진행성 담도암 치료에 있어서
Gemcitabine과 **Cisplatin**의 병합요법

연세대학교 대학원
의 학 과
김 윤 재

진행성 담도암 치료에 있어서 Gemcitabine과 Cisplatin의 병합요법

지도 송 시 영 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2003년 6월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
김 윤 재

김윤재의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2003년 6월 일

감사의 글

이 논문이 완성되기까지 항상 깊은 관심을 가지고 지도를 해주신 송시영 교수님께 진심으로 감사 드리며, 본 연구를 위하여 세심한 조언을 아끼지 않으신 김동구 교수님과 이우정 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 내과 의국원들과 친구들, 그리고 항상 저를 보살펴 주시는 부모님께도 깊은 감사를 드립니다. 마지막으로 저를 눈동자처럼 지키시는 하나님께 모든 영광을 돌립니다.

저자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문요약

진행성 담도암 치료에 있어서
Gemcitabine 과 Cisplatin의 병합요법

본 연구의 목적은 진행성 담도암에 있어서 gemcitabine과 cisplatin의 효과와 독성을 알아보기 위함이다. 2002년 4월부터 2003년 3월까지 연세의료원에 진행성 담도암으로 내원한 환자를 대상으로 gemcitabine 1000mg/m^2 을 매 4주마다 각각 제1일, 8일과 15일째 정주하였고 cisplatin 80mg/m^2 을 매 1일 마다 정주하였다. 치료 도중 질병이 진행할 경우 치료를 중단하였고 관해의 증거가 있거나 질병이 진행되지 않는 경우에는 6회까지 투여하였다. 총 12명의 환자가 연구에 포함 되었고 약물에 대한 반응의 평가가 가능한 환자는 10명이었다. 완전 관해를 보인 환자는 없었고 5예에서 부분 관해를 보였으며 1명에서 불변, 4예에서는 질병의 악화를 보여서 총 50%의 관해율을 보였다. 관해를 보인 환자의 반응기간의 중간값은 28주였다. Gemcitabine 의 실제 용량 강도의 중앙치는 667.9 mg/m^2/week 였으며, 상대 용량 강도의 중앙치는 88.2% 였다. Cisplatin의 경우에는 실제

용량 강도의 중앙치는 17.5 mg/m^2/week 였으며, 상대 용량 강도의 중앙치는 87.5% 였다. 12명의 환자에게 총 36회의 항암 화학요법이 시행 되었으며 WHO 기준으로 3/4도에 해당하는 부작용은 백혈구 감소가 총 항암 요법 주기의 2.8% 빈혈이 2.8% 혈소판 감소가 5.6% 였다. 결론적으로 gemcitabine과 cisplatin은 진행성 담도암의 항암요법 약제로서 유용하며 적은 독성을 나타내었다.

핵심되는 말 : 진행성 담도암, Gemcitabine, Cisplatin, 병합요법

진행성 담도암 치료에 있어서 Gemcitabine 과 Cisplatin의 병합요법

<지도교수 송시영>

연세대학교 대학원 의학과

김 윤 재

Ⅰ. 서 론

담도암으로 정의 할 수 있는 담낭 및 담도의 선암은 전체 소화기계 종양의 4%를 차지 하고 있으며 초기증상이 없기 때문에 근치적 수술이 가능한 상태로 발견되는 경우는 15%에 불과하고 이미 림프절이나 원격전이가 되어 있는 경우가 많다. 수술이 불가능한 담도암의 경우 아직까지 효과적인 치료방법이 정립되지 않은 상태이고 더욱이 담도암 자체의 진행이 빨라서 현재까지 중앙 생존기간은 약 6개월 정도로 알려져 있다[1]. 현재 진행성 담도암의 치료로 5-Fluorouracil(5-FU), mitomycin C, methotrexate, etoposide, doxorubicine, nitrosurea, cisplatin등을 포함한 많은 약제가 사용 되고 있다[2].

Gemcitabine은 deoxycytidine에 대한 nucleoside analogue로 DNA 복제와 세포 성장을 억제하는 것으로 알려져 있다. 최근 담도암의 치료 약제로 시도되고 있으며 단독 요법, 혹은 병합요법으로의 사용이

보고되고 있고 그 결과는 다양하다[2,3]. 하지만 췌장암에 대한 연구에서 약물의 독성은 5-FU 제재 보다는 더 적은 것으로 보고되고 있다[4]. Cisplatin은 단독 요법으로 사용하였을 경우에 담도암에 대해서는 효과적이지 않은 것으로 알려져 있고[5] 따라서 5-FU + cisplatin 등을 포함한 여러가지 병합요법의 시도가 있었으며[6], 그 관해율은 24% 로 보고된 바 있다.

