



항암치료와 연관된 신경병증의 발생 기전 및 치료

장동기

서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울특별시 보라매병원

Mechanism and Treatment of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy

Dong Kee Jang

Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Received November 9, 2022
Accepted December 26, 2022

Corresponding author:
Dong Kee Jang
E-mail: mapmap05@snu.ac.kr
https://orcid.org/0000-0001-6642-6635

One of the most common side effects of chemotherapeutic agents is chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). The occurrence of CIPN is increasing as the survival rate of patients with cancer improves and the cumulative dose or duration of neurotoxic drugs increases. Approximately 30–40% of patients receiving neurologically toxic drugs experience CIPN, which eventually increases the burden of medical expenses. However, preventive measures against CIPN have not yet been established. Clinical trials have tested various drugs for the management of neuropathic pain, but only duloxetine has shown any significant effect. Further studies should evaluate nonpharmaceutical treatments, such as exercise.

Key Words: Chemotherapy; Side effect; Neuropathy

INTRODUCTION

항암화학요법으로 유발되는 대표적인 신경계 부작용은 말초신경병증(peripheral neuropathy)으로, 흔히 화학요법 유발 말초신경병증(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)이라 불린다. 암환자들의 생존기간이 늘어나면서, 이러한 부작용을 유발할 수 있는 약제의 누적투여량, 투여기간 등이 같이 늘어나면서 CIPN도 같이 증가하고 있다. CIPN은 신경계 독성이 있는 약제를 투여받은 환자의 약 30–40%에서 발생하는 것으로 알려져 있고, 심각한 의료비의 증가를 야기한다[1]. 본 원고에서는 화학요법으로 발생하는 말초신경병증에 대해 알아보고, 이에 대한 최적의 치료에 대하여 논하고자 한다.

MAIN SUBJECTS

신경병증 유발 항암제의 종류 및 메커니즘

신경병증을 유발하는 항암제의 종류는 백금화합물(platinum compounds), 탁산(taxane), 빈카 알칼로이드(vinca alkaloids)가 대표적이며, 탈리도미드(thalidomide), bortezomib 및 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메토트렉세이트(methotrexate)에서도 나타날 수 있다[2]. 최근에는 면역관문억제제(immune check point inhibitor)에 의해서도 신경병증이 나타날 수 있다고 보고된다. 전통적으로 CIPN은 대칭적이고, 용량의존적이며, 원위부부터 발생하는 “glove and stocking” 분포를 보이는 특징이 있고, 대부분 운동보다는 감각신경병증의 형태로 나타난다[3].



백금화합물(platinum compounds)

Cisplatin, oxaliplatin, carboplatin이 대표적인 백금 화합물에 속한다. 담관암, 위암, 대장암, 췌장암 등 다양한 소화기암의 표준치료에 사용되고 있다. Cisplatin이 말초 신경독성이 가장 강한 것으로 알려져 있고, 이독성, 신장 병증 및 골수억제 등의 문제가 흔히 발생한다. Cisplatin에 의해 발생하는 신경병증은 주로 350 mg/m²부터 발생하여 500-600 mg/m²에서는 환자의 92%에서 발생하는 것으로 보고되었다[4]. 한편 oxaliplatin의 경우에는 일시적인 급성 신경독성을 보이는 특징이 있다. Oxaliplatin에 의해 유발될 수 있는 급성신경병적 통증은 주로 손, 얼굴, 입 안에서 발생하는 한랭유발 이상감각(cold-induced dysesthesia)의 형태로 나타난다[2]. 차가운 바람이나 찬 음료가 매우 심한 통증을 유발할 수 있으며, 이러한 증상은 치료의 2-3번째 주기에서 주로 나타나며, 약제 투약 이후 2-4일간 지속될 수 있다.

그리고 백금화합물에 의해 발생하는 신경병증의 중요한 특징으로 coasting phenomenon이 있다[5]. 이는 주로 cisplatin이나 oxaliplatin을 투약하는 환자들에게서 발생하는 CIPN이 치료를 중단하고도 몇 개월 동안 악화되는 현상을 가리킨다. 백금화합물에 의한 신경병증은 주로 뒤뿌리신경절(dorsal root ganglia)의 신경세포에 손상을 주는 것으로 알려져 있다[6]. 주된 기전은 신경세포 미토콘드리아 DNA의 전사과정에 문제를 일으키는 것으로, 천천히 신경세포의 에너지 생산에 문제가 발생하고 신경독성이 오래 지속되는 특유의 coasting phenomenon에 기여할 것으로 추정된다[7]. 그리고 oxaliplatin에 의해 발생할 수 있는 한랭유발 이상감각의 경우에는 신경세포의 전위작동 나트륨채널(voltage-gated sodium channel)의 문제로 발생한다고 알려져 있다[8].

