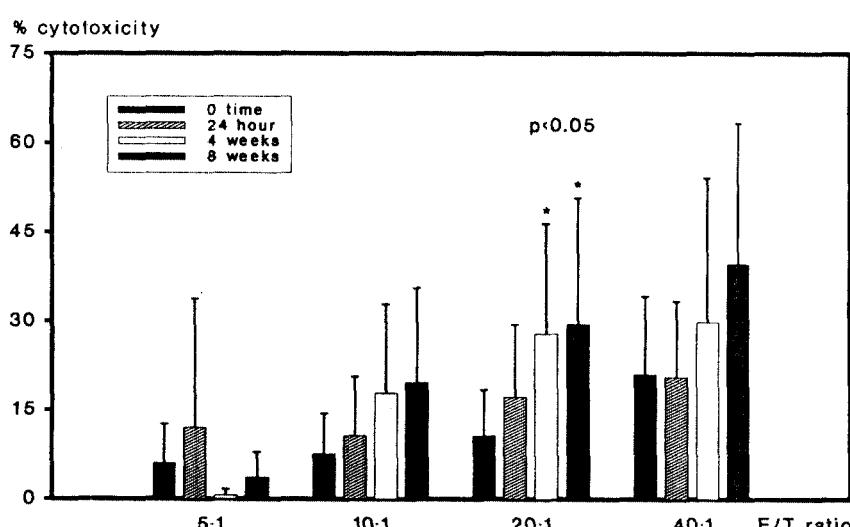


Fig. 6. Changes of NK activity after 5-FU + IFN-gamma therapy.

DAUDI세포주에 대한 자연살해세포활성도는 치료전, 치료 24시간후, 치료 4주후, 치료 8주후에 측정하였는데 E/T율이 5 : 1 10 : 1 20 : 1 40 : 1에 따라 각기 10.7% 1.8% 8.9% 4.3%, 8.2% 6.2% 2.8% 7.2%, 7.4% 5.9% 9.5% 7.9%, 1.5% 12.2% 10.8%로 E/T율이 5 : 1인 경우 치료 24시간후 및 8주후에서 치료전과 비교해서 유의한 감소를 보였으나($P<0.05$), 다른 E/T율에서는 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Table 7, Fig 7). 그리고 치료반응이 불변이상인 환자들과 이하인 환자들사이의 K562 세포주 및 DAUDI세포주에 대한 자연살해 세포활성도는 서로 유의한 차이가 없었다.

평균 혈청neopterin의 농도는 치료시작전 2.002 ng/ml, 24시간후 3.186ng/ml, 4주후 2.456ng/ml, 8주후 2.514ng/ml로 치료후에 유의한 변화를 보이지 않았으며(Table 8, Fig. 8), 치료반응이 불변이상인 환자들과 이하인 환자들사이에도 유의한 차이가 없었다.

Table 7. Changes of LAK activity after 5-FU+IFN-gamma therapy[#]

E/T ratio	0 time	24 hour	4 weeks	8 weeks
5 : 1	10.65 ± 8.12	1.76 ± 2.31*	8.90 ± 1.56	4.27 ± 5.23*
10 : 1	8.18 ± 7.21	6.22 ± 7.51	2.78 ± 2.33	7.19 ± 9.13
20 : 1	7.44 ± 7.55	5.89 ± 7.79	9.50 ± 7.51	7.85 ± 5.52
40 : 1	1.47 ± 2.02		12.18 ± 8.30	10.75 ± 6.89