생체 외에서는 gemcitabine과 cisplatin의 병합요법이 상승작용이 있어 현재 비소세포 폐암 및 방광암 등에 활발한 연구가 진행되고 있으나[7,8] 담도암에 있어서 gemcitabine과 cisplatin의 병합요법에 관한 시도는 미미한 실정이다. 따라서 본 연구는 한국인의 진행성 담도암에 있어서 gemcitabine과 cisplatin의 병합투여시 약물에 대한 효과 및 약물사용에 따른 부작용을 살펴보고자 한다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 연구 대상

2002년 4월부터 2003년 3월까지 진행성 담도암으로 진단 받은 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행 하였다. 환자들의 포함 기준은 다음과 같다.

가. 75세 이하

나. 조직학적으로 확진된 수술이 불가능한 진행성 담도암

다. 병소의 크기가 최소 1 X 1 ㎝으로 측정 가능한 병소

라. 환자의 수행 능력 정도가 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 2점 이하인 환자.

마. 골수기능 : 혈액 검사상

- 백혈구 수 ≥4000 uL
- 혈소판 수 ≥ 100,000 /uL

간 기능 : 생화학 검사상

- 빌리루빈 치 ≤ 2 mg/dL
- 혈청 ALT 및 AST 값이 정상치의 5배 이하인 경우

신장기능 : 생화학 검사상

- 혈청 크레아티닌 수치 ≤ 1.5 mg/dL

바. 중한 다른 동반 질환이 없는 경우

2. 치료 스케줄

가. gemcitabine과 cisplatin 병합요법 스케줄은 4주를

기준으로 하여 gemcitabine 1000 mg/m^2을 1, 8, 15일 째 정주하고 cisplatin은 제 1일에 80 mg/m^2 정주하였다.(Figure 1.)

나. cisplatin 투여를 위한 입원을 제외하고는 외래 항암 화학요법을 원칙으로 하였다.

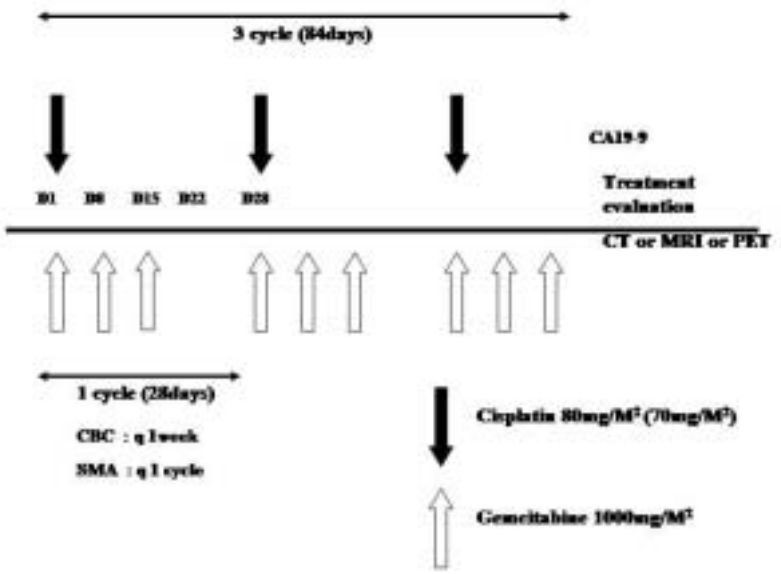


Figure 1. Treatment schedule

다. Cisplatin 투약 전에는 충분한 수분 공급을 하여 신독성을 줄이려고 노력을 하였으며 적절한 항 구토제를 사용하여 항암 화학요법으로 인한 오심 구토 등의 부작용을 억제하였다.

라. 약물 투여 전 2도 이상의 백혈구, 적혈구, 혈소판 감소증이 있을경우 원래의 스케줄을 2주이상 연기 하였다. 담도병변으로 인한 폐쇄성 황달이 있을 경우는 역행성 담췌관 조

영술 및 스텐트 삽입술이나 경피적 담도 배액술을 통하여 총 빌리루빈 수치가 2 mg/dL 이하로 떨어 지고 감염의 증거가 없을 경우 항암제 투여를 시작 하였다. 병변으로 인한 통증에는 적절한 진통제를 사용하여 조절 하였으며 필요시 신경차단을 통한 방법까지 고려 하였다.

3 치료전 평가 및 추적 관찰

치료전 환자의 포함 기준에 따라 환자의 병력, 수행능력, 일반 혈액 검사, 생화학 검사, 프로스롬빈 시간, 요화학 검사를 시행 하여 골수, 간 및 신장에 대한 평가를 시행 하였다. 매 gemcitabine 투여 시기인 1주마다 혈액검사를 시행하였고, 매 3회의 주기마다 복부 전산화 단층 촬영을 포함한 계측 가능한 병변의 평가를 시행하였다. 필요시 PET(양전자 방출 단층 촬영) 및 자기 공명 영상 촬영을 시행 하였다. 암표지자는 CA 19-9 를 사용하였으며 치료 전 및 3주기마다 평가를 실시 하였다.

