

말기 암환자에 투여한 Heptaplatin의 신독성에 대한 후향적 평가

박미숙^a · 강민희^b · 임성실^b · 최순옥^a · 이명구^b

^a충남대학병원 약제부, ^b충북대학교 약학대학

Retrospective Evaluation of Heptaplatin Toxicities in Patients with Advanced Gastric Cancer

Mi Sook Park^a, Min Hee Kang^c, Sung Cil Lim^c, Soon Ok Choi^a,
Byung Koo Lee^b, Myung Koo Lee^c

^aDepartment of Pharmacy, Chungnam National Hospital, Taejon, 301-721, Korea

^bDepartment of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital,
Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea

^cCollege of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, 361-163, Korea

Heptaplatin, a new platinum derivative, has several contradicting reports on the nephrotoxicity. Therefore, the aim of this study is to compare the toxicities of heptaplatin-containing regimens in the chemotherapy. This study was performed retrospectively on seventy-seven patients with advanced gastric cancer who did not receive chemotherapy within the last 1 months before taking of heptaplatin- or cisplatin-containing chemotherapy. The 38 patients among total patients was received heptaplatin-containing regimens (26 with SEF regimens: heptaplatin/epirubicin/5-FU, 12 with SF regimens: heptaplatin/5-FU) and the rest 39 patients was received cisplatin-containing regimens (11 with CEF regimens: cisplatin/epirubicin/5-FU, 28 with ELF regimens: epirubicin/leucovorin/5-FU). Before and after the chemotherapy serum creatinine (Scr) and proteinuria were measured by urine stick test in all patient groups. Also Scr was measured a day before the second cycle and did not vary significantly between groups. However Scr on cycle 3 were significantly higher in SEF and SF groups. In case of proteinuria, it was more frequent on cycle 1 in heptaplatin/5-FU group. Proteinuria before and after on cycle 2 was not different between the two cisplatin-containing groups, but was more frequent in heptaplatin-containing groups. The reason why the Scr measured was not so different could be because we excluded the patients who received only one cycle of heptaplatin and changed the regimen due to signs of nephrotoxicity. As the results nephrotoxicity such as proteinuria was appeared to be more frequent with heptaplatin-treated patients. It suggests that the clinical consequences of the toxicity need to further evaluation and also the modalities to prevent or minimize nephrotoxicity of heptaplatin should be studied for future utilization of the drug.

□ Key words - Heptaplatin, Cisplatin, Chemotherapy, Nephrotoxicity, Gastric cancer

위암은 미국과 유럽 등에서 감소되고 있으며, 일본은 세계에서 위암 발생률이 1위인데 비해 사망률은 오히려 우리나라가 1위인 암이다. 위암은 현재 우리나라에서 가장 흔히 발생하는 악성 종양으로 발생률과 사망률에서 가장 높은 비율을 차지하며, 예후가 매우 불량하다. 위암은 일반적으로 위험 요인이나 특별한 증상이 나타나지 않다가, 상대적으로 질병이 단계적으로 진행된 후에나 발견됨으로써, 대부분의 환자가 진단 당시 이미 주위 장기에 전이가 되어있어 생존률

이 비교적 낮다. 미국 및 서유럽의 경우 5년 생존률이 5~15%, 일본은 초기 진단에 의한 발견으로 5년 생존률이 50%에 이르므로 조기진단 및 적절한 항암제에 대한 치료가 매우 중요하다.^{1,2,3)}

일반적인 위암의 효과적인 치료방법으로는 종양과 주변 림프절의 근치적 절제수술과 방사선 치료, 항암제에 의한 화학요법제 치료가 있으며, 예후는 환자에 따라 차이가 있으나 대략 80%가 재발하고 있는 형편이다.⁴⁾ 현재 위암치료를 위한 대표적인 항암화학요법제에는 백금을 중심에 포함한 Platinum 제제인 Cisplatin, Carboplatin, 그리고 우리나라에서 개발하여 1999년부터 임상에서 사용하고 있는 제3세대 백금제제 Heptaplatin 등이 있다(Fig. 1).⁵⁾ 위암의 항암화학요법 약물들은 1980년대 이전에는 5-FU, Doxorubicin, Mitomycin-

Correspondence to : 이명구
충북대학교 약학대학

Tel: 043-261-2822, Fax: 043-276-2754
E-mail: myklee@chungbuk.ac.kr

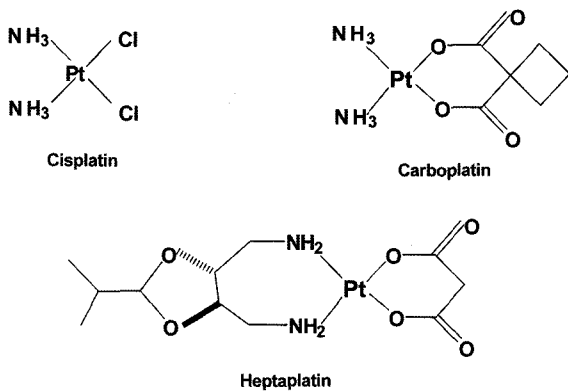


Fig. 1. Structures of cisplatin, carboplatin and heptaplatin

C, 고용량의 Methotrexate, Nitrosourea 계 약제들이 단일요법으로 사용되었고 치료반응률은 20% 미만이었으나⁶⁾, 1980년대에 Cisplatin (Bristol-Myers Squibb, U.S.A.)이 개발된 후, 단독요법 시 19%, Cisplatin 병용 복합화학요법 치료 시 40-70%로 치료반응률이 상당히 높아졌다.^{7,8,9,10)} 위암 치료 시 Cisplatin은 체표면적 당 60 mg 용량으로, 1일 정맥주사하고 28일 주기로 총 6회 투여하는데, Cisplatin 병용 복합화학요법 regimen들로는 ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU), EAP (Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin) 등이 있다.⁵⁾