#: Mean ± S. D. (%), *: P<0.05 with 0 time

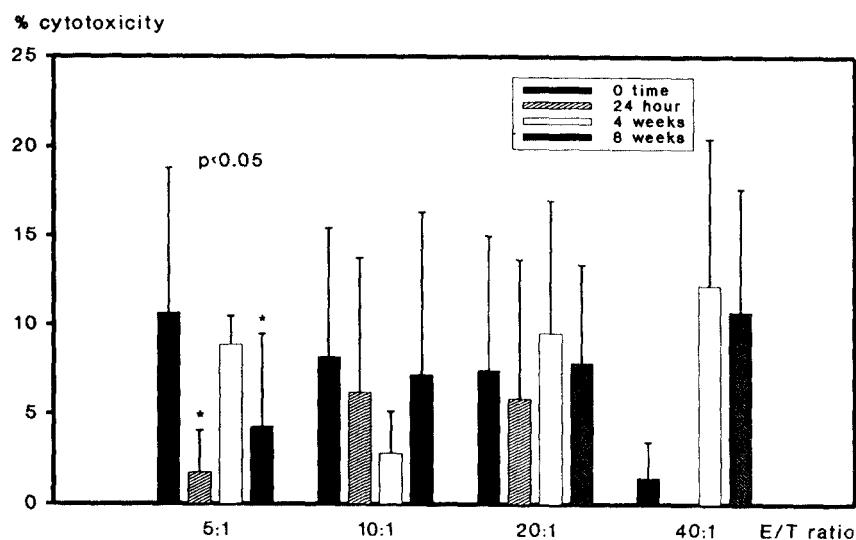


Fig. 7. Changes of LAK activity after 5-FU + IFN-gamma therapy.

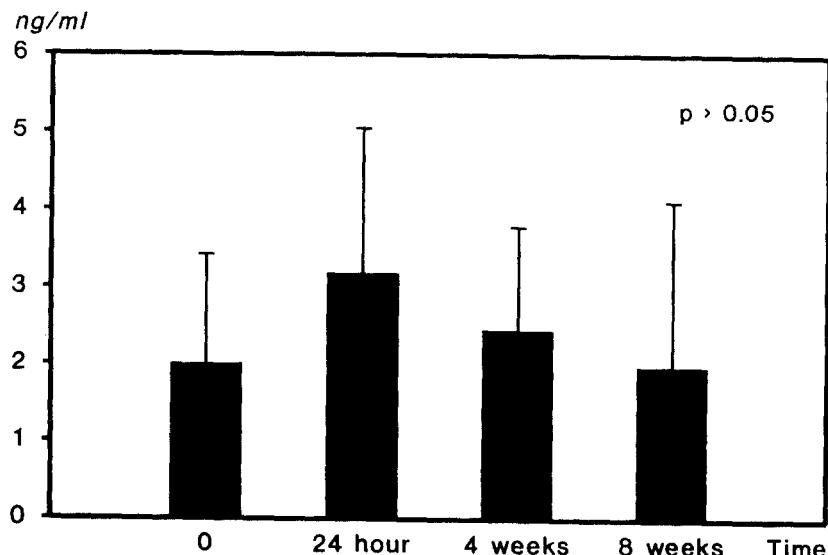


Fig. 8. Changes of serum neopterin levels after 5-FU + IFN-gamma therapy.

Table 8. Changes of serum neopterin levels after 5-FU+IFN-gamma therapy*

	Mean ± SD	Range
0 time	2.002 ± 1.415	0.63–6.20
24 hour	3.186 ± 1.862	1.71–8.06
4 weeks	2.456 ± 1.334	1.09–5.87
8 weeks	2.514 ± 1.591	0.36–5.73

* : Unit of neopterin is ng/ml, P value is not significant.

고 츠

진행병기의 대장암의 경우는 화학요법에 잘 듣지 않으며 5-FU보다 나은 항암효과를 보이는 약제는 없는데²⁴⁾, 5-FU의 경우 전신적인 방법이 경구투여보다 효과가 크지만²⁵⁾ 반응율은 단지 15–20%이며²⁴⁾, 5-FU의 주입을 loading방법이나 주기적인 방법 혹은 계속정주방법을 사용하던지간에 수명의 차이는 없으며²⁵⁾, methyl-CCNU, mitomycin C, cisplatin 등의 다른 약제를 첨가하여도 반응율이나 수명의 호전이 없다²⁵⁾. 최근 대장암에 대한 분자생물학 및 수술후 보조화학요법의 많은 발전이 왔으며, 환자의 면역을 증강시키는 치료법은 치료의 특이성과 독성의 감소로 인하여 매우 기대되는 치료방법인데, 많은 종류들의 면역제가 실험실에서 그 유효성이 보고되고 있다. 그리고 고식적인 치료와의 병합치료 즉 5-FU와 LV 혹은 인터페론 등이 수술후 보조요법이나 진행병기의 치료에 그 유효성이 보고되는데 이 치료의 유효성은 그 작용기전과 주입조건들에 대한 지식이 부족하여 많은 걸림돌이 놓여 있는 실정이다²⁶⁾.