4. 약물 치료에 대한 효과 판정

약물요법의 효과는 3주기마다 복부 전산화 단층 촬영술 또는 자기공명 영상, 양전자 방출 단층 촬영술을 시행하여 치료 전 평가와의 비교를 통하여 병변의 진행여부를 판정 하였다. WHO 기준으로 완전관해, 부분관해, 무변화, 진행으로 나누었으며 골전이나 악성 복수시에도 질병의 진행으로 간주 하였다. 반응률은 완전관해와 부분관해를 합하여 계산하였고, 반응기간은 완전관해나 부분관해가 있었던 시점에서 병소가 다시 진행되기 시작하거나 새로운 원격전이가 나타나는 시점까지의 기간으로 정의 하였다. 전체 생존기간은 약물 투여 시점부터 최종 관찰일 (2003년 3월) 또는 사망일까지로 정의하였다

약물의 실제 용량강도 (actual dose intensity) 는 치료기간 중 매주 얼마만큼의 항암 약물이 투여되었는가를 의미하는 것으로 체표면적당 항암 약물의 총 용량을 나눈 값 (mg/m^2/week)으로 계산하였고 상대 용량강도는 실제 투여 된 약물의 농도를 계획된 용량강도로 나눈 값의 백분율을 이용하여 계산하였다..

치료의 반응 (WHO 기준)

가. 완전관해 (CR : complete remission) : 모든 측정가능 하고 진단 가능했던 병소가 완전히 소실한 경우

나. 부분관해 (PR : partial remission) : 모든 측정가능한 병소의 가장 큰 직경 두 값을 곱하여 모두 합한 값이 50% 이상 감소하고 새로운 병소의 출현이니 기존 병소의 진행이 없는 경우

다. 무변화 (SD : stabld disease) : 완전관해, 부분 관해, 진행의 정의 모두에 속하지 않는 경우

라. 진행 (PR : progressive disease) : 모든 측정가능한 병소의 가장 큰 직경 두 값을 곱하여 모두 합한 값이 25% 이상 증가하거나 새로운 병소의 출현, 기존 소실된 병소의 재발이 있는 경우

5. 통계학적 분석

본 연구의 일차적 목표는 관해율이고 이차적 목표는 무병생존기간, 전체 생존기간, 약물의 용량강도, 예후인자로 하였다. 생존기간의 산출은 Kaplan-Meier method를 사용 하였고 예후 인자 비교분석은 log-rank test를 이용한 단변량 분석을 시행하였다

6. 독성에 대한 평가.

환자의 혈액검사 및 증상조사를 통하여 혈액학적 및 비혈액학적 독성을 조사하고 WHO의 정의에 따라 정도를 구분 하였다.

Ⅲ. 결 과

2002년 4월부터 2003년 3월까지 본원에서 진행성 담도암 및 담낭암으로 본 연구에 포함된 환자는 총 12명이었다. 남자 연령분포는 44-73세로 중앙치가 60세였으며, 남자가 8명(66.7%), 여자가 4명(33.3%)이었다. 환자의 수행능력 정도는 ECOG 1이 11명(91.7%), 2가 1명(8.3%)이었다. 원발성 암의 위치는 담낭암이 6명(50%), 간내 담도암이 5명(41.7%), 간외 담도암이 1명(8.3%)이었다. 조직학적으로는 모두 선암이었으며 분화도는 양호(well) 2명(16.7%), 중간(moderate) 3명(25%), 불량(poor) 5명(41.7%) 이었고 환자의 분화도를 정의 할 수 없는 경우가 2명(16.7%)이었다.

다른 장기로의 전이는 림프절 전이가 5명으로 가장 많았고, 간전이가 2명, 그외 폐, 뼈, 부신, 복막전이가 각각 1명씩 있었으며, 암종증 소견을 보인 경우도 1예 있었다.

이전에 항암 화학요법만을 받은 환자는 6명(50%)이었으며 근치적 수술을 받은 뒤 재발을 하여 5-FU 를 기본으로 한 화학요법을 시행받은 경우가 1명(8.3%)이었고 처음으로 항암 화학요법을 받은 환자는 5명 (41.7%)이었다.(Table 1.)

Table 1. Characteristics of patients.

No. of patient	12
Age (years)	
Median	60
Range	44-73
Sex	
Male	8 (66.7%)
Female	4 (33.3%)
Performance status (ECOG)	
1	11 (91.7%)
2	1 (8.3%)
Histological differentiations	
Well	2 (16.7%)
Moderate	3 (25.0%)
Poor	5 (41.7%)
Not specified	2 (16.7%)
Primary site	
Gall bladder	6 (50.0%)
Intrahepatic cholangiocarcinoma	5 (41.7%)
Common bile duct	1 (8.3%)
Metastasis site	
Liver	2 (16.7%)
Lymph node	5 (41.7%)
Lung	1 (8.3%)
Bone	1 (8.3%)
Adrenal gland	1 (8.3%)
Peritoneum	1 (8.3%)
Carciniomatosis	1 (8.3%)
Previous Treatment status	
Naive	6 (50.0%)
Previous Treatment	
Recurrence	1 (8.3%)
Relapse	5 (41.7%)

Gemcitabine 의 실제 용량 강도의 중앙치는 667.9 mg/m^2/week (범위; 216.9- 750.0)였으며, 상대 용량 강도의 중앙치는 88.2% (범위; 28.9 - 100)였다. Cisplatin의 경우에는 실제 용량 강도의 중앙치는 17.5 mg/m^2/week (범위; 6.36- 19.8)였으며, 상대 용량 강도의 중앙치는 87.5% (범위; 31.8- 98.8)였다.(Table 2.)

