대장암환자에서 Capecitabine (Xeloda®) 단독요법에 의한 수족증후군

박순도 · 이길연 · 박선진 · 이석환 · 이상목

경희대학교 의과대학 외과학교실

Hand-foot Syndrome Following Capecitabine (Xeloda®) Monotherapy for Colorectal Cancer

Soon Do Park, M.D., Kil Yeon Lee, M.D., Sun Jin Park, M.D., Suk-Hwan Lee, M.D., Sang Mok Lee, M.D.

Department of Surgery, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Capecitabine (Xeloda®), which is a systemic prodrug of 5-fluorouracil, can be used in oral formulation for treatment of advanced colorectal cancer as a 1st line or an alternative modality to I.V. 5-fluorouracil-based chemotherapy. One of the most common side effects of this drug is hand-foot syndrome (HFS), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. We planned this study to clarify the incidence and the clinical course of severe hand-foot syndrome (WHO classification, grade 3 or 4) following capecitabine monotherapy for adjuvant treatment of colorectal cancer.

Methods: From August 2006 to August 2008, 45 colorectal cancer patients were treated with capecitabine, 1,250 mg/m², orally administered twice daily for 2 wk, followed by 1 wk of rest, given as 3-wk cycles. Seven of them discontinued the drug within 3rd cycle due to poor performance status, gastrointestinal troubles, or other causes. We retrospectively analyzed the remaining 38 patients' medical records and defined the incidence and the clinical course of HFS.

Results: Of the 38 patients, 17 (44.7%) suffered severe HFS after capecitabine monotherapy. Of those 17, 5 (29.4%) had severe symptoms after the 1st chemotherapy cycle, and 14 patients (82.4%) had severe symptoms within the 4th cycle. Three of the 14 female and 14 of the 24 male patients complained of severe HFS, showing a statistical male predominance ($P=0.043$). Eventually, we had to decrease capecitabine to 75% of the daily dose in 12 patients and to 50% in one patient, and to discontinue its use in 4 patients.

Conclusion: Capecitabine monotherapy very frequently provokes severe HFS, especially in the early cycles of chemotherapy and in males.

Keywords: Hand-foot syndrome; Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

중심단어: 수족증후군, 대장암

서 론

Capecitabine (Xeloda®)는 5-FU (5-fluorouracil)의 전

구약제로 경구 투여되어 전신에 작용하게 된다. 진행된 대장암의 치료를 위해 수술 전후에 단독 또는 다른 항암 화학제와 병행하여 쓰이는데 백혈구 감소증이라는 심각한 항암치료의 합병증 빈도가 5-FU 정맥투여 제제보다 낮아 보다 안전한 것으로 여겨지고 있지만^{1,2} 수족증후군(hand-foot syndrome)로 흔히 일컬어지는 손발바닥 홍반성감각둔감 증후군(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)이 capecitabine 투여 시에 더 많이 생기는 것으로 알려져 있다.² 수족 증후군의 발생 기전은 정확하게 밝혀져 있지 않으나 피부

Received : March 4, 2009 Accepted : June 23, 2009

Correspondence to : Kil Yeon Lee, M.D.

Department of Surgery, Kyung Hee University Medical Center,
1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Tel : +82.2-958-8261, Fax : +82.2-966-9366
E-mail : isaac34@korea.com

*본 논문은 2008년도 외과학회 통합학술대회에서 포스터 전시되었음.