인터페론은 항바이러스 항증식 면역조절 그리고 분화능력을 가진 일련의 단백질로서, 세포수준에서 암세포의 성장을 억제하고 G0/G1기의 세포구성을 증가시키는 세포증식억제의 기능을 가지며²⁷⁾, 실험실에서 몇 가지 대장암세포계열에 대하여 직접적인 세포증식억제가 발견되고²⁸⁾, carcinoembryonic antigen (CEA)와 같은 종양관련 항원을 증강시키며 종양세포의 면역적 인지능력을 강화시켜주는 것이 알려져 있으므로서²⁹⁾, 진행병기의 대장암에 대하여 알파 인터페론의 단일약제의 효과에 대한 많은 임상연구가 실시되었다. 진행병기의 대장암에 대한 알파 인터페론단독치료의 결과를 보면, Krown 등³⁰⁾은 알파인터페론 15MU/m²로 주 3회치료로서 22명 중 1명(4.5%)에

서만 부분관해가 왔고 68%의 환자에서 독성으로 용량감소가 필요하여 인터페론단독치료는 일부효과가 있을 뿐이며 독성이 크다 하였고, Eggermont 등³¹⁾은 감기증상 피로감 식욕감퇴 체중감소 등의 빈번한 부작용가운데 피로감이 용량감소의 주원인이다 하였는데, 다른 여러 보고에서도 인터페론단독치료는 그 유용성이 없다³²⁻³⁴⁾ 하였다.

인터페론은 대장암세포에 대하여 5-FU의 세포독성을 증가시키는데⁷⁾, 두 약제의 상승작용에 대한 기전은 인터페론이 5-FU의 약역학을 변화시켜 혈중 5-FU농도를 증가시켜 상승작용이 초래될 수 있는데, Lindley 등³⁵⁾은 phase I 약역학조사결과 인터페론과 병용시 5-FU의 제거율이 감소하여 5-FU의 area under the curve(AUC)가 증가한다 하였으나, Pittman 등³⁶⁾은 실험결과 5-FU농도는 알파 인터페론의 투여와 관계없이 일정하므로 두 약제의 상승작용은 단순히 5-FU의 약역학의 변화에 의한 것이 아니라 하였다. 인터페론은 5-FU의 활동적인 대사를 인 fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP)의 세포내농도를 증가시켜 5-FU의 thymidylate synthetase 억제를 증강시킨다⁷⁾. 그리고 Schwartz 등³⁷⁾은 thymidine phosphorylase활성도의 증가도 관여한다 하였다. 임상적으로 5-FU와 인터페론의 병용치료에 대하여 1989년 Wadler 등⁸⁾은 5-FU 750mg/m²를 5일간 계속정주한뒤 1주 휴식후 1주간격으로 750mg/m²을 급속정맥주사하고 알파 인터페론은 9MU를 주 3회씩 피하주사로 치료하여 치료병력이 없는 경우 76%의 높은 반응율을 보고하였는데, 이후 치료병력이 없는 대장암환자에서 동일한 용량 및 투여방식으로 치료한 경우들을 보면 반응율은 21–63%사이이며 전체 533명 환자가운데 13명에서 완전관해 140명에서 부분관해로 평균반응율은 29%였다¹⁰⁻¹⁸⁾. 그리고 5-FU 및 인터페론의 용량이나 투여방법을 변경시킨 경우들도 상기방법에 비해 보다 나은 반응을 보이지 않았다^{9, 14, 20)}. 이러한 병용치료는 상승작용이 기대되지만 초기보고와 같은 높은 반응율의 보고가 없으며, 5-FU 단독치료와 비교해 반응율의 차이가 없거나¹⁰⁾ 일부 나은 반응율을 가지지만³⁰⁾, 반응기간이 4–8개월정도이면서^{9-14, 15, 16, 18)} 높은 부작용이 초래되므로^{10, 13, 15, 18)} 다른 치료로 실패한 환자에서의 치료로는 적합하지 않다¹⁹⁾고 볼 수 있다.