Table 2. Dose intensity

	Dose intensity (range)
Median Actual dose intensity(mg/m^2/week)	
Gemcitabine	667.9 (216.9 – 750.0)
Cisplatin	17.5 (6.36 - 19.8)
Median Relative dose intensity (%)	
Gemcitabine	88.2 (28.9 - 100)
Cisplatin	87.5 (31.8 – 98.8)

12명의 환자 중에서 10명의 환자가 약물에 대한 반응의 평가가 가능하였다. WHO 정의에 따라 10명의 환자를 평가 하였는데 완전 관해를 보인 환자는 없었고 5예(50%)에서 부분 관해를 보였으며, 1명에서 불변, 4예에서는 질병의 악화를 보여서 총 50%의 관해율을 보였다.(Table 3.)

CA 19-9 의 경우에는 12명의 환자 중에서 10명의 환자가 평가 가능하였는데 이중 5명이 치료 시작 시점 보다 50% 이상으로 감소하였다. 하지만 방사선학적으로 부분관해를 보인 5명의 환자 중에서는 2명만이 50% 이상으로 감소한 소견을 보였다. 나머지 2명은 치료 시작 전에 측정한 혈청 CA 19-9 의 값이 정상 범위였고, 나머지 1명은 치료

후 측정한 혈청 CA 19-9의 값이 유의한 변화를 보이지 않았다. (Figure 2.)

Table 3. Response of treatment.

Complete remission	0	(0%)
Partial remission	5	(50%)
Stable disease	1	(10%)
Progressive disease	4	(40%)
Not evaluable (due to short term follow up)	2	(20%)
Response rate	5/10	(50%)
Disease stabilization rate	6/10	(60%)
Median response duration (weeks)	28	(4 -36)

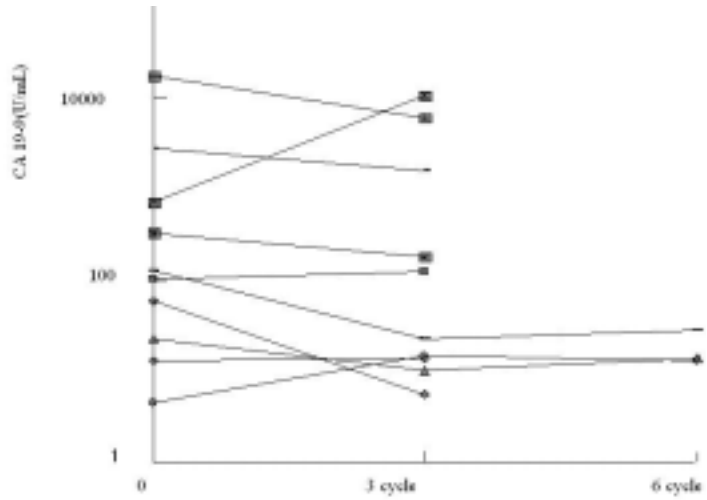
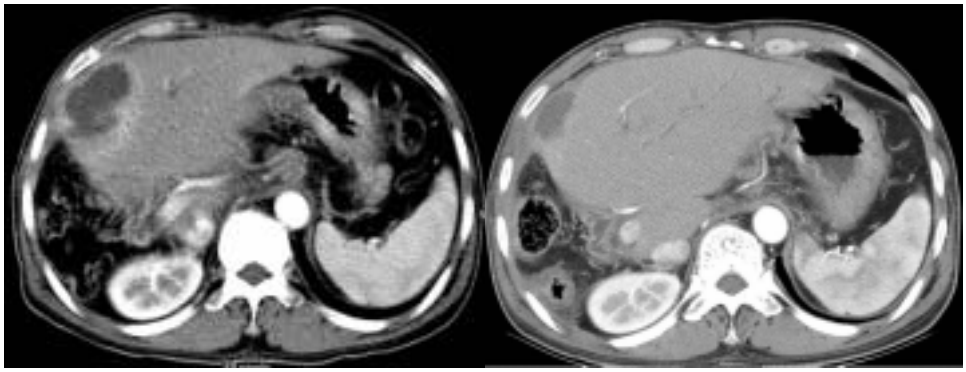


Figure 2. Trend of serum CA 19-9 level after gemcitabine and cisplatin chemotherapy.

Figure 3 는 항암제 투여 3 cycle 후에 복부 전산화 단층 촬영술로 추적 관찰한 예로 초기에 관찰되던 간내 병변이 부분관해를 보인 예이다. 병변의 크기는 50 % 이상 감소하였다.



2002 – 9 – 18　　2002 - 12 - 12

Figure 3. Abdominal computed tomography showing partial remission status of advanced gall bladder cancer after three cycle of chemotherapy.

