

혈액 투석을 받는 두경부암 환자의 동시화학방사선요법에서 Cisplatin의 약력학 조사 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실,* 방사선종양학과교실,**
가톨릭대학교 의과학 연구원***

전연주* · 심병용* · 김형욱* · 이상훈* · 이호상*
박철휘* · 김수지** · 구효정*** · 김훈교*

= Abstract =

A Case of Pharmacokinetics of Cisplatin in Concurrent Chemoradiation for Hemodialysis Patient with Advanced Head and Neck Cancer

Younjoo Jeon, M.D.,* ByoungYong Shim, M.D.,* Hyung Wook Kim, M.D.,*
Sang-Hun Lee, M.D.,* Ho-Sang Lee, M.D.,* Cheol Whee Park, M.D.,*
Suzy Kim, M.D.,** Hyo-Jeong Kuh, M.D.,*** Hoon-Kyo Kim, M.D.*

Departments of Internal Medicine* & Radiation Oncology,** St. Vincent's Hospital, Suwon, Korea
Catholic Research Institutes of Medical Science,*** Seoul, Korea

Objectives : We study the feasibility and pharmacokinetics of cisplatin concurrent chemoradiation for advanced head and neck cancer patient undergoing hemodialysis.

Materials and Methods : A 57-year old male with end stage renal disease developed stage III external auditory canal cancer. Complete resection surgery was done. Postoperative 6 months, local recurrence was occurred. Despite excision and adjuvant radiotherapy, local tumor was recurred. We decided to treat a cisplatin concurrent chemoradiotherapy. Cisplatin was administered at a dose of 20mg/m² for 30 min. Hemodialysis was started 30 min after completion of the cisplatin infusion and performed for 4 hours. Hemodialysis was performed on day 3 and 5 of chemotherapy. Plasma samples were collected at specified times after administration of cisplatin.

Result : At the end of the third cycle of cisplatin concurrent chemoradiotherapy, the tumor size was markedly decreased. The maximum plasma concentrations of plasma platinum and free platinum were 0.74 and 0.37 μ g/ml respectively. The area under the curve of plasma platinum and free platinum were 94.7 and 11.3 μ g · h/ml respectively.

Conclusion : We report a case of Cisplatin concurrent chemoradiation for hemodialysis patient with advanced head and neck cancer and suggest full dose cisplatin concurrent chemoradiotherapy is tolerable for these patients.

KEY WORDS : Pharmacokinetics · Cisplatin · Head and neck cancer · Hemodialysis.

서 론

신부전 환자에서 악성 종양의 빈도는 비교적 높게 보고

되고 있으며, 최근 혈액 투석을 통하여 생존하는 기간도 증가하여¹⁾²⁾ 악성 종양에 항암 치료가 필요한 투석환자의 숫자가 증가하고 있다. 이에 따라 투석환자에서의 항암화학요법 약제의 제거와 대사에 대한 연구가 진행되고 있다.

교신저자 : 김훈교, 442-723 경기도 수원시 팔달구 지동 93
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (031) 249-7127 · 전송 : (031) 253-8898
E-mail : kimhoonkyo@yahoo.co.kr

Cisplatin의 경우 투석 환자에서 제거 속도의 지연이 알려졌으며³⁾ 최근에는 폐암 혈액 투석 환자에서 Cisplatin/Etoposide의 약력학적 연구와 식도암 혈액 투석 환자에서

5-FU/Cisplatin의 약력학적 연구에서 혈중 농도에 따라서 약력학적 농도 조절이 연구되었다³⁻⁵⁾. 그러나 두경부암에서 Cisplatin의 약력학적 연구에 따른 혈중 약물 농도 조절에 관한 연구는 아직까지 보고 되지 않았으며 이에 저자들은 혈액 투석을 받고 있는 두경부암 환자에서 Cisplatin을 이용한 동시 화학방사선요법의 가능성에 대하여 조사하고 처음으로 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 환자 병력

