

항암화학요법을 받은 부인암 환자의 혈액학적 분석을 통한 임상적 고찰

경희대학교 의과대학 산부인과학교실

김선호 · 김웅선 · 진규섭 · 이보연 · 이선경 · 허주엽 · 김승보

= Abstract =

Clinical Analysis of Hematologic Monitoring in Chemotherapy for Patients with Gynecologic Cancer

S.H. Kim, M.D., E.S. Kim, M.D., K.S. Jin, M.D., B.Y. Lee, M.D.,

S.K. Lee, M.D., J.Y. Huh, M.D., S.B. Kim, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
KyungHee University, Seoul, Korea*

Anticancer chemotherapy has important role in gynecologic cancer treatment and the use of combination chemotherapy in which two or more drugs are combined, has been increased. 64 gynecologic cancer patients who treated with combination anticancer chemotherapy were reviewed retrospectively in this study for the evaluation of drug toxicity by using hematologic monitoring.

The results were as follows:

1. Leukocyte count was the most important parameter in the bone marrow toxicity. And granulocyte and platelet count must be monitored if leukocytopenia is developed.
2. Considering the severe drug toxicity over grade 3, leukopenia in VBP(Vinblastine, Bleomycin, Cis-platin), CAP(Cyclophosphamide, Adriamycin, Cis-platin), CDDP-5FU(Cis-platin, 5-Fluorouracil) were 8 cases(32%), 3 cases(23%), and 3 cases(20%) respectively. And severe thrombocytopenia in VBP, CAP, and CDDP-5FU were 2 cases(7%), 1 cases(8%), and 1 cases(6%) respectively. Severe anemia was 3 cases(23%) in CAP, and hepatotoxicity was 1 cases(14%) in CP(Cyclophosphamide, Cis-platin) chemotherapy.
3. Concerning the VBP, CAP and CDDP-5FU regimen, there was no significant correlation between the number of cycle and the changes of hematologic variables especially leukocyte and platelet count. So it is difficult to predict the time of severe myelosuppression with hematologic evaluation alone. Follow up hematologic monitoring with regular interval may be useful for the early detection of myelosuppression.

Keywords: Anticancer chemotherapy, Bone marrow toxicity, Hematologic monitoring

I. 서 론

항암화학요법은 부인암 환자의 치료에 있어서 중요한 부분을 차지하고 있으며 수술 및 방사선 요법과 병행하여 여러 약제를 병합한 복합 항암 화학요법이 많이 사용되고 있다. 이러한 약제들은 독성의 중복이 최소화 할 수 있게 선택되고 부작용과 치료관해와의 사이에서 최적용량이 결정된다. 부작용 중 특히 골수에 대한 독성은 백혈구 및 판혈구의 감소를 초래하여 감염에 의한 사망의 주요 원인을 제공함으로써 암환자의 항암화학요법시 골수억제 정도를 알아보기 위한 주의 깊은 혈액학적 검사가 필요하다. 이에 본 연구자들은 항암화학요법 후 각 약물독성의 정도를 알아 보고 그 중 골수억제를 반영하는 혈액 내의 백혈구, 혈소판 및 판혈구 상호간의 관계분석을 통해 각 검사의 필요성 여부를 판단해 보고, 한편 최대 골수억제 시기를 이끌어내어 항암화학요법 치료에 있어서 조금이나마 도움이 되고자 본 연구를 시도하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

경희의료원 산부인과에서 1988년 1월부터 1994년 12월까지 난소암 및 자궁경부암으로 입원하여 항암화학요법을 받은 환자 중에 이전에 어떠한 항암화학요법이나 방사선요법을 받지 않은 총 64명의 환자를 대상으로 하였고 환자들의 특성은 Table 1과 같다.

2. 항암화학요법제

항암화학요법제는 자궁경부암 환자에서는 VBP (vinblastine, bleomycin, cis-platin) 병합요법 및 CDDP-5FU(cis-platin, 5-fluorouracil) 병합요법을 사용하였고 난소암 환자에서는 CAP(cyclophosphamide, adriamycin, cis-platin) 병합요법, CP(cyclophosphamide, cis-platin) 병합요법 및 CC(cyclophosphamide, carboplatin) 병합요법을 시행하였고 약제의 종류와 투여방법, 총 투여횟수 및 대상 환자수는

Table 2와 같다.