©2009 The Korean Society of Coloproctology

에 이 약제의 대사산물이 축적됨으로써 용량의존성으로 증상이 발생하는 것으로 추정되고 있다.^{3,4} WHO에서는 피부증상과 조직 소견에 따라 1도(grade)에서 4도까지로 분류하였고 (Table 1)^{5,6} 보통 3도의 심한 증상이 발생 될 경우 capecitabine의 투여 용량을 줄이거나 투약을 중단하기도 하는데, 증상의 예방과 치료를 위해 여러 가지 보존적인 방법들이 시도되고 있으나 투약 용량의 조절 외에는 근본적인 치료가 되지 못하고 있다. 외국의 연구에서는 capecitabine이 단독으로 사용 될 경우에도 수족증후군의 발생률이 28–62%로 높게 나타나는 것으로 알려져 있는데^{2,7–10} 국내에서는 이러한 단독요법 후 수족증후군의 발병 발생에 관한 연구가 부족한 현실이다. 이에 저자들은 대장암으로 수술 후 타 항암제와 capecitabine 병용요법이 아닌, 단독요법을 실시한 환자에서의 임상적으로 의미 있는 3도 이상의 수족 증후군의 발생 빈도와 발생 양상에 대해 조사하였고 위험인자에 대해 연구하게 되었다.

방 법

2006년 8월부터 2008년 8월까지 대장암으로 대장 절제 수술을 받은 환자들 중 45명에게 capecitabine 경구요법 즉, 체표면적(m²)당 1,250 mg을 하루 두 번씩 2주간 투여 후 1주간 휴지기를 취하여 3주 간격으로 총 8차 주기(cycle)를 목표로 투약을 시행하였다. 모든 환자에게 5-FU 투여 후 생긴 수족 증후군의 증상을 호전시키는 것으로 알려진 pyridoxine¹¹을 매일 100 mg씩 병용 투여하였다. 45명의 환자 중 말기 신질환 상태로 1차 주기 치료 후 투약을 중단한 1명, 전신 신체 상태가 나빠 1차 투약 후 중단한 2명, capecitabine의 합병증이 발생하지 않았음에도 환자가 원해 2차 투약 후 중단한 2명, 2차 투약 후 외래 주적이 안된 1명, 오심과 구토가 심해 3차 투약 후 중단한 1명이 있어 이들 7명을 본 연구에서 제외하였고 수족 증후군이 발생하지 않은 환자는 최소 4차 주기까지 치료가 이루어진 경우를 대상으로 하여 총 38명에 대해 후향

적 연구를 시행하게 되었다. 3도 이상의 증상을 보인 환자들의 발병 양상을 조사하였고 3도 미만과 3도 이상의 증상을 보인 환자군으로 나누어 위험인자를 비교 분석하였다.

평균±표준편차, 범위 및 퍼센트 등으로 조사결과를 표현하였다. 3도 이상의 수족증후군과 3도 미만의 증상을 보인 두 군의 위험인자 분석을 위해 *t*-검정과 카이제곱 검정 및 Fisher's exact test를 시행하였다.

결 과

총 38명 환자들의 평균 연령은 69.1±12.7세(범위, 43–90세)였고 남자 24명, 여자 14명으로 남녀 비는 1.7:1이었다. 이들 중 17명(44.7%)이 3도 또는 4도의 수족증후군 증상을 보였는데 발병의 시기를 보면 14명(82.4%)이 4차 이하의 투약 후 3도 이상의 수족증후군이 발생하였고 특히 5명(29.4%)은 첫 투약 후 바로 3도 이상의 수족증후군이 발생하였다(Fig. 1).

3도 이상의 증상을 보인 17명과 3도 미만의 증상을 보인 21명의 두 군으로 나누어 환자의 특징을 비교하여 발생의 위험 인자를 분석해 보았다(Table 2). 3도 미만과 이상의 두 군

Fig. 1. The number of patients who had grade 3 or 4 hand-foot syndrome according to the cycle of capecitabine therapy. Fourteen (82.4%) of 17 patients had grade 3 or 4 hand-foot syndrome within the half of total chemotherapy cycles (within the 4th cycle).