상기 환자는 57세 남자로 만성 신부전으로 내원 1년 전부터 주 3회 혈액투석 유지요법을 받고 있던 중 임상 병기 3기의 외이도 상피세포암을 진단 받았으며, 수술적 치료로 종양 절제술을 시행하였다. 수술 후 6개월에 국소 부위 재발하여 다시 종양제거술을 시행하였고, 술후 5200cGy, 26fx의 방사선 치료를 시행하였다. 수술과 방사선 치료 후 1년 만에 국소 부위 재발 및 암 진행 소견 보이며 본원에 전원되어 Cisplatin 동시 화학방사선요법을 고시적 치료로 계획하였다. 치료 전 환자의 두경부 종양 상태는 다음과 같았다(Fig. 1A) 치료 전 촬영한 두경부 자기 공명 영상 촬영에서는 7.8×5.5cm의 외이도를 침범한 종괴가 관찰되었다(Fig. 2).

2. 약물 투약

본 환자에서는 전신 상태를 고려하여 통상적으로 Cisplatin

30mg/m²/week을 이용한 동시 화학방사선요법에서 감량하여 Cisplatin 20mg/m²/week로 치료하기로 하였다. Cisplatin은 생리 식염수 100cc에 넣어 주사하였으며 화학 요법 1일째 Cisplatin을 정주하고 30분 후 혈액투석을 4시간 동안 시행하였다. 1일째 Cisplatin 정주한 후 화학요법 3일째와 5일째에도 혈액투석을 시행하였다. 방사선 치료는 3주 동안 시행 하였다(3000cGy, 15fx).

3. 약물역동학 분석

첫 주기 항암 치료 시 Cisplatin 정주 후 30분 후 정맥혈을 헤파린 처리된 튜브에 채취하였다. 그리고 1, 2, 4, 5, 8, 16, 24시간 후, 3일째, 5일째 정맥혈을 채취하였다. 두번째 주기 항암 치료 시에는 Cisplatin 정주 전, 1, 2, 4시간 후 정맥혈을 채취하였다. 각각의 추출된 표본에서 10분간 3000 r.p.m으로 원심 분리 시행하여 혈장을 분리 하였다. 혈장을 분리해 낸 후, 총 platinum을 측정하였다. free platinum을 측정하기 위해 분리해 낸 1ml의 혈장을 Centrifree Micro-partition System(Amicom, Millipore Corp., Bedford, MA)을 이용하여 10분간 3000r.p.m으로 원심 분리를 시행하였다. 혈장과 혈장 여과물의 platinum 농도는 Flameless atomic absorption spectrometry를 이용하여 분석하였다⁶⁾(SK chemical에서 측정함). 약물역동학은 KB test 2002 soft ware를 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 반응평가 및 독성

Cisplatin 동시 화학방사선요법 후 환자의 종괴의 크기가 감소된 것을 관찰할 수 있었고 사진은 다음과 같았다(Fig. 1B). 환자의 동시 화학방사선요법의 부작용은 NCI-CTC version 3에 따른 혈액학적 독성으로 3단계의 빈혈과 2단계의 혈소판 감소증을 보였고, 비혈액학적 독성으로 2단계의 구역 및 구토 증상과 2단계의 식욕 부진을 나타내었다. 환자는 4개월 경과 관찰 후 질량의 악화로 사망하였다.

2. 약물역동학 결과

환자는 20mg/m²의 Cisplatin을 주사한 후 시간에 따라 정맥혈을 채혈한 후, 채혈된 표본에서 Plasma concentration-time profile로 약제의 최대 농도(Cmax), 반감기(t1/2), area under the curve(AUC), total clearance(Cltot), Volume of distribution(Vdss)를 측정하였다(Table 1). Cisplatin의 최대 혈장 농도는 총 platinum은 0.74 µg/ml였고 free platinum은 0.37 µg/ml로 측정되었다. AUC값은 총 platinum은 94.7 µg·h/ml, free platinum은 11.3 µg·h/ml로 차이를 보였다. 최대 혈장 농도는 Cisplatin의 최대 농도를 의미하는 것으로 약제의 독성이 농도 의존성일 때 의