12명의 환자에서 총 36회의 항암 화학요법이 시행 되었으며 독성에 대한 평가는 혈액학적 독성과 비 혈액학적 독성으로 나누어 평가 하여 WHO 기준으로 3/4도에 해당하는 부작용은 백혈구 감소가 총 항암요법 주기의 2.8% 빈혈이 2.8% 혈소판 감소가 5.6% 였으며, 항암 화학요법과 연관된 환자의 조기사망은 없었다.(Table 4.)

Table 4. Toxicity of chemotherapy.

Toxicity	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
Leukopenia	3(8.3%)	3(8.3%)	0(0%)	1(2.8%)
Anemia	5(13.9%)	7(20%)	1(2.8%)	0(0%)
Thrombocytopenia	2(5.6%)	2(5.6%)	2(5.6%)	0(0%)
Nausea/Vomiting	8(22.2%)	4(11.1%)	1(2.8%)	0(0%)
Diarrhea	5(13.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Hepatotoxicity	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Nephrotoxicity	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Bleeding	1(2.8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

Total 36 cycle of Chemotherapy

비 혈액학적 부작용으로는 낮은 등급의 오심, 설사 등이 있었으나 항암 약물치료기간에 영향을 미치지는 않았다. 환자의 예후에 영향을 미치는 인자를 성별, ECOG, 나이, 조직학적 유형, 상대용량강도 등으로 나누어 살펴 보았지만 본 연구에서 약물치료와 연관하여 예후에 영향을 미치는 인자는 없었다.

Kaplan-Maier method 를 사용하여 생존 분석을 한 결과 관해를 보인 환자의 반응 기간의 중간값은 28주였고(Figure 3.), 생존기간의 평균 값은 31주였다.(Figure 4.) 생존 기간의 경우 추적관찰 기간이 짧아 중간값을 산출하지 못하였다.

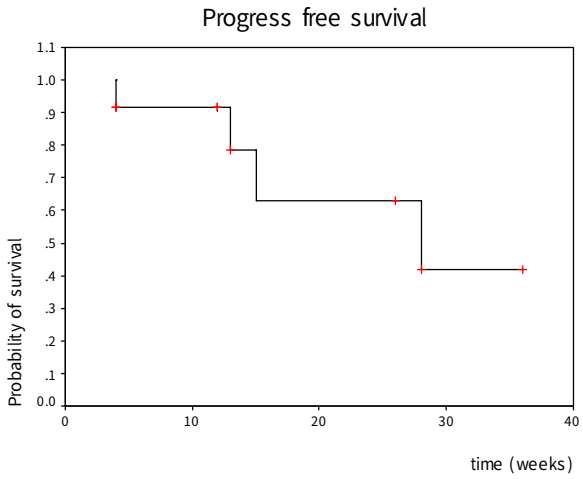


Figure 4. Progress free survival of the 10 patients with median survival of 28 weeks (95% CI 2.7 – 53.4 Weeks).

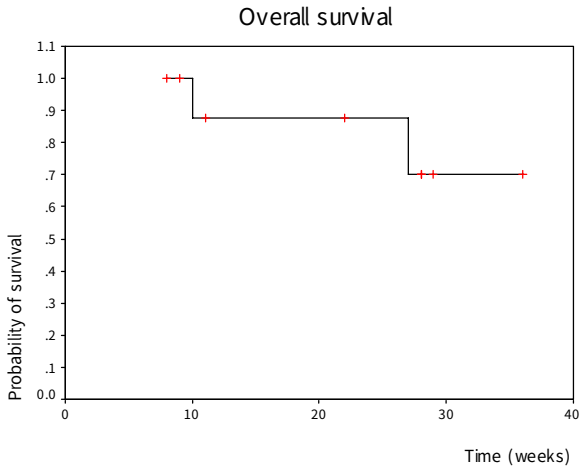


Figure 5. Overall survival of 12 patients with mean survival of 31.2 weeks

Ⅳ. 고 찰

담낭 및 담도의 악성 종양은 초기 증상이 없는 경우가 대부분이기 때문에 진단시에 이미 진행된 상태에서 발견이 되어 15%만이 수술이 가능하다[9]. 나머지 수술이 불가능한 환자에서 항암 약물치료, 방사선 요법 등이 시행 되고 있으나, 치료 방법의 명확한 정립이 되어 있지 않은 상태이다. 수술이 불가능한 진행성 전이성 담도암에서 항암 약물 치료의 역할이 절대적이긴 하지만 담도의 악성종양은 전체 소화기 종양의 약 4%로 치료 대상 환자의 수가 많지 않고, 항암 약물 치료에 대한 보고 역시 많지 않기에 항암 약제의 선택 원칙도 아직은 없는 실정이다. 수술이 불가능하여 항암 화학 요법이 사용될 환자에 있어서 유용한 약제로서 현재 전통적으로 사용되던 5-FU 이외에 최근에는 mitomycin C, methotrexate, etoposide, doxorubicine, nitrosurea, cisplatin, gemcitabine 등이 사용되고 있다[2].