Table 1. WHO grade^{5,6}

Grade	Definition	Clinical lesion	Histologic findings
1	Dysesthesia/paresthesia, tingling of hands and feet	Erythema	Dilated blood vessels of the superficial dermal plexus
2	Discomfort in holding objects and upon walking, painless swelling or erythema	1+ edema	
3	Painful erythema and swelling of palms and soles, periungual erythema and swelling	2+ fissuration	Isolated necrotic keratinocytes in higher layer of the epidermis
4	Desquamation, ulceration, blistering, severe pain	3+ blister	Complete epidermal necrosis

Table 2. Patient characteristics

	No HFS or grade 1, 2 HFS (n=21)	Grade 3, 4 HFS (n=17)	P value*
Sex			
Male	10	14	0.043
Female	11	3	
Age	68.3±14.3	70.2±10.8	0.655
<65	6	4	0.510
≥65	15	13	
CrCl (mL/min)	74.6±26.6	78.9±17.0	0.566
Other chemotherapy history			
Yes	7	9	0.324
No	14	8	
Chronic liver disease			
Yes	0	2 [†]	0.193
No	21	15	
LFT			
AST (U/L)	19.8±5.3	22.2±7.2	0.241
ALT (U/L)	15.2±8.0	16.5±7.1	0.608
ALP (U/L)	59.8±21.8	59.5±19.7	0.961
WBC (/μL)	6,186.2±1,815.8	5,958.8±1,737.7	0.698

*P value in 95% confidence interval; [†]One patient had intrahepatic stones and another had chronic active hepatitis B.

HFS=hand-foot syndrome; CrCl=creatinine clearance; LFT=liver function test; AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase.

의 평균 연령은 각각 68.3±14.3세와 70.2±10.8세로 차이를 보이지 않았다(P=0.655). 65세 미만이었던 10명 중 4명(40.0%), 65세 이상이었던 28명 중 13명(46.4%)에서 심한 수족증후군이 각각 발생했는데, 평균 CrCl 추정치가 각각 97.8±16.1과 68.9±19.7로 차이가 있었음에도 불구하고(P<0.001) 이러한 연령에 따른 구분에서는 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다(P=0.051). CrCl (creatinine clearance) 추정치는 74.6±26 mL/min와 78.9±17.0 mL/min으로 두 군 간의 차이를 보이지 않았다(P=0.566). 65세 미만과 이상이었던 환자들의 항암화학요법 시행 과거력(P=0.324)과 만성간질환의 동반 여부(P=0.193)에서 차이를 보이지 않았고 capecitabine 투약 직전 평균 혈청 AST (aspartate aminotransferase)는 각각 19.8±5.3 U/L와 22.2±7.2 U/L, ALT (alanine aminotransferase)는 15.2±8.0 U/L와 16.5±7.1 U/L, ALP (alkaline phosphatase)는 59.8±21.8 U/L와 59.5±19.7 U/L, 백혈구수치는 6,186.2±1,815.8/μL와 5,958.8±1,737.7/μL로 통계학적 차이를 보이지 않았다(P>0.05).

하지만 남성이 여성보다 통계적으로 유의하게 수족증후군의 발생률이 높은 것으로 보여(P=0.043) (Table 2) 남성군과 여성군의 환자 특성을 비교하였다(Table 3). 남성군과 여성군

Table 3. Differences of patient characteristics according to sexuality

	Male (n=24)	Female (n=14)	P value*
Age	67.9±13.0	71.3±12.4	0.432
CrCl (mL/min)	79.0±21.2	72.1±25.1	0.372
Other chemotherapy history			
Yes	12	4	0.309
No	12	10	
Chronic liver disease			
Yes	2	0	0.522
No	22	14	
LFT			
AST (U/L)	22.5±6.7	18.0±4.3	0.030
ALT (U/L)	17.9±8.2	12.3±4.8	0.012
ALP (U/L)	59.8±19.4	59.4±23.3	0.946
WBC (/μL)	6,145.0±1,823.1	5,980.7±1,711.1	0.786

*P value in 95% confidence interval.

CrCl=creatinine clearance; LFT=liver function test; AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase.