탁월한 항암효과를 가진 제 1 세대 백금 유도체 항암제인 Cisplatin은 심각한 소화기계독성(오심 및 구토), 신독성, 신경독성, 골수 및 청각기 독성을 나타내며, 투여 후에 혈중 단백질과의 높은 결합률로 체내이용률이 낮고, 수용성도 낮으며, 반복 투여에 따른 내성을 획득한 암의 출현 등으로 인해 사용 시 어려움이 있다.^{11,12)} 이로 인하여, 1986년에 제 2 세대 백금 유도체 화합물 항암제인 Carboplatin이 개발되었는데, Carboplatin은 Cisplatin의 단점을 상당한 수준까지 개선하였으나, 또한 항암효과에 있어서는 Cisplatin에 비해 상대적으로 낮고 항암작용의 범위가 좁은 단점으로 있어 현재는 신장장애가 있는 환자에게만 제한적으로 사용하고 있다.^{10,12,13,28)} 따라서 제 1세대와 제 2세대의 단점을 보완한 제 3세대 백금유도체 화합물의 항암제 7원환의 Heptaplatin이 한국에서 개발되어 사용되고 있다.²⁾ 일반적으로 임상에서 Heptaplatin은 위암치료 시 체표면적당 400 mg을 1일 1회 1시간동안 정맥 점적주사하고 28일 주기로 총 6회 투여 한다.⁶⁾ 그러나 Heptaplatin 약물에 대한 이론적 배경과는 달리 일부 여러 임상연구들의 보고에 따르면 Heptaplatin의 독성과 관련하여 증가 또는 감소 등 대조적인 결과를 제시하였다.^{14,15,16,17,29)} 특히 말기 위암환자를 두 그룹으로 나눈 후 Cisplatin과 Heptaplatin을 투여한 Randomized Clinical Trial에서는, Heptaplatin이 오히려 Cisplatin에 비하여 Creatinine clearance를 현저히 감소시킬 뿐 아니라 단백뇨 현상도 더 빈번히 나타내는 등, 유의성 있게 신독성이 나타났다고 보고

하였다.^{5,15,16)} 또 다른 임상연구에서는 Heptaplatin의 치료 반응률이 단일제제로서 17%정도를 보였고, 독성면에서는 Proteinuria가 가장 흔한 형태로서 grade 3이나 4의 독성은 나타나지 않은 것으로 보고되었다.^{15,16,28)}

따라서 본 연구의 목적은 이처럼, 독성에 관하여 Heptaplatin에 대해 대조되는 결과들이 보고가 되는 것에 대한 보다 면밀한 연구의 필요성을 느끼게 되었으며, 실제 임상에서 투여되고 있는 주요 위암치료제인 Cisplatin과 Heptaplatin의 화학요법제 치료 시 신독성을 중심으로 다른 독성의 발현에 대해서 연구하기 위해 1999년 1월 1일부터 2003년 3월 31일까지 총 51개월간 충남대학교 병원에서 항암치료를 받은 환자들 중에서 Cisplatin 병용 복합화학요법제와 Heptaplatin 병용 복합화학요법제를 투여 받은 말기 암환자 대상환자들의 의무기록지를 후향적으로 비교 검토 연구하였다.

실험 방법

연구대상

1999년 1월 1일부터 2003년 3월 31일까지 총 51개월 동안 충남대학교 병원에서 진행성 위암 중에서 급성 위선암 IIIa기 이상으로 병리조직학적으로 진단으로 판정을 받은 위암환자들 중에서, Heptaplatin을 포함한 regimen의 화학요법제를 실시하기로 예정되어 있고, 또한 30일 이내에 다른 화학요법제나 방사선치료를 받은 적이 없는 환자들로서 총 77명을 연구하였다.

항암화학요법 종류와 투약법

연구대상 환자들에게 사용한 화학요법제 Regimen의 종류와 해당 환자 수 및 각 해당 항암제 사용 전처리는 다음과 같다.

1) 11명의 CEF regimens (Cisplatin, Epirubicin, 5-Fuorouracil): Cisplatin 60 mg/m² IV 1일, Epirubicin 40 mg/m² IV 1일, 5-FU 1000 mg/m² IV 1-5일로써, Cisplatin은 첫날 체표면적당 60 mg, 1일 용량으로 1시간내에 정맥주사하고 Epirubicin은 첫날 체표면적당 40 mg, 1일 용량으로 cisplatin, epirubicin 순서대로 정맥주사한다. 5-FU는 체표면적당 1000 mg용량으로 1-5일에 1분당 10적씩 24시간에 걸쳐 epirubicin 투여후 정맥주사한다. 3주마다 8회 시행했다.

2) 28명의 ELF(Epirubicin, Leucovorin, 5-FU): Epirubicin 100 mg/m² 1일, Leucovorin, 20mg/m² 1-5일, 5-FU 500mg/m² 1-5일로써 Epirubicin은 첫날 체표면적당 100 mg, 1일 용량으로 단시간에 주사하고 5-FU는 1-5일에 걸쳐 1분당 10적씩 24시간에 걸쳐 정맥주사한다. 4주마다 6회 시행했다.

3) 26명의 SEF(Heptaplatin, Epirubicin, 5-Fu): Heptaplatin 400 mg/m² 1일, Epirubicin 40mg/m² 1일, 5-FU 1000 mg/m² 1-5일로써 Heptaplatin은 첫날 체표면적당 400 mg 1일 용량으로 1분당 100적씩 1시간동안 full drop한다. Epirubicin은 첫날 체표면적당 40 mg, 1일 용량으로 heptaplatin, epirubicin

순서대로 정맥주사한다. 5-FU는 체표면적당 1000mg용량으로 1-5일에 분당 10적씩 24시간에 걸쳐 정맥주사한다. 3주마다 6회 시행했다.