5-FU 는 지금까지 단독 혹은 병합요법으로 가장 많이 사용된 약제이다. 5-FU 단독으로 사용되었을 때 0-24%의 관해율로 보고 되었으며[10-13], 가장 최근의 보고는 1994년 Takada등[13]이 보고한 것으로 18명의 환자에서 전원이 약물치료에 반응이 없는 것으로 나타나 전반적인 관해율은 비교적 실망스러운 것으로 보고되었다.

또한 5-FU는 streptozocin, doxorubicin, cisplatin 등과의 병합요법으로 시도되기도 하였다. 이중 1986년에 Moertel등[14]이 40예에서 보고한 5-FU, doxorubicin, BCNU 조합이 40%의 비교적 높은 관해율을

나타내었으며, 최근에는 Patt등[15]이 5FU 와 interferon-alpha-2b와의 병합요법으로 32명의 환자에서 11명(34%)의 관해율을 보고하였다.

본 연구에 사용된 gemcitabine 은 deoxycytidine의 analogue로 DNA 합성을 억제하고, apoptosis를 유발하는 약제이다. 1996년 이후에 담도암 및 담낭암에서 gemcitabine을 사용한 보고가 많아지고 있으며, 관해율은 비교적 좋은 것으로 보고되고 있다. 또한 gemcitabine은 비교적 독성이 적고 정주 시간이 짧아 외래에서도 사용할 수 있는 약물로 1회 주입용량으로는 4560 mg/m^2 까지도 안전한 것으로 보고된 바 있다[16,17].

Gemcitabine 단독으로 사용하였을때 관해율은 8%에서 60%까지 보고가 되었다[18-22]. 이중 2가지는 gemcitabine의 용량을 본 연구와 같이 4주를 한 주기로 하여 1000 mg/m^2의 용량을 1일, 8일, 15일째 사용한 것으로 각각의 관해율은 22%, 36%로 보고되었다. Kubicka등[20] 은 7주간 지속하여 1000 mg/m^2/week로 정주하였고 그 다음부터 동일용량을 4주 간격으로 1,8,15일째 투여하여 30%의 관해율을 보고 하였다. 한편 Dobrila - Dintinjara등[21]은 gemcitabine을 7주간 지속하여 1000 mg/m^2으로 사용 하였고, Penz등[22]은 2000 mg/m^2로 2주 간격으로 사용 하였는데 관해율은 각각 18, 32% 였다. 특히 2000 mg/m^2을 2주 간격으로 사용한 경우에도 독성에 큰 차이가 없어, grade 4 의 혈액학적 독성 및 비 혈액학적 독성은 나타나지 않았다. 본 연구에서는 외래에서의 순응도 및 효과의 안정성을 복합적으로 고려하여 4주를 한 주기로 하여 1000 mg/m^2의 용량으로 1일, 8일 15일째 사용하였다.

Gemcitabine은 진행성 담낭암 및 담도암에서 단독요법뿐 아니라 병합요법으로도 시도되었으며, 현재 gemcitabine과 leukovorin, 5FU 의 병합요법 및, gemcitabine과 Mitomycin-C 의 병합요법이 보고 되었고[19,23],각각의 관해율은 36% 및 28%로 단독으로 사용한 경우와 큰 차이를 보이지 않았다.

Cisplatin의 단독 사용으로 Ravry등[24]은 9명에서 한명도 약물 요법에 대한 반응이 없음을 보고하였고, Okeda[5]등도 반응을 보인 경우가 13명중 1명(8%)으로 보고하여, cisplatin의 단독 요법은 매우 실망스러운 결과를 나타내었다. 따라서 최근에는 병합요법이 시도되고 있으며 가장 많은 보고가 있는 cisplatin, 5FU, epirubicin 의 병합요법은[25-27], 관해율은 각각 0, 29, 33% 이었다. 그러나 이중에서 관해를 보인 경우가 없었던 Keto 등[25]은 대상 환자의 수가 4명에 불과하다는 점을 고려하여 제외시킨다면 cisplatin, 5FU, epirubicin의 병합요법은 담도암의 치료약제로서 효과가 있는 것으로 판단된다. 이외에도 Ducreux 등이 cisplatin과 5FU의 병합요법을 사용하여[28] 24%의 관해율을 보고하였고, Yahuda등[15]은 cisplatin, 5FU, Interferon alpha-2b, doxorubicine 의 병합요법으로 21.1%의 관해율을 보고하였다. 따라서 cisplatin을 담도암에 사용할 경우 단독요법 보다는 병합요법을 사용해야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 수술이 불가능한 진행성 담도암의 치료약제로 gemcitabine 과 cisplatin 의 병합요법을 시도하였다.

Peters 등[29]은 난소암세포를 이용한 in vitro 실험 및, 두경부암세

포와, 대장암 세포주를 이식한 mouse를 이용하여 gemcitabine과 cisplatin의 병합요법을 연구하였는데, in vitro 연구에서는 두 약물의 상승효과가 있음을 증명 하였고, in vivo 연구에서는 적어도 additive effect 가 있음을 증명하였다.