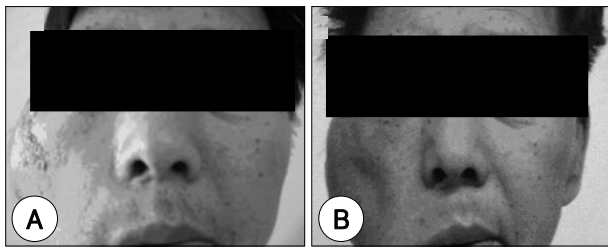


Fig. 1. A : Picture taken before chemoradiotherapy. Huge cancer mass is noted on right side of face. B : Picture taken 1 month after chemoradiotherapy. The size of tumor is decreased.

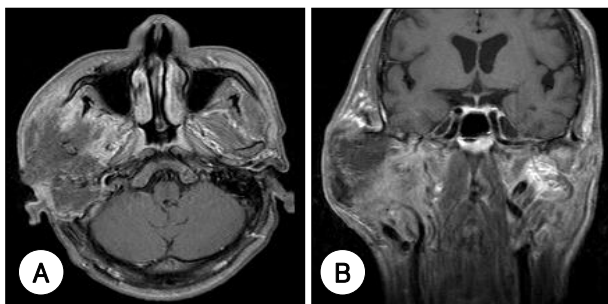


Fig. 2. Head and Neck MRI taken before chemoradiotherapy. 7.8 cm×5.5cm sized cancer mass involving external auditory canal is shown.

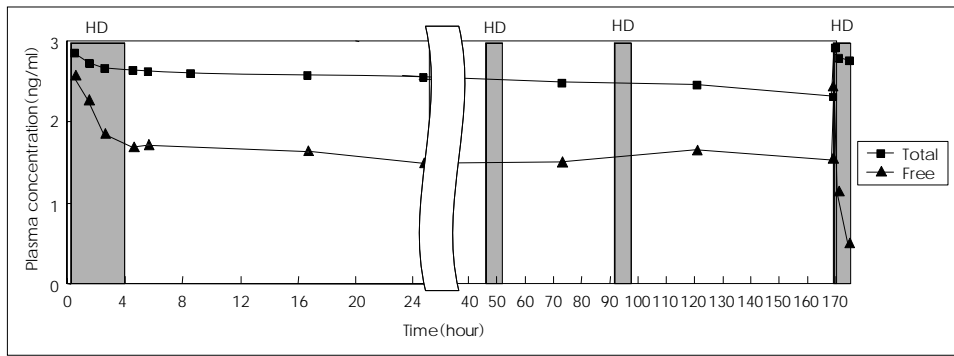


Fig. 3. Plasma concentration of total platinum and free platinum ($\mu\text{g/ml}$). Hemodialysis(HD) was started 30min after beginning the cisplatin infusion and performed for 4hr.

Table 1. Pharmacokinetics parameters of platinum

Free platinum					Total platinum				
Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	T1/2 (h)	AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	Cl _{tot} (l/h)	V _{dss} (l)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	T1/2 (h)	AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	Cl _{tot} (l/h)	V _{dss} (l)
0.37	1.27	11.3	2.9	427.7	0.74	140.1	94.7	0.35	70.4

Maximal plasma cisplatin concentration were measured total platinum $0.74\mu\text{g/ml}$, free platinum $0.37\mu\text{g/ml}$. AUC were total platinum $94.7\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, free platinum $11.3\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Cmax : maximum concentration, T1/2 : half-time, AUC : area under the curve, Cl_{tot} : total clearance, V_{dss} : volume of distribution

미가 있으며 이 환자에서 측정된 농도는 정상인과 비교하였을 때 다소 높았다. AUC는 흡수속도와 관계 없이 인체에 흡수된 Cisplatin의 총 용량을 의미하는 것으로 Protein-bound platinum보다 free platinum의 노출 용량이 더 작음을 알 수 있다. 시간 경과에 따른 platinum의 혈장 내의 농도를 그래프로 나타내었다(Fig. 3). free platinum은 그림 3에서 보이듯이 투석에 의해서 효과적으로 배출되고, Protein-bound platinum의 혈중 농도는 장기간 유지되는 것이 관찰되었다.