인터페론과 folinic acid(FA)에 의하여 5-FU가 변화되는 기전이 서로 다르므로 양자를 함께 사용할 경우 추가적이거나 혹은 상승효과가 기대되어, 최근

에는 5-FU + FA + 인터페론의 phase I, II 병합연구가 매우 활발히 시도되었는데, 이러한 연구들은 각각의 약제들의 사용용량 및 투여방식이 다양하여 그 결과들을 분석하기가 쉽지 않은데, Grem 등⁽³⁸⁾은 진행병기의 대장암 44명에서 FA 500mg / m² 및 5-FU 370mg / m²의 5일간의 정주와 알파 인터페론 5MU / m²의 7일간의 피하주사를 3주간격으로 치료하여 3명은 완전관해 21명은 부분관해로 총 반응율이 54%로 매우 고무적이면서 전신상태가 양호한 경우에서 그 반응율이 높았으며, 전신상태와 반응율사이에는 강한 상관관계를 보였다 하였고, Lembersky 등⁽³⁹⁾은 5-FU 500mg / m²를 5일간 계속정주하고 FA는 200mg / m²를 5일간 급속정주한뒤 3주후부터 1주 2회씩의 급속정주방법으로 치료하고 인터페론은 5MU를 주 3회 피하주사하여 11명 가운데 9명(82%)에서 부분관해를 얻어 상당한 효과를 가지는 것으로 보고하였으나, 다른 여러 보고들에서는 30% 미만의 반응율로 효과증가가 없었다⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ 하였다.

감마 인터페론은 알파 혹은 베타 인터페론과는 서로 다른 수용체와 결합하며⁽²¹⁾ 주요 조작적합복합체 class II 항원을 증강시켜 세포독성 T림프구에 보다 민감해지며⁽²²⁾, Interleukin-2 수용체를 유도하며⁽²³⁾, 단핵구의 Fc 수용체 표현을 증가시키며 비특이적 단핵구 세포독성과 항체의존 세포매개 세포독성을 증강시키고⁽²⁴⁾, 면역글로불린생성을 유도하는 등 몇 가지 다른 생물학적 특성을 가져⁽²⁵⁾, 항암효과가 알파나 베타 인터페론에 비해 탁월하리라 기대된다. 알파 인터페론과 감마 인터페론의 작용을 비교해 보면, 알파 인터페론의 경우에는 주로 생화학적 조절이 주된 기전이지만, 감마 인터페론은 물론 생화학적 조절이 가능하지만 주된 기전은 면역조절기능을 통해서 작용할 것으로 생각된다⁽²⁶⁾. 실제 실험실 검사에서 감마 인터페론의 자연살해세포 활성도 및 단핵구 세포독성이 종형용량반응을 보이므로⁽²⁷⁾, 항증식효과는 용량 및 노출기간에 영향을 받지만 면역조절기능은 용량이나 노출기간에 영향을 받지 않을 수도 있다. 대장암환자에서 말초혈액의 자연살해세포기능은 감소해 있으며⁽³³⁾ 인터페론 치료이후에 말초혈액의 자연살해세포활성도 및 2'-5'oligoadenylate synthetase 효소의 기능이 증가되는데 자연살해세포기능이 치료전 정상이하로 떨어져 있는 경우에서만 그 기능이 증가된다 하였고⁽³⁰⁾, Eggermont 등⁽⁴⁴⁾은 지속적인 치료를 한 경우에는 오히려 자연살해세포활성도의 심한 저하가 관찰된다 하였는데, 본 연구에서 K562 및