탁산(taxanes)

탁산에는 paclitaxel, docetaxel 등이 속한다. 특히 nanoparticle albumin-bound paclitaxel의 경우에는 최근 췌장암 환자에서 활발하게 사용되고 있다. 탁산은 microtubule에 의해 중재되는 세포분열을 억제함으로써 항암효과를 발휘하게 되는데, microtubule이 신경세포 축삭의 수송에 관여하므로 신경독성이 발생하게 된다[9]. 탁산에 의해 유발되는 신경병증은 주로 용량 의존적인 감각신경병증이며, 투약이 중단되면 호전될 수 있다.

면역관문억제제

대표적인 programmed cell death protein 1 수용체 억제제인 pembrolizumab은 최근 담관암을 비롯한 다양한 암종에서 투약되고 있다. 이 약제로 인한 신경학적 부작용은 매우 드물지만 치명적일 수 있다[10]. 떨림, 시야 결손, 구음장애, 걸음걸이 이상, 마비, 이상감각, 발작 등 다양한 형태로 나타날 수 있고, 면역반응의 결과로 발생하는 것으로 생각된다. 따라서 보통 스테로이드 등의 면역조절치료를 먼저 시도한다[2].

화학요법 유발 말초신경병증에 대한 최적의 치료

불행하게도 CIPN에 대한 예방법은 정립되어 있지 않다. 또한 화학요법의 항암효과에 영향을 줄 수 있으므로 예방약제의 개발 자체도 어려운 실정이다. 따라서 첫 번째로 고려해야 할 점은 항암제에 따른 환자-특이적인 위험요소들을 먼저 파악하는 것이다. 같은 약제라도 환자에 따라 CIPN의 발생은 다른데, 여기에는 약물용량, 투여경로, 병용약물, 연령, 기존 신경병증, 암의 종류 등이 영향을 줄 수 있고[2], 당뇨의 경우 중요한 위험요인이 된다고 알려져 있다[11]. 한편, 최근에는 차세대 염기서열분석법이 일반화되면서 유전자 변이가 개인별 감수성에 영향을 준다는 연구결과들이 보고되고 있다. Paclitaxel에 대해서는 ABCB1, TUBB2A [12], CYP3A4 [13], FGD4 [14], ARHGEF10 (Charcot-Marie-Tooth disease gene) [15] 등의 유전자가 감수성과 연관이 있다는 보고가 있었다. 그리고 백금화합물에 대해서는 WISP1 [16], CCNH, ABCG2 [17], GSTP1 [18] 등의 유전자가 알려져 있다. 따라서 향후에는 치료 전 유전자검사를 통해 특정 항암제에 대한 말초신경병증의 위험도를 예측하고 이에 따라 항암제의 종류 및 용량, 투약일정 등을 정하는 맞춤형 치료를 고려할 수 있을 전망이다.

현재 CIPN에 대한 최적의 치료는 CIPN이 발생했을 때 원인 약제의 용량을 줄이거나 중단, 신경병성 통증을 조절하는 것이다. 그 동안 미국의 국립암연구소(National Cancer Institute)에서 주도하여 CIPN의 예방 및 치료에 대한 다양한 임상시험 들이 진행되었다[19]. 예방에 대한 임상시험에서 alpha-lipoic acid, calcium/magnesium, vitamin E, acetyl-L-carnitine, glutathione 등이 모두 좋은 결과를 보이지 못하였다. 그리고 치료에 대한 임상시험에서는 nortriptyline, gabapentin, la-

motrigine, topical ketamine/amitriptyline cream, topical baclofen/amitriptyline/ketamine cream 등은 좋은 결과를 보이지 못하였지만, duloxetine의 경우에는 CIPN으로 인한 통증을 유의하게 줄여주는 결과를 보였고, 특히 oxaliplatin으로 인한 통증에 더욱 좋은 효과를 보였다[20].