Table 1. Patient Characteristics

Age	Cervical carcinoma	Ovarian Carcinoma	No. of Patient
21-30	1	4	5
31-40	6	4	10
41-50	10	6	16
51-60	15	6	21
> 60	8	4	12
Total	40	24	64

Stage	Cervical Carcinoma	Ovarian Carcinoma	No. of Patient
I	13	11	24
II	18	-	18
III	7	8	15
IV	2	5	7
Total	40	24	64

Histopathologic Finding	No. of Patient
Cervical Carcinoma	
Squamous Cell Carcinoma	37
Adenosquamous Carcinoma	1
Adenocarcinoma	2
Ovarian Carcinoma	
Serous Cystadenocarcinoma	8
Mucinous Cystadenocarcinoma	11
Endometrioid Carcinoma	3
Leiomyosarcoma	1
Pseudomyxoma Peritonei	1
Total	64

3. 항암화학요법제의 독성 여부

항암제의 독성 여부 및 환자의 상태를 알아보기 위해 입원하여 약제를 투여하기 전에 Complete Blood Counts(CBC), Differential Count (DC), GOT/GPT, BUN/Creatinine, 24hours urine creatinine clearance, Audiometry, Pulmonary Function Test

Table 2. Treatment Regimens

Regimen	Agents	Dose(mg/m ²)	Schedule	Total Courses	No. of Patient
VBP	Vinblastin	4			
	Bleomycin	16	Q 3wk	89	25
	Cis-platin	60			
CDDP-5FU	Cis-platin	50	Q 3wk	41	15
	5-Fluorouracil	1000			
CAP	Cyclophosphamide	400			
	Adriamycin	40	Q 3wk	65	13
	Cis-platin	50			
CP	Cyclophosphamide	750	Q 4wk	35	7
	Cis-platin	75			
CC	Cyclophosphamide	600	Q 4wk	18	4
	Carboplatin	300			
Total				248	64

(PFT)를 기본으로 실시하였고 약제 투여 2일 후 CBC, DC, GOT/GPT, BUN/Cretinine을 검사 후에 퇴원하여 1주일 간격으로 외래를 방문하여 CBC 검사를 받았으며 독성의 정도는 Table 3(Miller 등, 1981)을 기준으로 하였다.

III. 결 과

1. 과립구수와 백혈구수의 비교

모든 항암화학요법 후에 대상환자의 CBC와 Differential Count를 통해 얻은 백혈구와 과립구와의 관계에서 과립구 수가 500/mm³ 미만일 때 백혈구 수는 모두 4,000/mm³을 넘지 않았으며 백혈구 수가 2,000/mm³ 미만의 심한 감소를 보일 때 과립구 수는 모두 500/mm³ 미만을 나타내었고 과립구 수가 500/mm³에서 1,000/mm³ 사이에서는 백혈구 수가 4,000/mm³을 넘는 경우가 4예에서 관찰되었다.(Table 4)

2. 혈소판 수와 백혈구 수의 비교

모든 항암화학요법 후에 대상환자의 백혈구와 혈소판과의 관계에서 혈소판 수가 50,000/mm³ 미만인 Grade 3 이상에서 백혈구 수는 모두 3,000/mm³ 이하를 보였고 또한 백혈구 수가 1,000/mm³

미만일 때 혈소판 수는 모두 75,000/mm³ 미만의 Grade 2 이상을 보였으며 백혈구 수가 Grade 3 이상의 2,000/mm³ 이하를 보일 때 혈소판 수는 54%(21/39)에서 100,000/mm³ 이상의 정상 소견을 보였다.(Table 5)