DAUDI 세포주에 대한 자연살해세포활성도는 치료 이후 증가되는 경향을 보였다. 감마 인터페론의 최적의 투여경로 및 투여방식은 아직 결정되지 않았으나, 정맥주사시에는 혈청내 반감기가 대단히 짧고 부작용이 문제시 되며⁽⁴⁵⁾, 피하주사시에는 감마 인터페론의 bioavailability의 개인차이가 심하므로⁽⁴⁶⁾, 부작용이 적으면서 지속적인 혈중농도를 유지할 수 있는 근육주사방식이 많은 연구의 대상이 되고 있다. 대장암 세포주는 감마 인터페론에 의하여 성장이 억제되며⁽⁴⁷⁾, 5-FU와 감마 인터페론사이에는 상승적인 효과가 있는데⁽⁴⁸⁾, 이러한 상승작용은 Morikawa 등⁽⁴⁹⁾은 5-FU와 감마 인터페론의 직접적인 효과 혹은 개체의 방어기전의 활성화에 기인한다 하였다. Rios 등⁽⁵⁰⁾은 진행 대장암환자를 대상으로 5-FU와 재조합 감마 인터페론을 병용투여한 제1상 임상시험에서 최대투여가능용량(Maximal tolerated dose : MTD)은 5-FU 500mg / m²을 제1일에서 제5일 까지의 정주와 감마 인터페론 0.5mg / m²를 제1일부터 제15일까지의 근육주사임을 결정하고, 29명을 대상으로 상기 MTD를 4주간격으로 실시하여 단지 2명(7%)에서만 부분관해를 얻었다⁽⁵¹⁾. 한편 Kim 등⁽⁵²⁾은 치료병력이 없는 환자 17명 중 6명(35%), 치료병력이 있는 경우 24명 중 4명(17%)에서 부분관해가 있고, 특히 치료병력이 1년이상 경과하여 재발한 환자에서는 그 반응율이 50%로 매우 높게 나타났다 하였는데, 저자들의 경우 Kim 등⁽⁵²⁾과 같은 용량 및 투여방법으로 치료한 결과 17%에서만 부분관해를 얻었고, 화학요법의 병력과 치료반응사이에는 상관이 없었다. 5-FU와 감마 인터페론과의 병용치료시 관찰되는 부작용은 피로감, 발열, 식욕감퇴, 구토, 설사, 백혈구감소가 흔히 관찰되는데⁽⁵³⁾, Kim 등⁽⁵²⁾은 부작용이 매우 경미하였는데 저자들의 경우 마찬가지로 grade III 이상의 부작용은 빈혈 6%, 과립구감소 33% 구토 6%, 설사 11%로 별로 문제가 되지 않았지만, Ajani 등⁽⁵⁴⁾은 설사 및 피로감으로 용량감소가 필요하다 하였는데 이러한 차이는 치료용량의 차이에 기인하는 것으로 생각되며, Ohno⁽⁵⁵⁾는 인터페론의 종류사이에는 실제로 독성의 차이가 없었다 하였다.

요약

1992년 2월 1일부터 1993년 7월 31일 사이에 계명대학교 동산의료원 내과에 입원하였던 진행병기의 대장암환자를 대상으로 5-FU 및 재조합 감마 인터

페론(LBD-001, 인터맥스®)의 병용치료를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 전체환자 18례 중 3례(16.7%)에서 부분관해, 7례(38.9%)에서 불변 그리고 8례(44.4%)에서 진행되어 5-FU와 감마 인터페론의 병용치료의 총관해율은 16.7%로 나타났으며, 화학요법의 병력유무와 관해율과는 서로 유의한 차이가 없었으며, 치료반응이 불변이상인 10례에서 치료시작일로부터 진행되기까지의 기간은 평균 24.3주로 나타났다.

2) 전체환자의 중앙생존기간은 34.5주이며, 0.5년, 1년, 1.5년의 생존율은 각기 64.2%, 36.1%, 24.1%였고, 남자와 여자($p<0.05$), 대장암과 직장암($p<0.025$), Karnofsky활동도가 80이상인경우와 80이하($p<0.025$), 그리고 화학요법의 병력이 있는 경우와 없는 경우($p<0.025$)사이는 서로 유의한 생존율의 차이를 보였으나, 나이가 60세이상과 60세이하, 체중감소가 동반된 경우와 없는 경우사이에는 서로 생존율의 유의한 차이가 없었다.

3) 부작용은 빈혈이 33.3%, 백혈구감소증이 77.8%, 과립구감소증이 72.2%, 혈소판감소증이 5.6%, 간기능저하가 5.6%, 구내염이 5.6%, 구토가 61.1%, 설사가 22.2%, 발열이 77.8% 그리고 탈모가 11.1%에서 동반되었다.

4) K562 세포주에 대한 자연살해 세포활성도는 E/T율이 20:1인 경우 치료후 4주 및 8주에서 치료전과 비교해서 유의한 증가를 보였으며($P<0.05$), 다른 E/T율에서도 상승추세를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 8). DAUDI세포주에 대한 자연살해세포활성도는 E/T율이 5:1인 경우 치료 24시간후 및 8주후에서 치료전과 비교해서 유의한 감소를 보였으나($P<0.05$), 다른 E/T율에서는 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 그리고 평균 혈청neopterin치는 치료전후에 따른 유의한 변화를 보이지 않았다.