의 평균 연령은 각각 67.9±13.0세와 71.3±12.4세로 차이가 없었고(P=0.432) CrCl 추정치도 79.0±21.2 mL/min와 72.1±25.1 mL/min으로 차이가 없었다(P=0.372). 다른 항암화학요법 시행 과거력(P=0.309)과 만성 간질환의 동반여부(P=0.522)에 차이가 없었고 평균 혈청 ALP는 각각 59.8±19.4 U/L와 59.4±23.3 U/L, 백혈구 수치는 6,145.0±1,823.1/μL와 5,980.7±1,711.1/μL로 의미 있는 차이가 없었다(P>0.05). 하지만 남성군과 여성군의 ALT/ALT 평균치가 22.5±6.7/17.9±8.2 U/L와 18.0±4.3/12.3±4.8 U/L로 다르게 나타났다(P=0.030/0.012).

3도 이상의 증상을 보인 17명의 환자 모두에서 capecitabine 투여용량을 총 용량 75%로 감량하였다. 이들 중 5명은 심한 수족 증후군이 지속되어 다시 50%로 감량하였고 결국 4명은 수족증후군으로 인해 투약을 중단하게 되었다.

고 찰

Capecitabine (Xeloda®)는 5-FU의 전구 물질인 fluoro-pyrimidine으로, 대장암 수술 후의 항암화학요법으로 시행하는 5-FU/Leukovorin 투여와 비교하여 종양학적으로 유사한 항암효과를 보이지만^{8,10} 경구로 투여하기 때문에 투약이 편리해 환자의 순응도가 더 높으며 투약 후 삶의 질에서 우위를 보이는 것으로 알려져 있다.¹² 또한 심한 백혈구 감소증의 합병증 발생 빈도가 더 낮아 보다 안전한 약제로 여겨지고 있다.^{1,2} 하지만 5-FU/Leukovorin 정맥투여와 달리 수족 증후

군의 발생 빈도가 더 높아^{1,2} 이에 대한 많은 연구들이 이뤄지고 있다.

수족 증후군은 항암 화학요법 후 발생하는 일종의 피부 반응으로 손발바닥 홍반성감각둔감 증후군(palmar-plantar erythrodysesthesia)이라는 이름으로도 알려져 있는데 capecitabine 외에도 cytarabine, liposomal doxorubicin, doxorubicin, epirubicin, hydroxyurea, mercaptopurine, cyclophosphamide, docetaxel, vinorelbine 등의 다른 항암제들도 일으킬 수 있다.⁵

손바닥에서 가장 빈번하고 심하며 발바닥에서도 자주 발병하는데 피부 어느 부위에서도 생길 수 있다. 발생 기전이 아직 명확하게 밝혀져 있지 않았지만 capecitabine의 대사과정에서 생긴 부산물이 축적되어 생기며^{3,4} 피부의 각질세포(keratinocyte)에서는 5'-DFUR (5'-deoxy-5-fluorouridine)을 5-FU로 가수분해시키는 thymidine phosphorylase의 발현이 높은 점⁶과 손바닥의 진피 기저세포의 증식속도가 높아 세포독성을 일으킬 수 있는 약제의 국소 작용에 더 민감한 것 등³이 한 원인으로 추정된다. 최근 일부에서는, 5-FU를 5-FUH₂ (fluoro-5,6-dihydrouracil)로 대사시키는 DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase)의 저해제(inhibitors), 예를 들면 uracil, 5-chloro-2,4-dihydroxypyrimidine 또는 eniuracil 등이 5-FU 기반의 약제를 투여한 후 생기는 수족증후군의 발생빈도를 감소시키는 것으로 보아 DPD의 농도가 수족증후군의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고 capecitabine 치료 시에 이들 DPD 저해제의 병용투여를 주장하기도 한다.⁴

