

진행성 요로상피암에서 Gemcitabine과 Cisplatin 병합요법의 혈액학적 독성

Hematologic Toxicity of Gemcitabine and Cisplatin Combination Therapy in Advanced Urothelial Cancer

Chang Sik Jang, Jin Seon Cho, Sang Kon Lee, Young Goo Lee, Dae Yul Yang, Sung Yong Kim, Chang Hee Hong, Byung Soo Chung

From the Department of Urology, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Purpose: To evaluate the hematologic toxicity of gemcitabine and cisplatin (GC) in patients with advanced transitional cell carcinomas.

Materials and Methods: From 25 patients, with advanced transitional cell carcinomas, 8 had previously received M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) chemotherapy for a metastatic disease, and were scheduled to receive gemcitabine, 1,000mg/m², intravenously, over 30 minutes, on days 1, 8 and 15, and cisplatin, 70mg/m², over 1 hour, on day 2 of a 28-day cycle. The hematological toxicities of each cycle were evaluated.

Results: The main hematological toxicities were thrombocytopenia (grade 3 in 24% and grade 4 in 16% of patients), leukopenia (grade 3 in 14% of patients) and anemia (grade 3 in 12% of patients). Four of the patients that experienced grade 4 thrombocytopenia had a tendency for recurring grade 4 thrombocytopenia during the GC chemotherapy. However, there was no evidence of bleeding.

Conclusions: The most severe hematological toxicity of the GC chemotherapy was thrombocytopenia. The careful observation of the patients that experience grade 4 thrombocytopenia is recommended. (Korean J Urol 2003;44:672-676)

Key Words: Gemcitabine, Carcinoma, transitional cell, Toxicity, Hematology

대한비뇨기과학회지
제 44 권 제 7 호 2003

한림대학교 의과대학 비뇨기과학교실

장창식 · 조진선 · 이상곤 · 이영구
양대열 · 김성용 · 홍창희 · 정병수

접수일자 : 2003년 3월 20일
채택일자 : 2003년 4월 25일

교신저자 : 조진선
한림대학교 성심병원 비뇨기과
경기도 안양시 동안구 평촌동
896
☎ 431-070
Tel: 031-380-3851
Fax: 031-380-3852
E-mail: js315@hallym.or.kr

서 론

보건복지부 사망원인 통계연보에 의하면 우리나라 남성에서 방광암은 발생빈도 5위를 차지하며, 방광암으로 인한 사망자수는 2000년도에 772명에 이른다. 근침윤성 방광암은 근치적방광절제술을 시행하더라도 생존율은 50% 정도이다. 진행성 방광암을 종양이 방광근층을 넘어 국소적으로 진행되어 있거나 임파선 혹은 원격전이가 있는 것으로 정의할 때, 진행성 방광암은 치료하지 않을 경우 평균 생존율은 3 내지 6개월 정도이다.

1985년 Sternberg 등¹은 진행성 요로상피암에 대한 기존의 화학요법보다 치료효과가 우수한 화학요법을 보고하였다. 이 화학요법은 methotrexate, vinblastine, doxorubicin과 cisplatin (M-VAC) 화학요법으로 진행성 요로상피암 환자 24명을 치료하여 17명 (71%)에서 임상적 효과를 나타냈으나, 독성 또

한 심해서 4명이 골수억제로 인한 패혈증이 발생하였으며, 1명이 약물독성으로 인해 사망하였다. 이후 cisplatin 단독요법과 효과를 비교한 결과에서도 M-VAC 화학요법은 cisplatin에 비해 반응률이 우수하였다.^{2,3} Cisplatin, doxorubicin과 cyclophosphamide (CISCA) 화학요법과 비교해서도 M-VAC 화학요법의 반응률은 65%로 CISCA 화학요법의 반응률 46%보다 높았으며 평균 생존율은 M-VAC 화학요법이 11.2개월로 CISCA 화학요법의 평균 생존율 8.4개월보다 높았다.⁴ 이러한 연구결과로 M-VAC 화학요법은 진행성 요로상피암 환자 치료에 표준요법이 되었다.