이상의 연구에서 5-FU 및 감마 인터페론의 병용치료는 그 관해율이 16.7%로 매우 낮게 나타났으며 그 관해지속기간이 5.7개월로 짧기 때문에, 진행병기의 대장암환자에서 본 연구에서 실시한 용량의 감마 인터페론의 치료로는 큰 의미가 없을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Slaney G, Powell J, Waterhouse JAH, Woodward CBJ: Cancer of the large bowel: Overall treatment. In: *Clinical cancer monographs*, vol 4, London, MacMillan Press, 1991: pp 116-140.
- McArdle CS: New surgical approaches to gastrointestinal cancer. *Curr Op Oncol* 1993; 5(4): 703-709.
- Falkson G, Falkson CI, Falkson CB: Combined modality treatment of gastrointestinal cancer. *Curr Op Oncol* 1993; 5(4): 710-718.
- Petrelli N, Douglass Jr HO, Herrera L, et al: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989; 7(10): 1419-1426.
- Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, 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(10): 1407-1417.
- Piedbois P, Buyse M, Raslum Y, et al: Advanced colorectal cancer meta-analysis project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10(6): 896-903.
- Elias L, Sandoval JM: Interferon effects upon fluorouracil metabolism by HL-60 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163(2): 867-874.
- Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al: Fluorouracil and recombinant alpha-2a-interferon: An active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7(12): 1769-1775.
- Pazdur R, Ajani JA, Patt YZ, Gomez J, Bready B, Levin B: Phase II evaluation of recombinant alpha-2a-interferon and continuous infusion fluorouracil in previously untreated metastatic colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1993; 71(4): 1214-1218.
- Dufour P, Husseini F, Cure P, et al: Randomized study of 5-fluorouracil (5-FU) vs 5-FU + alpha 2a interferon (IFN) for metastatic colorectal carcinoma(MCRC)(Abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: A583.

11. Kocha W: 5-fluorouracil (5FU) plus interferon alfa-2a(ROFERON-A) vs 5FU plus leucovorin(LV) in metasatic colorectal cancer. Results of a multicenter, multinational phase III study(Abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: A562.
12. Diaz Rubio E, Jimeno J, Camps C, et al: Treatment of advanced colorectal cancer with recombinant interferon alpha and fluorouracil: activity in liver metastasis. *Cancer Invest* 1992; 10(4): 259-264.
13. Weh HJ, Platz D, Braumann D, et al: Treatment of metastatic colorectal carcinoma with a combination of fluorouracil and recombinant interferon alpha-2b: preliminary data of a phase II study. *Semin Oncol* 1992; 19(2 suppl 3): 180-184.
14. Wadler S, Wiernik PH: Clinical update on the role of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in the treatment of colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1990; 17(1 suppl 1): 16-21.
15. Pazdur R, Ajani JA, Patt YZ, et al: Phase II study of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in previously untreated advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1990; 8 (12): 2027-2031.
16. Kemeny N, Younes A, Seiter K, et al: Interferon alpha-2a and 5-fluorouracil for advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 1990; 66(12): 2470-2475.
17. Wadler S, Lembersky B, Atkins M, Kirkwood J, Petrelli N: Phase II trial of fluorouracil and recombinant interferon alfa 2a in patients with advanced colorectal carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991; 9(10): 1806-1810.
18. Huberman M, McClay E, Atkins M, et al: Phase II trial of 5 fluorouracil (5FU) and recombinant interferon-alpha-2a (IFN) in advanced colorectal cancer(Abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: A478.
19. Pavlick AC, DelGaudio D, Harper H, Rosenbluth R, Pecora AL: Salvage therapy with continuous infusion 5-fluorouracil and alpha interferon in patients with colorectal cancer (Abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: A565.
20. Turek A, Hunis A, Levin M: Immunotherapy (ICH) with 5-fluorouracil (5-FU) and interferon alpha(IFN) in advanced colorectal cancer(Abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: A511.
21. Branca AA, Baglioni C: Evidence that type I and II interferons have different receptors. *Nature* 1981; 294: 768-770.
22. Robins RA, Durrant LG, Yeoman H: Expression of major histocompatibility complex antigens at the cell surface: Relationship to clinical parameters in human colorectal cancer and sensitivity to cytokine effector mechanisms in experimental tumours(Abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1988; 29: A1509.
23. Kurzrock R, Guterman JU, Talpaz M: Interferons α , β , γ : Basic principles and pre-clinical studies. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Biologic therapy of cancer*. Philadelphia, J B Lippincott Co., 1991; 247-274.
24. Botto HG, Galvez C, Fabeiro MA, et al: Results of two regimens of treatment for advanced colorectal cancer: 5-fluorouracil (FU) plus interferon alpha 2b (INF), and FU plus folinic acid (FA) and IFN (Abstract). *Ann Oncol* 1992; 3(suppl 5): 17.
25. Mayer RJ: Systemic therapy for colorectal cancer: an overview. *Semin Oncol* 1991; 18(5 suppl 7): 62-66.
26. Wadler S: The role of immunotherapy in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1991; 18(1 suppl): 27-38.
27. Balkwill FR: Interferons. *Lancet* 1989; 1: 1060-1063.
28. Brouty-Boye D, Mogensen KA, Gresser I: Effect of long term treatment of human carcinoma cells with interferon alpha. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21(4): 507-514.