증상으로는 피부의 감각 이상, 통증, 홍반 또는 부종이 생기고 심해지면 피부가 탈락하고 갈라지며 수포가 생겨 이차감염을 일으키기도 하는데 심한 감각 이상으로 손을 제대로 쓰지 못하거나 걷지 못하는 지경에 이를 수도 있다. Narasimhan 등¹³의 보고에 따르면 표피에서는 기저층의 공포변성(vacuolar degeneration), 세포크기 증가(cellular enlargement), 해면증(spongiosis), 중등도의 임파구 외포작용(lymphocyte exocytosis)과 심한 과각화증(hyperkeratosis)이 생기고 진피에서는 중등도의 혈관주위 임파구 침윤(perivascular lymphocyte infiltration)이 생긴다고 한다. WHO에서는 이러한 증상과 조직학적 변화의 정도에 따라 1도에서 4도까지로 나누었으며(Table 1)^{5,6}, 흔히 3도와 4도를 심한 수족증후군으로 간주하여 보다 적극적인 치료 대상으로 여겨 항암제의 투여량을 줄이거나 중단하게 된다.

대장암의 항암 화학요법으로 capecitabine을 단독으로 투

여한 종래 연구들을 보면 전체 중증도의 수족증후군 발병률이 28-62%이고 3도 또는 4도는 6-18%였다.^{2,7-10} 저자들의 연구에서는 3도 이상의 심한 증상이 44.7%의 환자에서 발생하였는데 종래의 연구에 비해 매우 높은 비율로 나타났지만 이 환자군들의 발병률이 높을 만한 특징점을 찾을 수 없었다. 인간 DPD gene (DPYD)에 변이가 있는 경우 5-FU의 독성이 심하고¹⁴⁻¹⁶ DPD 저해제가 수족 증후군의 발생률을 감소시키는 것으로⁴ 미루어 DPD의 발현이 높을수록 5-FU의 대사가 늘어나 5-FU약 자체의 여러 독성이 줄어 들지만 그 대사 산물에 의해 생기는 수족 증후군의 발생은 심해지는 것으로 생각된다. 따라서 저자들의 경우처럼 이렇게 높은 빈도의 심한 수족증후군 발병률을 보인 것은 한국인의 경우에도 일본인의 경우처럼¹⁷ DPYD gene의 변이가 적어 DPD의 발현이 높게 되고 결과적으로 5-FU의 최종 대사물이 많아져서 수족증후군이 심하고 빈번하게 생기는 것이 아닌가 추측해 볼 수 있겠다. 그리고 이는 한국인을 대상으로 한 DPYD gene의 변이에 대한 추가 연구로 뒷받침 되어야 할 것이다.

보통 capecitabine은 체표면적(m²)당 1,250 mg을 매일 두 번씩 2주간 투여 후 1주간 휴지기를 가지게 되어 이를 1주기로 간주하고 총 8주기의 투약이 이루어지게 된다. Capecitabine 투여 후 수족 증후군의 발생시기는 매우 다양한 것으로 알려져 있는데 Abushullaih 등¹⁸은 92.8%가 2차 주기 이내에 발생한다고 보고하였고 Heo 등¹⁹은 86.2%가 3차 주기 이내에 생긴다고 보고하였다. 하지만 이들의 연구는 전체 수족증후군의 발생에 관한 내용이며 3도 이상의 심한 증상의 발생시기는 따로 보고하지 않았다. 저자들의 연구에서는 grade 3 이상의 수족 증후군이 전체 발생환자 중 82.4%에서 4번째 항암 주기 시행 이내에 발생하고 29.4%에서는 첫 주기 시행 후 발생하여 비교적 초기에 심한 수족증후군이 발생할 수 있음을 알 수 있었다. 따라서 수족증후군에 대한 환자 교육을 시행하여 grade 1, 2의 증상이 발생시 보존적 치료를 잘 시행하고 추적 관찰하여 심한 증상으로 이행되는 비율을 줄이기 위한 노력이 필요할 것으로 판단되었다.