고 찰

만성 신부전 환자의 항암 치료에서는 항암 약물의 신독성이 문제가 되었다. Cisplatin(cis-diammine-dichloroplatinum, CDDP)은 중앙 치료에서 가장 흔하게 사용되는 항암 약제 중에 하나인데, 신부전 환자에서 치료의 가능성에 대해서는 찬반 의견이 엇갈리는 상태이다⁷⁾⁸⁾.

이전까지의 연구에서는 Cisplatin의 투석 효용성은 투약 후 단시간 내에 투석을 시행한 경우에만 효과적인 것으로 조사 되었고⁹⁾, 말초 조직에서 Cisplatin이 단백질과 빠르게 안정적으로 결합하기 때문에 약물 치료 후의 투석이 크게 효과적이지는 않았다¹⁰⁾.

그러므로 혈액투석 환자들에서 Cisplatin을 포함한 항암 요법의 약력학적 연구에서는 Cisplatin 치료의 가능성은 주로 약물 용량 감량을 통해서 이루어졌다¹¹⁾¹²⁾. 그러나, Cisplatin의 치료 용량과 독성을 나타내는 용량이 크게 차이 나지 않기 때문에, 용량을 줄인 항암 화학 요법의 유효성에 대해서는 의문이 생길 수 밖에 없다.

Tanabe 등에 따르면 총 platinum의 배출은 투석환자와 정상 환자에서 차이를 보이지 않았고, free platinum의 배출은 투석 환자에서 약간 적어서 결과적으로는 free platinum에 대한 노출이 투석 환자에서 5배 가량 더 높았다¹³⁾. 이전의 연구와는 달리 Watanabe 등에 의한 연구에서는 혈액 투석 환자에서 Cisplatin과 Etoposide를 이용하여 폐암 치료에서 full-dose 약물 치료의 가능성에 대하여 보고하였다⁴⁾.

일반적으로 체내 약물의 투석에 의한 제거율에 영향을 미치는 인자는 약물의 분자량, 수용성, 단백 결합율, 분포 용적 등으로 알려져 있다. 이 연구에서는 두경부암 환자의 치료에서 Cisplatin을 정맥 주사한 후 투석 전후 시간과 관련하여 platinum의 용량을 조사하였다. 투석 환자에서 배출이 잘 되지 않아 Cisplatin 투여 용량의 감량 원인이 되었던 free platinum은 투석 전과 비교하여 투석 후 급격히 배출되는 것이 관찰되었다. 이는 free platinum의 배설 저하로 인해 투석 환자에서 Cisplatin 투여 용량을 줄이던 관행과는 달리 상 용량으로 항암치료를 할 수 있는 가능성을 보여 준다. 4회의 투석 중에서도 Cisplatin 투여 30분 후 시행한 1차 투석에서 가장 많은 비율로 감소하였으며 이는 기존의 연구와 유사한 결과였다⁹⁾. 이로 미루어 보아 혈액 투석 환자에서 Cisplatin을 이용한 두경부암 치료 시 정상인과 동일 용량의 Cisplatin 동시 화학방사선요법이 감내할 만하다고 생각된다.

요 약

목 적 :

투석을 받고 있는 진행된 두경부암 환자에서 Cisplatin

동시 화학방사선 요법의 타당성과 약물역동학에 대해 연구하였다.