3. 약물 독성

각 항암화학요법의 독성의 빈도를 보면 혈액학적 독성의 경우 Grade 3 이상의 중증의 백혈구 감소증의 경우 VBP요법이 8예(32%), CAP요법이 3예(23%), CDDP-5FU요법이 3예(20%)를 나타내었고 Grade 3 이상의 중증의 혈소판감소증은 VBP요법이 2예(7%), CAP요법이 1예(8%), CDDP-5FU요법이 1예(6%)를 보였다. Grade 3 이상의 빈혈은 CAP요법에서 3예(23%)를 나타내었고 Grade 3 이상의 간독성은 CP요법에서 1예(14%)를 보였다.(Table 6)

4. 항암화학요법 후의 혈액학적 변화

자궁경부암 환자 25명에게 총 89회의 VBP 항암화학요법을 실시하였고 난소암 환자 13명에게 총 65회의 CAP 항암화학요법을 투여하였다. 백혈구 수의 변화는 두 항암화학요법 모두 투여 직후(1-2일) 일시적인 증가 후에 감소하기 시작하여 1주에서 2주 사이까지 감소하였고 3주 이후 점차

Table 3. Grading of acute and subacute toxicity

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hemoglobin(g/dl)	≥ 11.0	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
Leukocytes($10^3/\text{mm}^3$)	≥ 4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Granulocyte($10^3/\text{mm}^3$)	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Platelet($10^3/\text{mm}^3$)	≥ 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
SGOT/SGPT	≤ 1.25 × N	1.26-2.5 × N	2.6-5 × N	5.1-10 × N	> 10 × N
BUN*	≤ 1.25 × N	1.26-2.5 × N	2.6-5 × N	5.1-10 × N	> 10 × N
Creatinine	≤ 1.25 × N	1.26-2.5 × N	2.6-5 × N	5.1-10 × N	> 10 × N

BUN : Blood Urea Nitrogen

N : Normal range

Table 4. Granulocyte versus WBC

WBC* (WHO grade)	Granulocytes/ mm^3					Total
	≥ 2,000	1,500-1,999	1,000-1,499	500-999	< 500	
> 4,000 (0)	373	22	11	4		410
3,000-3,999 (1)	19	20	8	4	2	53
2,000-2,999 (2)		5	5	12	8	30
1,000-1,999 (3)			1	1	12	14
< 1,000 (4)					7	7
Total	392	47	25	21	29	514

* / mm^3

Table 5. Platelet versus WBC

Platelets($10^3/\text{mm}^3$) (WHO grade)	WBC / mm^3					Total
	> 4,000	3,000-3,999	2,000-2,999	1,000-1,999	< 1,000	
> 100 (0)	487	89	66	21	0	663
75-99 (1)	25	8	11	1		45
50-74 (2)	5	5	6	2	4	22
25-49 (3)			1	2	3	6
< 25 (4)			2	1	4	7
Total	517	102	86	27	11	743

회복되는 모습을 보였다. 혈수판 수의 변화는 VBP 항암화학요법 후 1주 이내에 감소되어 3주 이후 회복되었고 CAP 항암화학요법의 경우는 1

주와 2주 사이에 감소하였다(Table 7). 그리고 모든 항암화학요법에서 투여횟수의 증가에 따른 백혈구 수나 혈수판 수의 특정한 증감의 변화는 찾

Table 6. Chemotherapy Toxicity

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
I. Leukopenia						
VBP	6	4	7	6	2	25
CDDP-5FU	7	2	3	2	1	15
CAP	6	2	2	1	2	13
CP	3	2	2	-	-	7
CC	2	-	2	-	-	4
Total(%)	24(37.6)	10(15.6)	16(25.0)	9(14.0)	5(7.8)	64(100.0)
II. Thrombocytopenia						
VBP	20	2	1	2	-	25
CDDP-5FU	14	-	-	-	1	15
CAP	11	-	1	1	-	13
CP	6	-	1	-	-	7
CC	4	-	-	-	-	4
Total(%)	55(85.9)	2(3.1)	3(4.7)	3(4.7)	1(1.6)	64(100.0)
III. Anemia						
VBP	11	7	6	1	-	25
CDDP-5FU	8	4	2	1	-	15
CAP	8	2	-	3	-	13
CP	4	1	1	1	-	7
CC	2	2	-	-	-	4
Total(%)	33(51.6)	16(25.0)	9(14.0)	6(9.4)	-	64(100.0)
IV. Hepatotoxicity						
VBP	17	7	1	-	-	25
CDDP-5FU	15	-	-	-	-	15
CAP	13	-	-	-	-	13
CP	4	2	-	1	-	7
CC	2	2	-	-	-	4
Total(%)	51(79.6)	11(17.2)	1(1.6)	1(1.6)	-	64(100.0)

을 수가 없었다.