Capecitabine이 간에서 대사가 되어 항암효과를 일으키지만 수족증후군의 발생 원인으로 생각 되는 대사 산물들은 신장으로 대부분 배설되기 때문에 CrCl가 30 mL/min 미만인 경우는 투약의 금기이고 30-50 mL/min은 950 mg/m² 두 번으로 줄여서 투약하게 된다.²⁰ 이에 저자들은 CrCl와 심한 수족증후군 발생과의 관계에 대해 알아 보고자 Cockcroft-Gault 공식²¹, CrCl={140-나이(year)}×체중(kg)/혈청 creatinine (mg/dL)×72, (여성×0.85)을 통해 CrCl 추정치를 산

출하여 심한 수족증후군의 발생여부와 비교하였으나 30-50 mL/min 사이의 수치를 보인 4명(각각 30, 37, 49, 49 mL/min) 모두에서 매일 1,250 mg/m²으로 두 번씩 투여함에도 불구하고 3도 이상의 수족 증후군이 발생하지 않았다. 대부분의 환자들에게 외래에서 처방이 이루어지므로 24시간 소변을 이용한 CrCl를 구하지 않는 경향이 있는데 저자들의 경우에서도 마찬가지로 위의 공식에 의거한 추정치에 의존할 수밖에 없었다. 따라서 저자들의 결과처럼 이러한 공식에 의거한 CrCl 추정치가 심한 수족증후군의 발생을 예측하지 못할 수 있기 때문에 24시간 소변 검사를 통해 좀 더 정확한 CrCl를 구하여 투여 용량을 조절해야 할 것으로 판단되었다.

5-FU정맥제 투여 시 환자가 고령이거나 여성일 경우 수족증후군이 더 발생하기 쉽다고 알려져 있는 반면²² capecitabine의 경우 투여 시에는 환자의 연령 또는 성별이 수족증후군 발생에 어떤 영향을 미치는지 불분명하다고 보고되고 있다.^{18,19} 본 연구에서는 남성의 경우 3도 이상의 수족증후군의 발생률이 의미 있게 높아($P=0.043$) (Table 2) 남성과 여성군의 환자 특성에 어떤 차이가 있는지 알아 보았다(Table 3). 남성과 여성 두 군 간의 다른 특성은 모두 차이가 없으며 AST/ALT가 남성에서 더 높은 것으로 보였는데($P=0.030/0.012$) 이러한 차이마저도 전체 환자들의 AST/ALT 범위 13-38/7-36 U/L로 모두 정상으로 관찰되었기에 임상적인 측면에서는 의미를 두기 어려웠다. Law 등²³은 capecitabine 복용 후 발생한 여러 합병증이 서양인들과 중국인들 간에 차이를 보인다고 주장하였는데, 이들의 연구에서처럼 한국인의 인종적인 특이성에 기인한 차이일수도 있지만 단순히 본 연구의 대상(총 38명)이 적기 때문에 발생한 통계학적 오류일 수 있기 때문에 앞으로 더 많은 capecitabine 단독 치료 환자들을 대상으로 한 연구가 반드시 필요할 것으로 생각되었다.

3도 이상의 수족증후군이 발생하게 되면 일단 일일 총 투여 용량을 75% 수준으로 줄여야 하는데 저자들의 경우에도 심한 수족증후군이 발생한 17명 모두에서 75%로 감량이 시도되었다. 이들 중 12명(70.6%)은 감량 후 그 용량대로 8차 주기까지 투약에 성공하였지만 5명(29.4%)은 심한 증상이 지속되어 50% 수준까지 감량이 다시 이뤄졌고 그 중 4명(23.5%)은 완전히 투약을 중단하게 되었다. 모든 경우에서 투여 용량을 줄이고 난 후 증상 호전 시 다시 증량이 이루어지지는 않았는데 심한 증상의 발생 후 환자들의 약에 대한 순응도가 매우 떨어졌기 때문이었다. Cassidy 등은 3도의 수족 증후군의 발병 후 약 13일간 투약을 중단하게 되면 증상이 완전 호전된다고 보고한 바가 있는데 이를 근거로 이 시기 동안만 감량한 후 피

부 병변이 호전되면 종래의 투여량으로 증량하는 것을 고려해 볼 수 있겠다. 하지만 이 또한 심한 증상의 재발과 환자의 약에 대한 순응도를 고려하여 신중하게 결정해야 할 것이다.