4) 12명의 SF (Heptaplatin, 5-FU): Heptaplatin 400 mg/m² 1일, 5-FU 1000 mg/m² 1-5일로써 Heptaplatin은 1일에 1시간 동안 주사하며 5-FU는 12~24 시간동안 주사하며 1일부터 5일까지 5일 동안 투여한다. 3주마다 6회 시행한다. 항암치료 전에 대상환자들에게 위암 항암화학요법 시 신독성을 최소화하기 위해 전처리로 사용되는 수액요법으로는 항암화학요법 첫날 생리식염주사액 1.5L를 1분당 30적씩 투여가 있고, 전처리로 Dexamethason 8 mg 을 항암제 투여 12시간 전, 주사 시, 12시간 후, 24시간 후, 경구 투여와 Pheniramine maleate(45.5 mg), ranitidine(100 mg) 주사를 1앰플씩 30분전에 정맥주사 하였다. 오심과 구토가 심하면 NaCl 40-80mEq/L, KCl 20-40mEq/L를 추가 투여하였다. 2일에서 5일까지는 임상병리검사 중 electrolyte, BUN, Creatinine을 매일 시행하는 것을 원칙으로 하며 2일, 4일은 반드시 시행하였다. D%W 1L에 NaCl 40-80mEq/L, KCl 20-40mEq/L를 추가 주사하였으며, 하루 경구 섭취량이 1L 이상이면 수액은 1L 정도만 투여하고, 하루 경구 섭취량이 500 ml-1L이하이면 수액은 1500 ml정도를 투여해서 총 2000-2500 ml를 유지하였다. 오심, 구토가 심하고 경구섭취량이 불량한 경우는 매일 electrolyte, BUN, Cr을 검사하였으며, 5일째 R-CBC 검사를 하였다. 1일은 Ondansetron이나 Kytril 주사 1앰플을 약물 투여 30분전, 8시간마다 정맥주사하고 2-5일간에는 하루 2정씩 경구 투여하였고, Metoclopramide 10 mg 주사를 6시간 마다 정맥 주사하였다. 또한 연구대상 환자들은 항암치료를 받기 전에 운동능력이 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)기준으로 0-2인 이고, 항암치료 전 4주 이내에 다른 항암화학요법 치료나 방사선 치료를 받지 않았고, Creatinine 상한선 1.5 mg/dl 이하이고, AST/ALT 상한선 3 이하이며, 적절한 골수 기능을 가진 경우로 백혈구감소증이나, 혈소판 감소증에 대한 증상이 없고, 감염에 대한 증후가 없는 환자들로서 최소한 2회 이상 항암화학요법 치료를 받은 환자들로 구성되었다. 또한 환자의 성별, 연령, 병력, 가족의 질병, 당뇨 및 현재 치료받고 있는 타 질환 유무, 현재 복용하고 있는 약물, 그리고 매 주기 항암화학요법제 치료 시 ECOG, 체중, 키, 체질량지수(BMI: body mass index), 위암 치료 목적으로 한 수술 유무, 일시적인 완화 요법으로 한 위암 수술 (palliative operation), 방사선 치료 기간 등도 조사하였다. 또한 모든 연구대상 환자들은 화학요법제 실시 전의 Serum creatinine(Scr)을 Baseline으로 하고 Cycle 2 실시 직전의 Scr과, Cycle 2 혹은 Cycle 3을 투약 받는 기간 중에 관측된 가장 높은 Scr수치와 또한 baseline과의 차이를 측정하였다. 그리고 Urine stick test를 이용한 Proteinuria의 발생에 대한 결과도 각 regimen별로 비교하였다.

항암제의 독성 평가

1) 혈액학적변화 (Absolute Neutrophil Count: ANC), 체중, 혈당변화에 대한 평가

항암요법제 간에 혈액학적 독성, 특히 호중구 감소증에 차이가 있는지를 조사하기 위하여 임상병리검사 결과 항목 중에서 혈액학적 검사로 complete blood count(WBC: ANC), RBC, hemoglobin, albumin, platelets 등을 화학요법제 실시 전(baseline)과 실시 후로 나누어 조사하였다. 화학요법제 실시 후의 검사치는 해당 환자의 치료기간 중 측정된 가장 낮은 수치로 정하였다. 또한 화학요법제 실시 전(baseline)과 실시 후의 환자의 체중을 비교하였으며, 측정된 가장 낮은 수치로 정하였다. 의무기록지를 근거로 연구조사하는 과정에서 당뇨병환이 아닌 환자들 중 일부가 높은 혈당치를 보인 경우가 발견되었다. 이에 화학요법제의 상관성에 대해서도 조사연구하였다.

2) 신독성에 대한 평가

환자의 신장독성이 화학요법제에 따라 달라지는지를 연구하기 위해 임상병리검사 결과 항목 중 Serum creatinine(Scr)와 요검사 항목 중 Proteinuria, Glucosuria를 조사하였다. Serum creatinine은 화학요법제 실시 전(baseline)과 두 번째 또는 세 번째 Cycle을 투약 받는 중에 가장 높은 수치를 실시 후의 관측치로 하여 그 차이를 신장에 대한 누적독성으로써 비교하였고, 또한 두 번째 Cycle 투약 직전의 Serum creatinine을 비교하였다. 한편, Serum creatinine이 신장기능의 지표가 되지 못할 수 있으므로 수치를 Creatinine clearance (CrCl)로 각 환자별로 계산하여 위의 과정을 다시 수행하였다. Creatinine Clearance를 구하는 식은 Cockcroft and Gault의 식 즉, CrCl (ml/min) for males = [(140-age) × *IBW]/(72 × Scr) 및 CrCl (ml/min) for females = 0.85 × CrCl for males과 *IBW(male)(kg) = 50 + 2.3 × (신장 in cm -152)/2.5 및 *IBW(female)(kg)= 45.5 + 2.3 × (신장 in cm -152)/2.5을 이용하였다. 또한 Proteinuria 와 Glucosuria는 Urine stick test로 측정하되, 심한 정도에 따라서 + 의 수치로 표시 되며, 1부터 3까지로 측정하였으며, 화학요법제 실시 후 가장 많은 것을 관측치로 백하여 기록하였으며 기저 질환으로 당뇨가 보고되었는지도 조사하였다.