그러나 M-VAC 화학요법으로 치료받은 255명의 환자를 대상으로 장기간 추적관찰한 결과 6년 이상 생존율은 3.7%였으며³ M-VAC 화학요법의 독성과 관련된 사망률은 4%에 이른다.² 이런 이유로 진행성 요로상피암 환자에게 부작용이 적으면서 효과가 우수한 약제가 필요하였다.

1994년 Pollera 등⁵은 진행성 방광암 환자 15명을 gemcita-

bine으로 치료하여 4명에서 부분 혹은 완전반응을 보였고, 약물의 독성은 적었다고 보고하였다. 진행성 방광암에 대한 gemcitabine 단독요법의 고무적인 치료효과와 cisplatin과 병합요법이 효과가 있다는 임상전 연구⁶로 gemcitabine과 cisplatin (GC) 병합요법에 관한 연구가 진행되었다. 다섯 2상 연구를 종합해 보면 총 199명의 환자에서 47%의 반응률과 19%의 완전 반응률을 보였다. 약물독성은 M-VAC 화학요법보다 적었으며 약물독성으로 인한 사망자는 없었다.⁷⁻¹¹ 405명을 대상으로 한 3상 연구에서도 GC 병합요법은 생존율을 증가시키는 M-VAC 화학요법과 비슷하였으나 약물독성은 적고 환자 순응도도 높았다.¹² 이러한 연구결과로 GC 병합요법이 진행성 방광암 치료에 표준치료법으로 점차 받아들여지고 있다.

일반적으로 GC 병합요법의 약물독성은 적으나 M-VAC 화학요법에 비해 빈혈과 혈소판감소증이 더 심하게 나타난다는 보고⁷⁻¹²가 있어, 저자들은 GC 병합요법의 혈액학적 독성을 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 10월부터 2002년 7월까지 한림대병원에 내원하여 이행세포암종으로 진단받은 환자 중 T3a 이상이거나 림프절전이 혹은 원격전이가 있는 환자 25명을 대상으로 하였다(Table 1). 이 중 방광암 환자는 18례, 신우요관암 환자가 7례였다. GC 병합요법 시행전에 M-VAC 화학요법을 시행받은 환자가 8례 있었다. 모든 환자의 Karnofsky 수행상태는 80% 이상이었다.

2. Gemcitabine과 cisplatin 병합요법

Gemcitabine과 cisplatin은 von der Maase 등¹⁰이 투여한 방법대로 gemcitabine 1,000mg/m²을 1, 8, 15일째 30분 내지 1시간에 걸쳐 정맥주사하였고, cisplatin 70mg/m²은 2일째 투여하였다. Cisplatin 투여 전후에 충분한 수액을 공급하였다. 화학요법 주기는 28일이었다. 화학요법 시행 전에 일반혈액검사와 혈액화학검사를 시행하여 WHO 독성분류기준¹³에 따라 grade 1일 경우 gemcitabine과 cisplatin을 25% 감량하였고, grade 2일 경우 투여용량을 50% 감량하였다. 백혈구수가 2,000/μL 이하, 혈소판수가 50,000/μL 이하인 grade 3의 독성이 나타날 경우에는 항암제를 투여하지 않았다. 투여되지 않은 항암제는 지연 투여하지 않아서 화학요법 주기는 21일이 되었다.

3. 치료효과 판정

GC 병합요법 2주기마다 평가하는 것을 기본으로 하였으며, 평가방법은 방광경검사, 복부 전산화단층촬영, 흉부단순촬영 및 골스캔 등으로 하였다. 효과판정기준은 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 가이드라인¹⁴에 따라 완전반응은 원발종양 및 원격전이암이 완전히 소실된 경우, 부분 반응은 최장축의 합이 30% 이상 감소한 경우, 진행성 병변은 최장축의 합이 20% 이상 커졌거나 새로운 병변이 나타난 경우, 부분 반응이나 진행성병변 기준에 맞지 않는 경우 안정성 병변으로 판단하였다.