결론

본 연구의 대상 환자수가 비교적 적어(38명) 단정적인 결론을 말할 수 없지만, capecitabine 단독요법에서 저자들의 경우처럼 3도 이상의 수족증후군 발생 빈도가 매우 높을 수 있으므로 투약 시 세심한 주의가 필요하며, 일단 심한 증상이 발생하게 되면 투약을 중단하게 되는 비율이 높기 때문에 투약 시 수족증후군에 대한 환자 교육을 통해 환자가 1도나 2도의 증상을 조기에 인지할 수 있게 하여 보다 빨리 적극적인 치료를 받을 수 있어야 할 것이다. 또한 심한 수족 증후군의 발생 시기가 4차 주기 이하의 투약 후로 빨리 발생하는 경향이 있고 심지어 1차 주기의 투약만으로도 심한 수족증후군이 발생할 수 있으므로 증상을 잘 감시하고 보다 정확한 CrCl 측정을 통한 투여량 조절이 이루어져야 할 것이다.

그리고 capecitabine 단독요법 후 심한 수족증후군 발생의 위험 인자 중 성별에 따른 차이를 알아 보기 위해서는 한국인의 유전자적 특성에 대해 분석을 포함하여 보다 많은 수의 환자를 대상으로 하는 추가 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13:566-75.
- Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003;14:1735-43.
- Milano G, Etienne-Grimaldi MC, Mari M, Lassalle S, Formento JL, Francoual M, et al. Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:88-95.
- Yen-Revollo JL, Goldberg RM, McLeod HL. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines? *Clin Cancer Res* 2008;14:8-13.
- Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12:131-41.

6. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 2004;8 (Suppl 1):S31-40.
7. Feliu J, Escudero P, Llosa F, Bolanos M, Vicent JM, Yubero A, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. *J Clin Oncol* 2005;23:3104-11.
8. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282-92.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
10. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
11. Fabian CJ, Molina R, Slavik M, Dahlberg S, Giri S, Stephens R. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990;8:57-63.
12. Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med* 1992;35:1505-9.
13. Narasimhan P, Narasimhan S, Hitti IF, Rachita M. Serious hand-and-foot syndrome in black patients treated with capecitabine: report of 3 cases and review of the literature. *Cutis* 2004;73:101-6.
14. Kouwaki M, Hamajima N, Sumi S, Nonaka M, Sasaki M, Dobashi K, et al. Identification of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a Japanese patient with 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res* 1998;4:2999-3004.
15. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Beex LV, Meinsma R, Van Lenthe H, De Abreu RA, et al. Heterozygosity for a point mutation in an invariant splice donor site of dihydropyrimidine dehydrogenase and severe 5-fluorouracil related toxicity. *Eur J Cancer* 1997;33:2258-64.
16. Wei X, McLeod HL, McMurrough J, Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P. Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 1996;98:610-5.
17. Yamaguchi K, Arai Y, Kanda Y, Akagi K. Germline mutation of dihydropyrimidine dehydrogenase gene among a Japanese population in relation to toxicity to 5-Fluorouracil. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:337-42.
18. Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, Hoff PM. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. *Cancer Invest* 2002;20:3-10.
19. Heo YS, Chang HM, Kim TW, Ryu MH, Ahn JH, Kim SB, et al. Hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine-containing combination chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1166-72.
20. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;49:225-34.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
22. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3537-41.
23. Law CC, Fu YT, Chau KK, Choy TS, So PF, Wong KH. Toxicity profile and efficacy of oral capecitabine as adjuvant chemotherapy for Chinese patients with Stage III colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2180-7.