통계분석

SAS system for Window V8을 이용하여 각 항암요법제 간의 환자 특성, ANC 변화, 환자체중의 변화, 신독성의 차이 등을 비교하였다. ELF group 과 CEF group의 Scr 또는 CrCl의 차이를 Wilcoxon rank sum test로 검토하고, 다음으로 CEF, ELF, SEF, SF group의 차이는 Kruskal-Wallis test로 확인한 후 이들의 분산분석을 ANOVA test로 실시하였다. 네 그룹의 Proteinuria가 유의하게 다른지를 동시 비교하기 위해서 위와 같은 프로그램의 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. P

value가 0.05 보다 작을 경우를 유의하다고 판정하였다.

실험 결과 및 고찰

항암화학요법제 그룹별 연구대상 환자들의 특성

51개월 동안 총 77명의 환자가 말기 암의 치료를 위해 CEF, ELF, SEF 그리고 SF중 한가지의 regimen을 최소 2 cycle이상 투여 받았다(Table 1). 전체 77명의 환자 중 CEF regimen은 총 11명이었으며, 평균연령은 54.2세(범위:43-72)이었다. BMI는 1.6인 것으로 나타났고, 운동능력기준(performance status)은 1이 8명, 2가 3명이었다. CEF regimen을 투약받기 이전 환자들의 stage는 2명이 IIIa에 그리고 9명이 IV에 해당되었다. 또한, 2명(18.2%)은 2cycle을, 2명(18.2%)은 3cycle, 2명(18.2%)은 5cycle 그리고 나머지 5명(45.5%)는 6cycle을 투약 받아 이들이 투여 받은 평균 cycle수는 4.55이었다. ELF regimen은 남자가 19명(67.8%), 여자가 9명(32.2%)으로 총 28명이었고, 평균연령은 57.8세(범위: 40-71)이었다. 이들의 투약 전 평균체중은 56.4kg이었으나 약물 투약 후에는 54.9kg으로 약간의 감소를 보였다. 운동능력기준은 0이 6명, 1이 18명 그리고 2가 3명이었으며, 1명은 기록되지 않았다. 환자들의 stage는 IIIa가 9명(32.2%), IIIb가 1명(3.6%) 그리고 IV가 18명(64.3%)이었다. 전체 28명 중 1명(3.6%)이 2cycle을, 1명(3.6%)이 6cycle을 그리고 26명(92.8%)이 3cycle을 투여 받았다. 26명의 환자가 투약 받은 SEF group은 남자가 13명(50%) 그리고 여자가 13명(50%)이었다. 평균연령은 55.4세(범위: 39-74)이었고, 평균 체 표면적은 1.5이었다. 이들의 운동능력기준은 0이 3명(11.5%), 1이 20명(77.0%) 그리고 2가 3명(11.5%)이었다. Stage별로는 IIIa가 11명(42.3%), IIIb가 8명(30.8%) 그리고 IV가 7명(35%)이었다. 총 투약 받은 cycle수는 7명(26.9%)이 2cycle, 15명(57.7%) 그리고 4명(15.4%)이 6cycle이었다. SF regimen 그룹은 남자 7명과 여자 5명으로 총 12명이며, 평균 연령이 54.1세(32-64)이었다. 이들의 평균 운동능력기준은 1명(운동능력기준 0)을 제외하고는 모두 1이었다. Stage 별로 분류할 때 IIIa가 7명(58.3%), IIIb가 2명(16.7%) 그리고 IV가 3명(25%)이었으며, 총 투약 cycle 수가 2인 환자는 4명(33.3%), 3은 3명(25%), 4는 1명(8.3%), 5는 1명(8.3%) 그리고 6은 3명(25%)이었다(Table 1, 2).

항암화학요법제 투여전후의 Absolute Neutrophil Count (ANC), 체중, 혈당의 변화

2cycle 또는 3cycle 투여하기 전과 투여한 후의 ANC변화는 CEF regimen group 환자 10명, ELF group 환자 27명, SEF group 환자 20명, SF group 환자 8명에서 조사되었다. CEF group의 투여 전 평균 ANC는 3476±1250, 투여 후 ANC는 2448±2053으로 감소를 보였으며, ELF group은 투여 전 평균 ANC 3784±1584, 투여 후 3894±1852로 거의 차이

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	CEF	ELF	SEF	SF
Total number of patients	11	28	26	12
Sex (male/female)	9/2	19/9	13/3	8/4
Age				
Mean	54	58	55	54
Range	38-72	40-71	39-74	32-64
Performance Status				
0	0	6	3	1
1	8	19	20	11
2	3	3	3	0
Stage				
IIIa	3	6	7	5
IIIb	0	1	8	2
IV	8	21	11	5
Surgery				
Total gastrectomy	2	5	7	5
Subtotal gastrectomy	4	16	11	5

Table 2. Proteinuria measured with urine stick test.

Regimen	Cycle 1				Cycle 2 and after			
	0	1	2	3	0	1	2	3
CEF	11	0	0	0	1	0	0	0
ELF	28	0	0	0	26	2	0	0
SEF	25	0	1	0	13	9	0	4
SF	7	1	0	4	10	1	1	0

The number represents the number of +'s which indicates the severity of proteinuria

Table 3. the ANC Changes before & after chemotherapy

Regimen	CEF	ELF	SEF	SF
pt #	11	28	26	12
wt before tx.	55±6.20	56±10.60	53±8.44	58±8.44
wt after tx	54±6.20	55±8.73	51±7.15	56±8.09