진행성 담도암에서 gemcitabine과 cisplatin 병합요법에 대한 보고는 3가지가 있었는데[30,31,32], 이때의 관해율은 각각 9%-53%로 진행성 담도암에서의 사용될 가능성을 충분히 보여주었다. 본 연구에서는 관해율이 50%로 나타났으며 이 결과는 2차 약제로서 사용된 환자가 포함된 점과 아직 6 cycle을 다 마치지 못한 환자들이 포함된 점 등을 고려 한다면 지금까지의 어떤 항암 화학 요법보다 좋은 효과를 나타낸 것으로 사료된다.

지금까지 gemcitabine과 cisplatin에 의한 독성은 단독으로 사용한 보고에서는 전반적으로 부작용이 적은 것으로 나타났다. 하지만 cisplatin의 경우는 병합요법으로 사용할 경우 혈액학적 독성이 심하여 3/4도의 백혈구 감소를 41%까지 보고한 연구가 있었다[15]. 본 연구에서 3/4도의 혈액학적 독성은 백혈구 감소가 2.8% 혈소판 감소가 5.6%, 빈혈이 2.8%로 기존의 병합요법으로 사용된 보고보다는 훨씬 독성이 적은 것으로 나타났으며, 비 혈액학적 부작용도 경도의 오심 및 구토, 설사 등이 있었고, 이런 비 혈액학적 부작용이 항암제 치료 스케줄에 영향을 미치지는 않았다.

이에 따라 gemcitabine 의 상대 용량 강도의 중앙치는 88.2%, cisplatin의 상대 용량 강도의 중앙치는 87.5% 로 약물의 치료 용량

강도 역시 비교적 높게 유지할 수 있었다. 그러나 아직 대상 환자의 치료기간이 짧아 6회의 치료를 마치지 못한 환자들이 많이 포함되어 있어서, 치료기간 및 추적 관찰기간이 늘어난다면 현재보다는 좀 더 높은 혈액학적 부작용 및 비 혈액학적 부작용을 나타낼 것으로 생각이 된다.

그 외 담도암의 치료 효과의 판정 기준으로써의 혈청 CA 19-9의 사용은 부적절할 것으로 사료된다. 방사선학적으로는 부분관해를 보인 5명 중 2명만이 혈청 CA 19-9 가 유의하게 감소 되어 이 결과를 따른다면 혈청 CA 19-9을 치료판정에 일괄적으로 적용하기는 어려울 것이다. 하지만 치료 당시에 혈청 CA 19-9 가 정상범위보다 증가된 경우에는 치료의 효과 판정에 일부 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

Ⅴ. 결 론

본 연구는 진행성 담낭암 및 담도암에 있어서 수술이 불가능한 환자에서 gemcitabine과 cisplatin의 효과와 독성을 알아보기 위함으로 2002년 3월부터 2003년 4월까지 세브란스 병원에 내원한 환자를 대상으로 gemcitabine 과 cisplatin의 병합요법을 시행한 결과 총 50%의 관해율을 보였다. 관해를 보인 환자의 관해 유지 기간의 중간값은 28주였다. WHO 기준으로 3/4도에 해당하는 부작용은 백혈구 감소가 총 항암 요법 주기의 2.8% 빈혈이 2.8% 혈소판 감소가 5.6% 였다. 결론적으로 Gemcitabine과 cisplatin은 진행성 담낭암의 치료를 위해 비교적 경도의 독성을 보이는 효과적인 치료법으로 생각되며 향후 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Altaee MY, Johnson PJ, Farrant JM, Williams R. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. Cancer 1991;68:2051-2055.
2. Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer : a review of the literature. Eur J Cancer 1998;34:977-86.
3. Goderfridus JP, Plunkett W. Gemcitabine : status of preclinical study and perspectives for the future clinical applications of this novel nucleoside analog. Semin Oncol 1995;22:1-3.
4. Burris HA, Moore MJ, Andersen J. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreas cancer : A randomized trial. J Clin Oncol 1997;1:2403-2407.
5. Okada S, Ishii H, Nose H. A phase II study of cisplatin in patients with biliary tract carcinoma. Oncology 1994;51:515-517. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villing AL, Fassone
6. F, Fandi L, Zarba J, Armand JP. Effective treatment of advanced

biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. Ann Oncol 1998;9:653-656.

7. Kanazawam F, Saijo N. In vitro interaction between Gemcitabine and other anticancer drugs using a novel three-dimensional model. Semin oncol 1997;24:S7-8-16.
8. Bergman AM, Ruiz van Haperen VWT, Veerman G, Kuiper CM, Peters GJ. Synnergistic interaction between Cisplatin and Gemcitabine in vitro. Clin Cancer Res 1996;2:521-530.
9. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin. 2001;51:15-36
10. H. Davis, Jr, G. Ramirez and F.J. Ausfield, Adenocarcinoma of stomach, pancreas, liver and biliary tracts: survival of 328 patients treated with fluoropyrimidine therapy. Cancer 1974;33:193?197
11. Haskell CM. Cancer of the liver. In Haskell CM, ed. Cancer Treatment, Philadelphia, W.B. Saunders, 1980.
12. G. Falkson, J.M. MacIntyre and C.G. Moertel. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gall-bladder and bileduct cancer. Cancer 1984;54:965-969
13. Takada F, Kutott R, Matsushiro T. Comparison of 5-fluorouracil,

doxorubicin, and mitomycin with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinoma. Oncology 1994;51:396.