4. 독성 평가

WHO 독성분류기준¹⁵에 따라 혈액학적 독성을 grade 1, 2, 3, 4로 나누었다. 평가항목은 혈색소 치, 백혈구 치, 혈소판 치, SGOT/SGPT 및 BUN, creatinine 치를 평가하였다. 한 환자에게서 여러 단계의 독성이 나타날 경우 한 주기당 가장 단계가 높은 독성을 각 평가항목의 독성 정도로 평가하였다.

결 과

전체 25명의 환자에서 최저 2주기에서 최고 9주기까지 총 111주기의 화학요법을 시행하였다. 4주기 이상 화학요법을 시행하여 GC 병합요법의 반응을 평가할 수 있었던 20명의

Table 1. Patients characteristics (n=25)

	No. of patients (%)
Sex	
Male	23 (92.0)
Female	2 (8.0)
Age (years)	
Mean	67.8
Range	33-83
Tumor origin	
Bladder tumor	18 (72.0)
Renal pelvis tumor	7 (28.0)
Previous operation	
TURB only	15 (60.0)
Nephroureterectomy	8 (32.0)
Radical cystectomy	2 (8.0)
Disease progression	
Local disease only	3 (12.0)
Lymph node only	3 (12.0)
Distant metastasis only	14 (56.0)
Lymph node and distant metastasis	7 (28.0)
Previous chemotherapy (M-VAC)	8 (32.0)

환자 중 완전반응을 보인 환자는 2례, 부분반응은 8례로 총 반응률은 50%였다. 안정성 병변은 8례, 진행성 병변은 2례였다.

환자에 따른 혈액학적 독성 중 빈혈이 76.0%로 가장 흔히 나타났으며 grade 1, 2가 각각 12.0%, 52.0%였으며 grade 3은 12.0%였다. 백혈구감소증은 68.0%로 다음으로 흔히 나타났으며 grade 1, 2가 각각 28.0%, 24.0%였고 grade 3은 14.0%였다. 혈소판감소증은 60%에서 나타났는데 grade 1, 2, 3이 각각 12.0%, 8.0%, 24.0%였고 혈소판 치가 25,000/μL 이하인 grade 4는 16.0%였다. Creatinine의 상승은 grade 1과 2가 각각 24% 및 27% 있었고, SGOT/SGPT 상승은 grade 1이 4% 있었다(Table 2).

주기별 혈액학적 독성 중 백혈구감소증이 60.0%로 가장 흔히 나타났으며 grade 1, 2가 각각 24.3%, 29.7%였으며 grade 3은 5.4%였다. 빈혈은 55.0%로 백혈구감소증 다음으로 흔히 나타났으며 grade 1, 2가 각각 10.8%, 37.8%였고 grade 3은 6.3%였다. 혈소판감소증은 48.6%에서 나타났는데 grade 1, 2, 3이 각각 16.2%, 8.1%, 16.2%였고, grade 4는 8.1%였다(Table 3).

Grade 4 혈소판감소증은 4명의 환자에서 2주기 이상씩 나타났으며 GC 병합요법 이전에 M-VAC 화학요법을 시행받은 환자는 1례 있었다. Grade 4 혈소판감소증을 보인 환자 중 혈소판 치가 20,000/μL 이하로 감소한 환자 2명에서 혈

소판 수혈을 시행하였다. 혈소판 치가 최고 11,000/μL까지 감소한 환자에서도 출혈 현상은 없었다. Grade 3 백혈구감소증을 보인 환자 4명 중 2명은 GM-CSF를 피해주사하였고 모든 예에서 1주일 후 백혈구 치는 정상으로 회복되었다. 백혈구감소증을 보인 환자 중 백혈구감소증으로 인한 발열은 전례에서 없었다. Grade 3 이상의 혈소판감소증 및 백혈구감소증은 주기 15일째 흔히 나타났다.