가 없었다. SEF group은 투여 전 평균 ANC 6450±2464, 투여 후 5230±3163으로 감소의 경향을 나타냈다. SF group은 투여 전 평균 ANC 5743±857, 투여 후 5661±2238로 차이가 없었다. 각 regimen별 ANC변화는 Table 3에 정리 요약하였다. CEF와 SEF group의 항암요법제 투여 전후의 ANC의 차이는 감소의 경향을 보이는 하였으나 그 차이가 다른 group과 비교하여 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.09)(Table 3). 체중 변화는 CEF regimen 11명, ELF regimen 28명, SEF regimen 26명, SF regimen 12명에서 조사되었는데, CEF regimen은 투여 전 평균 체중이 55±6.20, 투여 후 54±6.20, ELF regimen이 투여 전 평균 체중이 56±10.60, 투여 후 55±8.73, SEF regimen이 투여 전 평균 체중

Table 4. the Wt. Changes of before & after chemotherapy

Regimen	CEF	ELF	SEF	SF
pt #	10	27	20	8
ANC before tx.	3476±1250	3784±1584	6450±2464	5743±857
ANC after tx	2448±2053	3894±1852	5230±3163	5661±2238

이 53±8.44, 투여 후 51±7.15, SF regimen이 투여 전 평균 체중이 58±8.44, 투여 후 56±8.09였다. 결과적으로 각 항암 화학요법제 투여 전후의 체중변화는 group별로 뚜렷한 차이는 나타나지 않았다(p=0.09)(Table 4). 일부 환자들에서의 glucose intolerance 현상이 나타났는데, SEF regimen에서는 4명, SF regimen 1명이 혈당 상승이 나타났다. SEF regimen으로 투여받은 환자 4명중 1명의 환자는 당뇨 병력을 보유하고 있으며, 화학요법제 투여시 Insulin으로 조절을 하고 있었다. ELF group의 환자들의 경우는 거의 정상수준에서 벗어나지 않았다.

항암화학요법제간의 신독성 발생률 비교

1) Scr 과 CrCl의 변화 비교

각 화학요법제 regimen별로 2번째 cycle 투여전의 환자별 Scr 수치를 비교한 결과 CEF, ELF, SEF, SF group 모두 큰 차이가 없었다(Figure 2)(P=0.737). 또한 환자별 Scr을 개인의 근육양이나 나이에 의한 차이를 배제시킨 경우도 차이가 없었다(Figure 3)(P=0.387). 각 화학요법제 regimen별로 2번째 또는 3번째 cycle 화학요법제를 투여하는 중에 환자별 가장 높은 Scr을 얻어 baseline Scr과의 차이를 비교한 결과 CEF, ELF group과 SEF, SF group이 다른 group과 비교하여 현저하게 큰 차이를 나타내었다(Figure 4)(P<0.0001). CEF, ELF group은 서로 유사함을 보여주고 있으며, 또한 SEF, SF group도 서로 유사함을 보여주고 있었다(Figure 4). 즉, SEF,

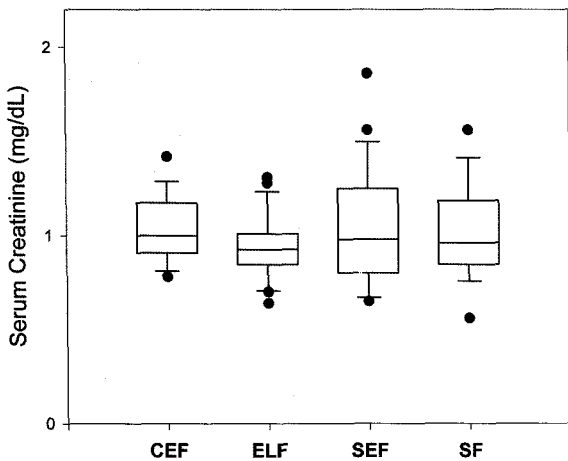


Fig. 2. The box plot depicting the serum creatinine (mg/dL) measured before the chemotherapy drugs of cycle 2 were administered.

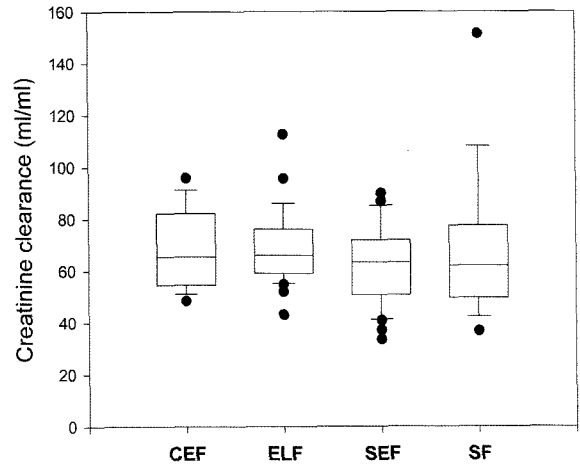


Fig. 3. The box plot depicting the creatinine clearance (ml/min) calculated from Scr which was measured before the chemotherapy drugs of cycle 2 was administered.

SF group은 CEF, ELF group과 비교하였을 때 화학요법제의 투여 후 Scr이 baseline에 비하여 현저히 증가하였음을 보여 주고 있다. Cycle 2 혹은 cycle 3에서 얻어진 가장 높은 Scr을 CrCl로 계산하여 각 화학요법제 regimen별 baseline CrCl과의 차이를 환자별로 비교한 결과, CEF, ELF, SEF group에 비하여 SF group이 감소한 경향을 보였으나 이 차이가 통계학적으로 유의성을 나타내지는 않았다.(Figure 5)(P=0.0963). 즉, 각 regimen별 화학요법제의 CrCl을 baseline과 cycle 2 또는 cycle 3의 수치를 비교할 때 유의적인 차이점은 없었다.