방 법 :

57세 말기 신장병을 앓고 있던 남자환자가 임상 병기 3기의 외이도 암을 진단 받고 중양 완전 절제술을 시행하였다. 수술 후 6개월에 환자는 국소 부위 재발하였다. 절단술과 슬후 5200cGy, 26fx의 방사선 치료 시행에도 불구하고 다시 국소 부위 재발 보여 3주기동안 Cisplatin 기반의 방사선 화학 병합 요법 치료를 하였다. 총 3주간 Cisplatin 20 mg/m²를 투여했으며 화학 요법 1일째 30분 동안 Cisplatin을 정주하고 30분 후 혈액투석을 4시간 동안 시행하였다. 화학요법 3일째와 5일째에도 혈액투석을 시행하였다. 환자의 혈장 시료는 Cisplatin 정주 후 특정한 시간에 채취되었다.

결 과 :

Cisplatin 동시 화학방사선요법 3차 시행 후 환자의 종괴 크기는 현저하게 감소하였다. Cisplatin의 최대 혈장 농도는 총 platinum은 0.74 µg/ml였고 free platinum은 0.37 µg/ml로 이었다. AUC 값은 총 platinum은 94.7 µg · h/ml, free platinum은 11.3 µg · h/ml이었다.

결 론 :

투석을 받는 진행된 두경부암 환자에서 Cisplatin 동시 화학방사선요법을 시행한 증례를 보고하며 이들 환자에서 정용량의 Cisplatin 동시 화학방사선요법이 감내할 만하다고 제안한다.

중심 단어 : 약물역동 · Cisplatin · 두경부암 · 혈액 투석.

References

- 1) Palestini M, Lucandri G, Sterpetti A, Izzo L, Orefici F, Cavallaro A: *Cancer surveillance in patients receiving long-term hemodialysis. Anticancer Res. 2002;22:1305-1310*
- 2) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al: *Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. Lancet. 1999;354:93-99*
- 3) Gorodetsky R, Vexler A, Bar-Khaim Y, Biran H: *Plasma Platinum Elimination in a Hemodialysis Patient Treated with Cisplatin. Ther Drug Monit. 1995;17:203-206*
- 4) Watanabe R, Takiguchi Y, Moriya T, et al: *Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. Br J Cancer. 2003;88:25-30*
- 5) Kurisu A, Hata T, Owada A: *Full-dose chemotherapy for esophageal cancer patient under hemodialysis. Nephron. 2002;92:960*
- 6) LeRoy AF, Wheling ML, sponseller HL, et al: *Analysis of platinum in biological materials by flameless atomic absorption spectrophotometry. Biochem Med. 1977;18:184-191*
- 7) Bikfalvi A, Seiler KU, Schmitz N, Loffler H: *Cytotoxic chemotherapy with cisplatin in an anuric patient undergoing hemodialysis. Tumor Diagn Ther. 1986;7:42-43*
- 8) Goutyette A, Lemoine R, Adhemar J, et al: *Kinetics of cisplatin in an anuric patient undergoing hemofiltration. Dialysis Cancer Treat Rep. 1981;65:665-668*
- 9) Umeki S, Wakunami M, Kawane H, Soegima R: *Squamous cell carcinoma of the lung detected during maintenance haemodialysis which reduced in size after combined CDDP chemotherapy. Jpn J Thorac Dis. 1990;28:1225-1229*
- 10) Ono S, Miyazaki T, Nishikawa K, Watanabe K, Hisanaga S: *Etoposide and cisplatin combination chemotherapy in a patient with small cell lung carcinoma under artificial haemodialysis (in Japanese, English abstract). Jpn J Cancer Chemother. 1992;19:115-118*
- 11) Bennet WM, Aronoff GR, Morrison G, et al: *Drug prescribing in renal failure: dosing guideline for adults. Am J Kidney Dis. 1983;3:155-193*
- 12) Sauer H, Fuger K, Blumenstein M: *Modulation of cytotoxicity of cytostatic drugs by hemodialysis in vitro and in vivo. Cancer Treat Rev. 1990;72:446-454*
- 13) Tanabe N, Goto M, Morita H, et al: *Pharmacokinetics of cis-diammine-dichlor-platin in a hemodialysis patient. Cancer Invest. 1991;9:629-635*