혈액학적 독성으로 인한 gemcitabine의 감량이나 치료연기는 각각 17.1%, 24.3%였다. Creatine의 증가로 인한 cisplatin의 감량은 20.7%에 있었으나 creatine의 증가로 인한 치료연기는 없었다.

고 찰

Loehrer 등²이 246명을 대상으로 한 다기관연구결과에서 M-VAC의 독성 사망률은 4%에 이르고 과립백혈구감소증으로 인한 발열은 10%, 폐혈증은 10%, grade 3, 4의 점막염은 17%였다. 다기관이 참여한 GC와 M-VAC 치료효과에 대한 3상 연구결과에 의하면 GC 치료를 받은 환자는 6회 치료를 다 받은 환자가 더 많고 용량 감량의 경우도 더 적었다. 독성 사망률은 M-VAC이 3%인데 반해 GC는 1%였다. 혈액학적 독성을 보면 grade 3의 빈혈과 혈소판감소증은 GC가 27%와 57%로 M-VAC의 18%, 21%보다 더 높은 빈도

Table 2. Hematological toxicities of gemcitabine plus cisplatin: worst toxicity by patient (n=25)

Toxicity	No. of patients (%)				Total (%)
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
Anemia	3 (12.0)	13 (52.0)	3 (12.0)	0 (0)	19 (76.0)
Leukopenia	7 (28.0)	6 (24.0)	4 (14.0)	0 (0)	17 (68.0)
Thrombocytopenia	3 (12.0)	2 (8.0)	6 (24.0)	4 (16.0)	15 (60.0)
Increased BUN/Creatinine	6 (24.0)	7 (28.0)	0 (0)	0 (0)	13 (52.0)
Increased SGOT/SGPT	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)

Table 3. Hematological toxicities of gemcitabine plus cisplatin: worst toxicity by cycle (n=111)

Toxicity	No. of cycles (%)				Total (%)
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
Anemia	12 (10.8)	42 (37.8)	7 (6.3)	0 (0)	61 (55.0)
Leukopenia	27 (24.3)	33 (29.7)	6 (5.4)	0 (0)	66 (60.0)
Thrombocytopenia	18 (16.2)	9 (8.1)	18 (16.2)	9 (8.1)	54 (48.6)
Increased BUN/Creatinine	13 (11.7)	10 (9.0)	0 (0)	0 (0)	23 (20.7)
Increased SGOT/SGPT	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.0)

를 보였다. 그러나 백혈구감소증, 백혈구감소에 의한 발열 및 백혈구감소에 의한 패혈증은 GC가 각각 71%, 1%, 1%인데 반해 M-VAC은 각각 82%, 14%, 22%로 GC에 비해 더 높았다. 대체로 GC는 M-VAC과 비교하여 생존율은 비슷하게 개선되고 M-VAC에 비해 약물독성이 적고 환자 순응도가 높아 진행성 방광암 환자의 새로운 표준요법이 될 수 있다고 하였다.¹²

진행성 방광암에 대한 GC 화학요법의 혈액학적 독성에 대한 2상 연구들의 결과를 종합하면 grade 3, 4의 빈혈은 각각 27-34%, 0-6%, 백혈구감소증은 각각 25.6-40%, 6.45-13%, 혈소판감소증은 각각 14-36%, 6-32.2%였다.⁷⁻¹⁰ Moore 등⁸은 혈액학적 독성을 주기별로 분석하였을 경우 grade 4의 빈혈, 백혈구감소증 및 혈소판감소증은 각각 0%, 1.4%, 11.2%였고, 환자별 grade 4의 빈혈, 백혈구감소증 및 혈소판감소증은 0%, 6.5%, 32.2%로 주기별에 따른 혈액학적 독성 발현율이 환자별 혈액학적 독성 발현율보다 적게 나타났다. 저자들의 연구에서도 주기별 grade 3, 4의 빈혈, 백혈구감소증 및 혈소판감소증은 각각 6.3%, 5.4%, 24.3%였고, 환자별 grade 3, 4의 빈혈, 백혈구감소증 및 혈소판감소증은 12.0%, 14.0%, 40%로 2상 연구에 비해 빈혈 및 백혈구감소증은 적게 나타났으나 혈소판감소증이 좀더 많이 나타나는 경향을 보였다. 그러나 환자별 및 주기별 grade 4 혈소판감소증은 16.0%와 8.1%로 다른 2상 연구와 비슷한 빈도를 보였다.