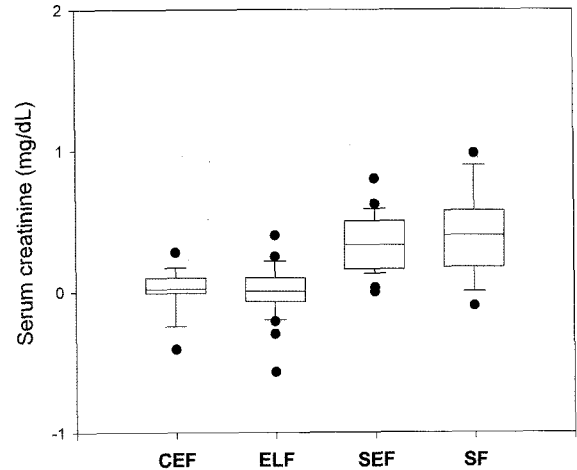


Fig. 4. The box plot depicting the differences of serum creatinine (mg/dL) of the highest value during cycle 3 and the baseline Scr which is measured before the chemotherapy was initiated. The differentials of Scr in SEF and SF groups were significantly greater than other groups(p<0.0001).

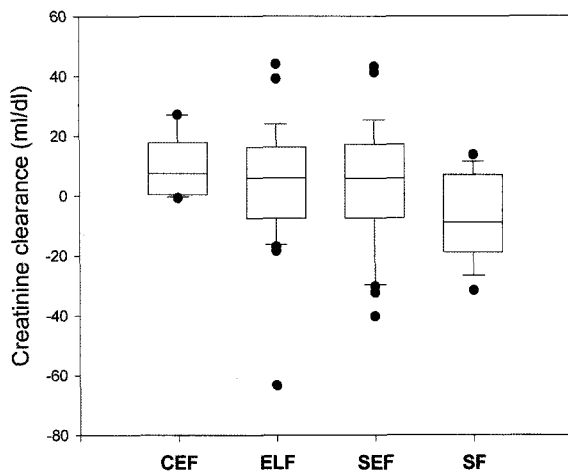


Fig. 5. The box plot depicting the differences of creatinine clearance (ml/dL) of the lowest value during cycle 3 and the baseline CrCl which is measured before the chemotherapy was initiated.

2) Urine stick test를 이용한 Proteinuria 측정

항암제를 투여한 결과를 살펴보면 proteinuria가 CEF group은 모든 cycle에서 검출되지 않았고, ELF group은 cycle 1에서 검출되지 않았고 cycle 2 이상에서 1+가 2명에 걸쳐 검출되었다. SEF group은 cycle 1에서 2+가 1명, cycle 2에서 2+ 1명, 3+가 4명 나타났다. SF group은 cycle 1에서 3+가 4명 나타났다. Cycle 1에서는 SF group이, cycle 2에서는 SEF group이 proteinuria 검출이 많이 나타났다. 항암화학요법제 regimen 별로 proteinuria가 cycle 1에서는 SEF group이 가장 빈번했고($p < 0.0001$), cycle 2 이상에서는 SF group이 가장 빈번하였다($p = 0.0018$) (Table 5).

위암은 우리나라에서 가장 빈번하게 나타나는 질환으로 전체 암환자의 20%를 차지하고 있으며, 남자는 24% 여자는 15%를 차지하고 있다.⁸⁾ 위암의 효과적인 치료방법으로는 중앙과 주변 림프절의 근치적 절제 수술과 방사선 치료, 그리고 항암제에 의한 화학요법제 치료가 있으며, 치료를 하였을 경우 생존률에 영향이 있으나, 그중 80%는 재발하고 있다¹⁸⁾. 항암화학요법제에 사용하는 약물들에는 5-FU, Doxorubicin, Mitomycin-C, Cisplatin, Methotrexate, Nitrosourea, Cisplatin, Carboplatin 및 Heptaplatin 등이 있다. 최근에 Cisplatin 병용 복합화학요법으로 치료를 한 후의 반응률은 40~70%로 높아졌으나,¹⁶⁾ Cisplatin의 탁월한 항암 효과에도 불구하고, 심각한 소화기 장애, 신장, 골수 및 청각기 독성, 반복 투여에 따른 약제 내성 발현 약물 부작용으로 사용 시 제한이 있어, Carboplatin과 Heptaplatin이 개발되고, 현재 임상에서 사용 중이다.^{18,19,20,21)} 특히 Cisplatin의 경우 신장 독성이 가장 문제가 되고 있으나 Heptaplatin은 1도의 혈뇨와 1도와 2도의 24시간 Proteinurea가 보고 되었으나, 일시적이고 가역적이며 3도 이상의 혈뇨 및 Proteinurea는 없었다고 보고되므로,