14. Moertel CG, Rubin J, O'Connell M. A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin, cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. J Clin Oncol 1986;4:1053-1057
15. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Waugh KA, Hoque AM, Frome AI. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. Clin Cancer Res. 2001;7:3375-3380.
16. Brown T, O'Rourke T, Burris H. A phase I trial of gemcitabine administered intravenously every two weeks. Proc Am Soc Clin Oncol 1991;10:115.
17. Tanis B, Clavel M, Guastalla J. Phase I study of gemcitabine administered in a two-weekly schedule. Proc Am Assoc Cancer Res 1990;31:207.
18. Arroyo G, Gallardo J, Rubio B. Gemcitabine(GEM) in advanced biliary tract cancer(ABTG). Experience from Chile and Argentina in phase II trials Proc Am Soc Clin Oncol 2001:20:A626

19. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, Colucci G, Verderame F, Borsellino N, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol. 2001;19:4089-4091
20. Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, Lorenz M, Manns M. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. Hepatogastroenterology. 2001;48:783-789.
21. Dobrila-Dintinjana R, Kovac D, Depolo A. Gemcitabine in patients with nonresectable cancer of the biliary system or advanced gallbladder cancer. Am J Gastroenterol 2000;95:2476 (abstr)
22. Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebiger W, Lenauer A. et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer Ann Oncol. 2001;12:183-186.
23. Kornek GV, Schmid K Schuell B. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: preliminary results of

parallel phase II trial. Ann Oncol 2002;13:196 (abstr)

24. Ravry MJR, Omura GA, Bartolucci AA. Phase II evaluation of cisplatin in advanced hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: a Southern Cancer Study Group trial. Cancer Treat Rep 1986;70:311-317
25. Di Lauro L, Carpano S, Capomolla E. Cisplatin, epirubicin and fluorouracil for advanced biliary tract carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol, 1997;1021 (Abstr)
26. Okada S, Okusaka T, Ishii H. Phase II trial of cisplatin, epirubicin and continuous infusion 5-fluorouracil for advanced gall-bladder cancer. Proc Am Soc Clin Oncol, 1997;1072 (abstr)
27. KetoK, Koike A, Koide T. Efficacy of 48-hours infusion of 5-fluorouracil for gall-bladder cancer. Jpn T Cancer Chemother 1993;20:2341-2344.
28. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villing AL, Fassone F. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. Ann Oncol. 1998;9:653-656.
29. 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;22:72-79.

30. Carraro S, Servienti PJ, Bruno MF. gemcitabine and cisplatin in locally advanced or metastatic gallbladder and bile duct adenocarconomas. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:A2333 (abstr)
31. Doval DC, Sekhon JS, Fuloria J. Gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive, enresctable gallbladder cancer: a large multicenter, phase II study. proc an soc clin Oncol 2001;20:156a (abstr 622)
32. Kuhn R, Ridwelski K, Eichelmann K. Outpatient combination chemotherapy with gemcitabine and docetaxel in patients(Pts) with cancer of the biliary system. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:A2272

Abstract

Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced biliary tract cancer

Yoon Jae Kim

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Si Young Song)

The efficacy and survival were evaluated in advanced biliary tract carcinoma patients treated with gemcitabine plus cisplatin chemotherapy.

Twelve patients with locally unresectable or metastatic biliary tract cancer were enrolled. Gemcitabine was intravenously infused on days 1, 8 and 15 with a dose of 1000 mg/m^2, and cisplatin on day 1 with a dose of 80 mg/m^2 every four weeks. A total of six cycles of chemotherapy was performed, but in case of disease progression, chemotherapy was terminated.

Ten patients were available for response evaluation. Five patients experienced partial response, 1 had stable disease, and disease progression was noted in 4, showing an overall response of 50%. Median progress-free survival was 28 weeks. (2-54 weeks, 95%

CI). The median delivered dose was 667.9 mg/m^2/week for gemcitabine and 17.5 mg/m^2/week for cisplatin, corresponding to a relative dose intensity of 88.2% and 87.5% respectively. Hematologic toxicities were grade 4 neutropenia in 1 patient (2.8%), grade 3 anemia in 1 patient (2.8%), and grade 3 thrombocytopenia in 2 patient (5.6%) during a total of 35 cycles of chemotherapy. These results suggest that gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy is a potentially effective, safe, and well tolerated regimen for treating patients with advanced biliary tract cancer and gall bladder cancer.

Key Words : Biliary tract cancer, Gemcitabine, Cisplatin, Combination chemotherapy.