편집인의 글

수족증후군은 대장암 치료시 사용되는 경구용 제제인 capecitabine (Xeloda)의 사용을 제한하는 부작용으로 1980년 대 초에 손바닥, 발바닥 등의 말단부의 홍반과 통증을 동반한 부종, 궤양, 물집 등의 증상이 나타는 것으로 알려져 있다. 피부에 국한되어 나타나고 생명을 위협하는 정도의 부작용은 아니나 치료를 하지 않고 방치하는 경우 일상생활의 불편함을 초래한다. 일반적으로 여러 항암제 사용 후에 나타날 수 있으나 대부분 5-FU 제제를 사용한 후에 나타나며 한 번에 주사

하는 경우보다는 지속적으로 투여 하는 경우에 더 발생하는 것으로 알려져 있으며 현재까지 명확한 발병 기전이 알려져 있지는 않다. 그러나 최근 대장암 환자의 수술 후 보조 항암제로나 재발 시 치료목적으로 capecitabine 사용이 점차 증가하고 있어 그 치료와 예방에 관심을 가지게 되었다. 본 논문도 그 대상 수가 많지는 않아 전체를 대변할 수는 없으나 투여 환자의 44.7%에서 3도 이상의 수족 증후군이 발생하였고 발병 환자의 82%에서 4차 투여 전에 발병을 하였으며 30%에서는 첫 번째 투여 후에 발발하여 초기에 합병증이 발생하는 것으로 보고하고 있다. 예방을 위하여 특별히 사용되는 약

제가 현재까지 알려진 것은 없으나 비타민 B6인 pyridoxine 이 수족증후군을 예방하고 치료에 효과가 있다는 일과성의 보고가 있으며 그 용량도 50 mg에서 300 mg으로 다양하다. 그 외에 스테로이드 국소도포가 염증을 감소시켜 효과가 있다는 보고도 있으나 장기간 사용 시 피부를 얇게 할 수 있어 이것 역시 논란이 된다. 그 외에 손, 발을 찬물에 담구거나, 피부에 마찰이나 압력이 가해지는 것을 피하고 신발에 부드러운 패드를 깔아주거나 물집 등이 생겼을 경우 2차 감염이 되지 않게 해주는 등의 일반적인 방법이 권장된다. 근본적으로 capecitabine의 사용을 중단 하거나 용량을 감량하는 것이 치료의 최선의 방법이다. 본 연구에서도 정도에 따라 용량을 75%, 50%로 감량을 하는 방법을 사용하였다. 일반적인 사용 기준으로는 grade 2의 수족증후군이 처음 발생하였을 때는 약제의 투여를 중단한 후 증상이 grade 0이나 1로 호전될 때까지 기다린 후 호전 후 다시 투여를 시작하며 그 후 다시 grade 2의 증상이 나타나거나 grade 3의 증상이 처음 나타나는 경우 투약을 중단하고 기다린 후 증상이 호전된 후 용량을 75%로 감량하여 투여한다. 감량을 한 후에도 다시 증상이 나타나는 경우 다시 투약을 중단 한 후에 재투여 시는 용량을 50%로

감량하여 투여한다. 그래도 다시 증상이 나타나는 경우에도 투약을 중단한다.

본 연구에서도 주장한 바와 같이 환자의 교육을 통하여 조기에 grade 1이나 2의 수족증후군의 발생을 인지하여 즉각적인 조치가 취해지는 것이 중요하다. 그리고 환자에게 투약을 지연시키거나 용량을 감량시키는 것이 capecitabine의 항암효과에는 영향을 미치지 않는다는 사실을 주지시키는 것도 중요하다.

REFERENCES

1. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 2004;8 (Suppl 1):S31-40.
2. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs* 2007;11:238-46.

이화의대
김광호