^{9,29,31)} 본 연구에서는 진행성 위암 환자에서 Heptaplatin을 함유한 복합화학요법과 Cisplatin을 함유한 복합화학요법으로 치료한 환자들의 의무기록지를 조사하여 신독성을 비교 평가하였다. 복합화학요법제 치료를 최소한 2 cycle 이상 투여한 77명의 진행성 위선암 환자 중 IIIa기 이상으로 진단받아 CEF, ELF, SEF, SF regimen을 투약 받은 환자들의 의무기록지를 조사하였다. Heptaplatin은 진행성 위암환자를 대상으로 한 제 2상 임상에서 치료에 대한 유효율이 17%로 나타나, Cisplatin 단독 요법의 유효율인 12~19%와 비슷한 수준의 항암 효과를 나타내었고,^{4,15,30)} Heptaplatin의 경우 단독사용과 또는 5-FU를 복합화학요법 시에도 Cisplatin에 비하여 매우 낮은 신독성이 나타났다. 그리고 Cisplatin의 반복 투여 시에 신경독성도 문제가 되었으나, Heptaplatin은 경미하게 나타났으며 일시적이었다. 또한 CEF, SEF regimen에서 혈액학적 변화인 ANC 감소는 ELF, SF regimen을 받은 환자보다 더욱 크게 나타났으나 통계학적으로 유의성은 발견되지 않았다. 이는 평가되었던 4가지 regimen이 혈액학적 독성, 그 중에서도 ANC에 대한 독성이 차이가 없으며 심한 독성 (grade 3 또는 4)을 나타낸 환자도 극히 제한되어 있었으므로 혈액학적으로는 4가지 regimen 모두 비교적 안전하게 사용할 수 있다고 볼 수 있다.^{5,23)} 항암화학요법제 투여 전후의 체중변화를 관찰한 결과 모든 group에서 체중변화는 큰 차이가 없었다. 체중변화는 암환자들의 예후를 판단하는 지표의 하나일 정도로 그 변화가 매우 중요한데, 2 cycle 혹은 3 cycle을 투약 받을 동안 환자들에게서 급격한 체중변화가 나타나지 않은 것은 우선 각 regimen 별로 특별히 예후가 나쁜 환자가 포함되지 않았다는 것이고, 또 다른 하나는 특정 regimen이 환자의 체중감소와 연관이 있지는 않다는 점이다. Heptaplatin의 신장에 대한 만성적 누적독성을 살펴보기 위하여 두 번째 cycle의 투약전 Scr과, 세 cycle을 투약 받기까지의 마지막 cycle의 가장 높은 Scr과 baseline (cycle 1 투약전) Scr의 차이, 투약 받는 동안 관찰된 proteinuria 등 세 가지 측면에서 살펴보았는데, 이 중에서 Scr의 세 cycle을 투약 받는 동안의 최고치와 baseline과의 차이를 평가한 방법은 한 환자에서의 투약전후의 차이만을 수치화 하였기 Scr이 GFR의 정확한 지표가 될 수 없는 점을 극복한 객관적 지표가 될 수 있었다. 두 번째 cycle을 투약직전의 Scr이나 CrCl이 화학요법제 regimen별로 차이가 나타나지 않았는데, 이는 첫 번째 cycle을 투약 받은 후 나타난 신기능의 변화가 group별로 차이가 없었다는 것으로 해석할 수도 있고, 또한 첫 번째 cycle 투약 후 신기능에 현격한 저하가 없는 환자들만이 두 번째 cycle을 투약 받았다고 볼 수 있는데 이유는 본 연구에서 관측한 수치가 최소 두 cycle 이상을 투약 받은 경우로 제한하였기 때문에, Heptaplatin regimen을 1cycle 투여로 Scr 상승 등 신기능 부전으로 투약이 중단된 환자는 이 연구에서 배제하였기 때문이다. 두 cycle 이상을 투약 받은 환자들에 있어서 Scr의 증가는 Heptaplatin을 포함한

SEF, SF group에서 현저하게 많은 것으로 나타났으며, 이는 Heptaplatin을 포함한 regimen이 Cisplatin을 포함한 regimen이나 ELF regimen 보다 두 cycle 이상을 투약할 경우 신독성이 더 심하게 나타난다는 것을 나타낸다. Proteinuria 검출은 다른 연구에서 보고하였던 결과와는 약간 다른 양상을 보여준다.^{5,6)} 기존의 연구에서는 3+이상의 proteinuria는 나타나지 않았다고 보고한 반면,^{25,26,27)} 본 연구에서는 SEF group의 26명 중 4명(15.4%), 그리고 SF group의 12명 중 4명(33.3%)이 3+의 proteinuria를 보였다. urine stick test보다 신독성을 나타내는 강력한 지표가 될 수 있는 24시간 urine protein양을 검출하는 방법을 쓴다면 더 정확한 결과를 알 수 있지만 후향적 연구로는 자료를 충분히 얻기가 불가능하므로 가장 보편적으로 사용하고 있는 urine stick test를 이용한 proteinuria를 그 지표로 사용하였다. 따라서, 조사된 자료를 근거로 볼 때 heptaplatin regimen을 투약받은 환자들에게서 proteinuria가 빈번하게 나타난 점으로 보아 이들에게 신독성이 많았다고 볼 수 있다. 의무기록지를 조사한 후 data 분석을 하는 과정에서 발견된 Glucose intolerance는 현재까지 보고된 적이 없는 Heptaplatin의 새로운 부작용이다.²⁴⁾ 이는 알려진 바가 없었으므로 의무기록지의 조사를 실시하기 전 계획하지 않았으므로 data가 제한적이다. 그러나 소수의 환자이기는 하지만 Heptaplatin을 투약 받은 5명의 환자들(4명은 당뇨가 없는 것으로 알려졌고 1명은 당뇨가 있지만 Insulin 투약 중인 환자)에게서 150 mg/dL 이상의 혈당치가 관측되었다. 일반적으로 식사전후에 관계없이 무작위 혈당검사를 실시하였을 때 126 mg/dL 이상일 경우는 당뇨로 판정할 수 있다. 그런데, Heptaplatin을 투약받은 환자들 중에서 data 획득이 가능하였던 일부 환자가 혈당치 150 mg/dL 이상의 Glucose Intolerance를 보였다는 것은, 이 현상과 약물이 밀접한 연관성이 있다는 것을 의미하나, 아직도 많은 환자를 대상으로 의무기록지를 조사하거나 전향적 연구를 실시함으로써 정확한 발생률의 연관성에 대한 조사가 필요하다 하겠다. Heptaplatin은 다른 항암요법제에 비하여 신독성이 강하게 나타나며, Glucose Intolerance와 같이 그간 보고되지 않았던 새로운 부작용이 의무기록지를 조사하는 과정에서 발견되었다. 부작용에 대한 면밀한 조사와 이를 예방하기 위한 방법을 연구함으로써 약물사용의 최적화를 기대할 수 있다. 동물실험 결과 Infusion Time을 증가시킬 경우 신독성이 감소되었다는 보고가 있으므로^{5,15,32)} 환자의 치료시 신독성을 감소시킬 수 있는 방법 모색에 있어서 한 방법으로 검토해야 하며, 아울러 이것을 선행하여 어려운 여건에도 불구하고 국내 신약개발에 성공한 heptaplatin의 보다 적극적으로 국제 경쟁력을 확보하기 위한 노력을 기울여야 할 것이다.