29. Greiner JW, Hand PH, Noguchi P, Fisher PB, Pestka S, Schlom J: Enhanced expression of tumor-associated antigens on human breast and colon tumor cells after recombinant human leukocyte α -interferon treatment. *Cancer Res* 1984; 44(8): 3208-3214.
30. Krown SE, Mintzer D, Cunningham Rundles S, et al: High-dose human lymphoblastoid interferon in metastatic colorectal cancer: clinical results and modification of biological responses. *Cancer Treat Rep* 1987; 71(1): 39-45.
31. Eggermont AM, Weimar W, Marquet RL, Lameris JD, Jeekel J: Phase II trial of high-dose recombinant leukocyte alpha-2 interferon for metastatic colorectal cancer without previous systemic treatment. *Cancer Treat Rep* 1985; 69(2): 185-187.
32. Treat JA, Ahlgren JD, Woolley PV: Cancers of the large bowel and hepatobiliary system. *Cancer Chemother* 1986; 8: 378-387.
33. Gibson PR, Jewell DP: Local immune mechanisms in inflammatory bowel disease and colorectal carcinoma. Natural killer cells and their activity. *Gastroenterology* 1986; 90(1): 12-19.
34. Einhorn S, Wasserman J, Lundell G, et al: Treatment of patients with disseminated colorectal cancer with recombinant human alpha 2-interferon. Studies on the immune system. *Int J Cancer* 1984; 33(2): 251-256.
35. Lindley C, Bernard S, Gavigan M, Kaluzny B, Meadows L: Interferon-alpha increases 5-fluorouracil(FU) plasma levels 64-fold within one hour: Results of phase I study. *J Interferon Res* 1990; 10: S132.
36. Pittman K, Perren T, Ward U, et al: Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients receiving interferon. *Ann Oncol* 1993; 4(6): 515-516.
37. Schwartz EL, O'Connor CJ, Wadler S, Otter BA: Regulation of thymidine phosphorylase by interferon-alpha in HT-29 colon carcinoma cells: Implications for 5-fluorouracil therapy (Abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1993; 34: A1680.
38. Grem JL, Jordan E, Robson ME, et al: Phase II study of fluorouracil, leucovorin, and interferon alpha-2A in metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(9): 1737-1745.
39. Lemmersky B, Koff H, Miketic L, Posner M, Jacobs S, Carr B: Phase II trial of 5-fluorouracil(FU), leucovorin(LV) and interferon alpha-B(IFN) in the treatment of metastatic colorectal cancer(CRC)(Abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: A559.
40. Schmoll HJ, Kohne Wompner CH, Hiddemann W, et al: Bolus 5-fluorouracil(FU), folinic acid(FA) and alpha-2B interferon(IFN) in advanced colorectal cancer(CRC): a multi-center phase II trial(Abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992; 11:A535.
41. Preiss J: Fluorouracil plus interferon + folinic acid in regional and systemic therapy in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(2 suppl 3): 220-224.
42. Kosmidis P, Tsavaris N, Skarlos D, et al: Fluorouracil(5-FU) and folinic acid(FA) with or without alpha 2b-interferon(IFN) in advanced colorectal cancer(ACC): a prospective randomized trial(Abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: A635.
43. Weiner LM, Steplewski Z, Koprowski H, Litwin S, Comis RL: Divergent doserelated effects of gamma interferon therapy on in vitro antibody dependent cellular and nonspecific cytotoxicity by human peripheral blood monocytes. *Cancer Res* 1988; 48(4): 1042-1046.
44. Eggermont AM, Weimar W, Tank B, et al: Clinical and immunological evaluation of 20 patients with advanced colorectal cancer treated with high dose recombinant leukocyte interferon alpha A(RIFN Alpha A). *Cancer Immunol Immunother* 1986; 21(1): 81-84.
45. Kurzrock R, Rosenblum MG, Shrwin SA, et al: Pharmacokinetics, singledose tolerance, and biologic activity of recombinant gamma-interferon in cancer patients. *Cancer Res* 1985; 45(6): 2866-2872.
46. Wagstaff J, Smith D, Nelmes P, Loynds P,