M-VAC 화학요법과 GC 병합요법을 비교한 3상 연구¹²에서도 GC 화학요법의 혈액학적 독성은 grade 3, 4의 빈혈, 백혈구감소증 및 혈소판감소증은 각각 27.0%, 71.1%, 57.0%로 백혈구감소증과 혈소판감소증이 흔히 나타나는 혈액학적 독성이었다. 국내 연구¹⁶에서는 GC 병합화학요법의 혈액학적 독성으로 grade 3 빈혈과 혈소판감소증이 99주기 중 2%와 3%만이 나타나 상당히 낮은 빈도의 독성을 보였다. 이 부분에 대해서는 좀더 많은 국내 연구가 필요할 것으로 생각된다.

화학요법의 부작용으로 혈소판감소증이 나타날 수 있다. 뇌출혈 같은 자연출혈은 백혈병 환자의 경우는 혈소판치가 $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이하로 감소할 때, 고형암 환자의 경우는 혈소판치가 $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이하로 감소할 때 흔히 나타난다. 저자들의 연구에서 grade 4 혈소판감소증은 4명의 환자에서 2주기 이상씩 나타나 혈소판감소증이 나타난 환자에서 반복해서 나타나는 경향을 보였으며, 혈소판 치가 $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ 까지 감소한 환자에서도 자연출혈의 현상은 나타나지 않았다. 혈소판감소증이 나타난 환자 중 이전에 M-VAC 화학요법을 시행받은 환자는 1례에 불과해 이전의 M-VAC 화학요법이 혈소판감소증에 영향을 미치는 것 같지 않다. 따라서 GC 병합요법 시 grade 3, 4의 혈소판감소증이 나타나는 환자에서

는 주의 깊은 추적관찰이 필요하다.

결 론

GC 병합요법의 혈액학적 독성 중 빈혈과 백혈구감소증은 흔히 나타나지만 grade 1 혹은 grade 2로 독성이 심한 편은 아니었다. 그러나 혈소판감소증은 grade 3, 4가 17.9%를 차지하여 혈소판에 대한 독성이 심하게 나타났으며, grade 3, 4의 혈소판감소증은 4명의 환자에서 2주기 이상씩 나타나 혈소판감소증이 나타난 환자에서 반복해서 나타나는 경향을 보였다.

GC 병합요법 시 grade 3, 4의 혈소판감소증이 나타나는 환자에서는 주의 깊은 추적관찰이 필요하며, GC 병합요법의 혈액학적 독성을 줄이는 연구가 계속되어야 할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985;133:403-7
2. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1066-73
3. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564-9
4. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8:1050-5
5. Pollera CF, Cerebelli M, Crecco M, Calabresi F. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994;5:182-4
6. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, Veerman G, Kuiper CM, Braakhuis BJ. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol* 1995;22(Suppl 11):72-9
7. von der Maase H, Andersen L, Crino L, Weinknecht S, Dogliotti L. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999;10:1461-5
8. Moore MJ, Winqvist EW, Murray N, Tannock IF, Huan S,

- Bennett K, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2876-81
9. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1921-7
 10. Lorusso V, Manzione L, De Vita F, Antimi M, Selvaggi FP, De Lena M. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 2000;164:53-6
 11. von der Maase. Current and future perspectives in advanced bladder cancer: Is there a new standard? *Semin Oncol* 2002;29 (Suppl 3):3-14
 12. von der Maase H, Hansen SW, Robert JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068-77
 13. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14
 14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16
 15. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14
 16. 윤동진, 장성구. 진행성 요로상피암에서 Gemcitabine을 기초로 한 항암화학요법의 효과와 독성. *대한비뇨회지* 2002;43:7-13
-