결 론

본 연구에서는 제 3세대 platinum 제제인 Heptaplatin을 진

행성 위암 환자에게 복합화학요법으로 투여 시 cisplatin 복합화학요법제 투여 시보다 serum cretinine, creatinine clearance, proteinurea등 신장에 대한 독성 등이 더 높게 나타나고 있음을 발견하였다. 일부 환자에게 나타난 혈당 상승 등의 부작용은 전에 보고된 사례가 없으며, 앞으로 그 기전에 관하여 연구가 더 필요하다. Heptaplatin 투여시 나타나는 신독성을 최소화하기 위해서는 투약 용량 감량, 투여시 적절한 irrigation 방법, 또는 infusion 시간을 더 오래 투여하는 등 독성을 최소화할 수 있는 연구가 필요하다고 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2006년도 교육인적자원부 지방연구중심대학 육성사업의 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Hotz J, Goebell H. Epidemiology and pathogenesis of gastric carcinoma. In: Meyer H, Schnoll HJ, Hotx J, eds. Gastric carcinoma. New York: Springer-Verlag New York, 1989: 3.
- Imai T, Kubo T, Watanabe H. Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1971; 47(1): 179-95
- Staszewski J. Migrant studies in alimentary tract cancer. Recent Results Cancer Res 1972; 39: 85-97.
- Ishigami S, Hokita S, Natsugoe S, Tokushige M, Saihara T, Iwashige H, Aridome K, Aikou T. Carcinomatous infiltration into the submucosa as a predictor of lymph node involvement in early gastric cancer. World J Surg. 1998; 22(10): 1056-9; discussion 1059-60.
- Ahn JH, Kang YK, Kim TW, Bahng H, Chang HM, et al. Nephrotoxicity of heptaplatin: a randomized comparison with cisplatin in advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2002; 50: 104-110.
- Kim NK, Im SA, Kim DW, Lee MH, Jung CW, et al. Phase II clinical trial of SKI-2053R, a new platinum analog, in the treatment of patients with advanced gastric adenocarcinoma. Cancer 1999; 86: 1109-1115.
- Epelbaum R, Haim N, Stein M, Cohen Y, Robinson E. Treatment of advanced gastric cancer with DDP (cisplatin), adriamycin, and 5-fluorouracil (DAF). Oncology. 1987; 44(4): 201-6.
- Groups GTS. Triazinate and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin: results of a three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Natl Cancer Inst. 1988;

- 80(13): 1011-5.
9. Lacave AJ, Wils J, Diaz-Rubio E, Clavel M, Planting A, Bleiberg H, et al. Cisplatinum as second-line chemotherapy in advanced gastric adenocarcinoma: A phase II study of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 1321-4.
 10. Preusser P, Achterrath W, Wilke H, Lenaz L, Fink U, Heinicke A, Meyer J, Bunte H. Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15(4): 257-77.
 11. Forman D. Are nitrates a significant risk factor in human cancer? *Cancer Surv.* 1989; 8(2): 443-58.
 12. Reed E, Kohn KW, Platinum analogues. In Chabner BA, Collins JM (eds) *Cancer Chemotherapy ; Principles & Practice*; 1990: 465-490
 13. Harrap KR. Preclinical studies identifying carboplatin as a visible cisplatin alternative. *Cancer Treat Rev.* 1985; 12: 1-19
 14. Fram RJ, Cisplatin and platinum analogues ; Recent advances. *Curr opinion Oncol*; 1992(4): 1073-1079
 15. Kim HT, Kim DK, Cho YB, Kim TS, Jung I, et al. Influence of exposure and infusion times on the cytotoxicity and pharmacokinetics of cis-malonato[(4R,5R)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane] platinum(II). *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41: 109-116.
 16. Moertel CG, Rubin J, O'Connell MJ, Schutt AJ, Wieand HS. Related Articles, Links A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 1986 Jul; 4(7): 1053-7.
 17. Morson B. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br J Cancer* 1995; 9(3): 377-85.
 18. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117(2): 133-43.
 19. Burstein M, Monge E, Leon-Barua R, Lozano R, Berendson R, Gilman RH, Legua H, Rodriguez C. Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence in a developing country with a high prevalence of infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13(2): 154-6.
 20. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst.* 1970; 44(2): 297-306.
 21. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, Tannenbaum S, Collazos T, Ruiz B. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990; 50(15): 4737-40.
 22. Hoffman NR. The relationship between pernicious anemia and cancer of the stomach. *Geriatrics.* 1970; 25(4): 90-5
 23. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J.* 1953;1(4814):799-801
 24. Willis J, Bleiberg H. Current status of chemotherapy for gastric cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 3-8
 25. Kurt J et al, Harrison's principles of Internal Medicines, Neoplasms of the esophagus and stomach, 13th: 1383-1385
 26. Ministry of Health and Social Affairs, Republic of Korea. Five year s report for cancer registry program in Republic of Korea (July 1, 1982 to June 30, 1987). *J Korean Cancer Assoc* 1989; 21: 151-216.
 27. Nomura A, Grove JS, Stemmermann GN, Severson RK. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. *Cancer Res* 1990; 50(3): 627-31.
 28. A.J. LACAVE, J. WILS, E. DIAZ-RUBIO, M. CLAVEL, A. PLANTING, H. BLEIBERG, N. DUEZ, and O. DALESIO. Cis-platinum as second-line chemotherapy in advanced gastric adenocarcinoma. A phase II study of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 1321-1324
 29. Canetta R, Goodlow et al, Pharmacologic characteristics of carboplatin ; Clinical experience. In Bunn PA Jr, Canetta R, et al (eds) *Carboplatin (JM-8) ; Current Perspectives and Future Directions.* 1990: 19-38
 30. McDonal JS, Gohmann JJ, Chemotherapy of advanced gastric carcinoma: Present status, future prospects. *Semin Oncol* 15 (Suppl 4)1988 ; 42-49
 31. Rubin DK. *Cancer, principles & practice of oncology* 1993; 840
 32. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, *CANCER. Principles & Practice of Oncology* 6th edition Lippincott Williams & Wilkins published; 2003: 1092-1093