- Crowther D: A phase I study of recombinant interferon gamma administered by s. c. injection three times per week in patients with solid tumours. *Cancer Immunol Immunother* 1987; 25(1): 54-58.
47. Toth CA, Kowal A, Bollinger B, et al: The effects of human interferons on the growth of human colon tumor cells and carcinoembryonic antigen production(Abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1988; 29: A156.
48. Le J, Yip YK, Vilcek J: Cytolytic activity of interferon gamma and its synergism with 5FU. *Int J Cancer* 1984; 34(4): 495-500.
49. Morikawa K, Fan D, Denkins YM, et al: Mechanisms of combined effects of gamma interferon and 5-fluorouracil on human colon cancers implanted into nude mice. *Cancer Res* 1989; 49(4): 799-805.
50. Rios A, Levin B, Ajani J, et al: Combination of recombinant human interferon gamma(RI-FN GAMMA) and 5-fluorouracil(5-FU) in the treatment of patients with advanced colorectal carcinoma(CRC)(Abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1987; 6: A328.
51. Ajani JA, Rios AA, Ende K, et al: Phase I and II studies of the combination of recombinant human interferon-gamma and 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Biol Response Mod* 1989; 8(2): 140-146.
52. 김홍태, 서창인, 김시영, 허대석, 방영주, 김노경: 진행 대장암환자에 대한 5-fluorouracil 및 재조합 감마 인터페론 병용요법의 치료효과. *대한암학회지* 1992; 24(5): 743-758.
53. Ohno R: Clinical studies of interferon on cancer in Japan. *Int Congr Ser* 1987; 776: 24-34.

=Abstract=

Phase II Study of 5-Fluorouracil plus Recombinant Interferon-Gamma (Intermax®) in Patients with Advanced Colorectal Carcinoma*

Hong Suck Song, MD; Heung Sik Kim, MD**

Department of Internal medicine, Department of Pediatrics*;

Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

Interferon synergistically augments the antitumor activity of 5-FU in vitro, and the combination has clinical efficacy in colorectal carcinoma. So, we have started in February 1992, a phase II study of 5-FU plus gamma-interferon(5-FU 12mg/kg/day iv bolus for 4 days, 6mg/kg/day on day 6, 8, 10, 12, 15mg/kg/day on day 22 and then weekly iv bolus, with gamma-interferon 2×10^6 IU/m²/day im three times per week) to determine the antitumor activity of this combination in advanced colorectal carcinoma. Eighteen patients with a good performance status with measurable lesion entered into this study, and all patients were evaluable for response and toxicity. With median follow-up of 40 weeks, there were 3(16.7%) partial responders, 7(38.9%) in stable disease, 8(44.4%) progressed, and none with complete response. The median duration of response in partial responders and stable diseases were 24 weeks. The median survival of total patients were 35 weeks. Prognostic factors which significantly influenced survival were sex, performance, site, and history of chemotherapy. The side effects were anemia 33%, leukocytopenia 78%, thrombocytopenia 6%, stomatitis 6%, nausea/vomiting 61%, diarrhea 22%, fever 78%, and alopecia 11%. Treatment was associated with an increase in peripheral blood natural killer cell activity.

In conclusion, this regimen of 5-FU with gamma-interferon administration does not appear to be superior to previously published schedules of 5-FU.

Key Words : Colorectal carcinoma, 5-Fluorouracil, Interferon-gamma