2014년 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology)에서는 CIPN의 예방 및 치료에 대한 가이드라인을 발표하였다[3]. 이를 요약하자면 다음과 같다. 현재까지는 CIPN의 예방을 위한 약제는 정립되지 않았으므로 다음의 약제를 CIPN 예방 목적으로 투여하지 않는 것이 좋다. Acetyl-L-carnitine, Amifostine, Amitriptyline, CaMg, Diethyldithio-carbamate, Glutathione, Nimodipine, Org 2766, All-trans-retinoic acid, rhuLIF, Vitamin E, N-acetylcysteine, Carbamazepine, Glutamate. 그리고 CIPN이 발생한 환자에서는 duloxetine의 투약을 권하지만, 다음 약제는 권하지 않는다. Acetyl-L-carnitine, Tricyclic antidepressants, Gabapentin, Topical gel (baclofen, amitriptyline, ketamine). 최근의 한 임상시험에서는 6주간의 중등도 강도의 운동프로그램을 시행하였을 때 CIPN의 일부 증상을 유의하게 감소시켰다는 보고가 있었지만 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다[21].

CONCLUSION

항암제에 의해 발생하는 CIPN은 환자의 삶의 질을 저하시킬 뿐 아니라, 치료의 순응도를 낮춤으로써 치료효과를 감소시킬 수 있다. 그러나 아직까지 CIPN을 예방할 수 있는 방법은 정립되지 않았고, 그동안 신경병성 통증의 조절에 다양한 약물에 대한 임상시험이 진행되었으나 duloxetine 만 의미 있는 효과를 보였다. 향후 운동 등 비약물적 치료에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this

article was reported.

REFERENCES

1. Pike CT, Birnbaum HG, Muehlenbein CE, Pohl GM, Natale RB. Healthcare costs and workloss burden of patients with chemotherapy-associated peripheral neuropathy in breast, ovarian, head and neck, and nonsmall cell lung cancer. *Chemother Res Pract* 2012;2012:913848. <https://doi.org/10.1155/2012/913848>
2. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol* 2017;81:772-781. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>
3. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-1967. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0914>
4. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rørth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain* 2007;130:1076-1088. <https://doi.org/10.1093/brain/awl356>
5. Tzatha E, DeAngelis LM. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncology (Williston Park)* 2016;30:240-244.
6. McDonald ES, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signaling. *Neurobiol Dis* 2002;9:220-233. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0468>
7. Podratz JL, Knight AM, Ta LE, et al. Cisplatin induced mitochondrial DNA damage in dorsal root ganglion neurons. *Neurobiol Dis* 2011;41:661-668. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.11.017>
8. Sittl R, Lampert A, Huth T, et al. Anticancer drug oxaliplatin induces acute cooling-aggravated neuropathy via sodium channel subtype Na(V)1.6-resurgent and persistent current. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:6704-

6709. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118058109>
9. Conde C, Cáceres A. Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:319-332. <https://doi.org/10.1038/nrn2631>
 10. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-225. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.024>
 11. Johnson C, Pankratz VS, Velazquez AI, et al. Candidate pathway-based genetic association study of platinum and platinum-taxane related toxicity in a cohort of primary lung cancer patients. *J Neurol Sci* 2015;349:124-128. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.041>
 12. Abraham JE, Guo Q, Dorling L, et al. Replication of genetic polymorphisms reported to be associated with taxane-related sensory neuropathy in patients with early breast cancer treated with paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2014;20:2466-2475. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3232>
 13. Apellániz-Ruiz M, Lee MY, Sánchez-Barroso L, et al. Whole-exome sequencing reveals defective CYP3A4 variants predictive of paclitaxel dose-limiting neuropathy. *Clin Cancer Res* 2015;21:322-328. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1758>
 14. Baldwin RM, Owzar K, Zembutsu H, et al. A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB 40101. *Clin Cancer Res* 2012;18:5099-5109. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1590>
 15. Boora GK, Kulkarni AA, Kanwar R, et al. Association of the Charcot-Marie-Tooth disease gene ARHGEF10 with paclitaxel induced peripheral neuropathy in NCCTG N08CA (Alliance). *J Neurol Sci* 2015;357:35-40. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.056>
 16. Chen J, Yin J, Li X, et al. WISP1 polymorphisms contribute to platinum-based chemotherapy toxicity in lung cancer patients. *Int J Mol Sci* 2014;15:21011-21027. <https://doi.org/10.3390/ijms151121011>
 17. Custodio A, Moreno-Rubio J, Aparicio J, et al. Pharmacogenetic predictors of severe peripheral neuropathy in colon cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy: a GEMCAD group study. *Ann Oncol* 2014;25:398-403. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt546>
 18. Lecomte T, Landi B, Beaune P, Laurent-Puig P, Lorient MA. Glutathione S-transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12:3050-3056. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2076>
 19. Majithia N, Temkin SM, Ruddy KJ, Beutler AS, Hershtman DL, Loprinzi CL. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Support Care Cancer* 2016;24:1439-1447. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3063-4>
 20. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-1367. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813>
 21. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26:1019-1028. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-4013-0>