IV. 고 찰

부인암의 치료에 항암화학요법은 이미 중요한 부분을 차지하고 있으며 다양한 약제들 및 새로운 사용방법들이 계속해서 연구되어 지고 있다. 항암화학요법의 경우 가장 문제가 되는 것은 바로 약제의 독성으로 각 약제마다의 다른 특성을

나타내는데 복합항암화학요법의 이론적인 장점은 독성이 서로 중복되지 않으면서 종양세포를 최대한으로 제거하고 모든 종양에 대한 광범위한 방어기전과 약제들 사이에 어떤 상승작용으로 저항성이 있는 세포 발생을 억제시키는 데 있다.(Piver, 1987)

하지만 종양세포들의 세포주기와 역학보다는 예상되는 골수억제에 따른 과립구감소증으로 인해 항암화학요법제 투여를 지연하거나 용량을 수정해야 되는 경우가 많고 암세포들 중에서 발생

Table 7. Change of the hematologic findings after Chemotherapy

Regimen	Hematology	Control	2nd day	1st week	2nd week	3rd week
VBP	WBC ^a	6,766(N=89)	7,044(N=89)	3,487(N=48)	3,760(N=50)	5,342(N=32)
	Platelet ^b	342	202	247	374	353
	Granulocyte ^c	3,735	4,646	-	-	-
	Hemoglobin ^d	11.4	11.4	11.2	10.6	10.8
CDDP-5FU	WBC	6,702(N=38)	8,521(N=38)	4,700(N=9)	3,690(N=10)	-
	Platelet	313	317	184	265	-
	Granulocyte	3,645	5,319	-	-	-
	Hemoglobin	10.9	12.2	10.6	9.8	-
CAP	WBC	5,538(N=60)	6,886(N=60)	3,862(N=36)	3,543(N=28)	-
	Platelet	368	355	232	192	-
	Granulocyte	3,070	4,624	-	-	-
	Hemoglobin	11.2	11.1	10.8	10.6	-
CP	WBC	5,423(N=34)	7,985(N=34)	4,375(N=12)	3,865(N=23)	3,925(N=8)
	Platelet	253	244	198	222	228
	Granulocyte	3,036	6,184	-	-	-
	Hemoglobin	10.8	11.0	10.5	10.3	10.1
CC	WBC	4,577(N=18)	5,094(N=18)	3,746(N=13)	3,346(N=13)	3,466(N=9)
	Platelet	254	239	269	212	196
	Granulocyte	2,597	3,276	-	-	-
	Hemoglobin	11.2	10.9	11.4	11.0	11.5

^a /mm³, ^b 10³/mm³, ^c /mm³, ^d g/dl

되는 약제에 대한 내성과는 반대로 호중구 선조 세포가 세포독성 효과에 민감하므로 암치료에서 제한과 장애가 되고 있다. 이러한 약제들의 독성은 주로 골수의 억제를 유발하는 혈액학적 독성 및 폐, 간, 신장, 청각, 신경계, 위장관, 모발 등에 광범위하게 발생한다.

혈액학적 독성은 정도의 차이는 있으나 거의 모든 약제에 의해 유발되어지며 골수억제는 모든 조혈세포들에 영향을 주나 어떤 약제들은 선택적으로 작용하기도 한다. 수명이 짧은 과립구와 혈소판이 적혈구 보다 조기에 감소하고 항암화학요법 후에 과립구 수는 8일에서 12일에 가장 낮아지며 혈소판 수는 이보다 4, 5일 뒤에 가장 낮아지며(Ristuccia, 1985), 회복은 21일에서 24일 사이에 이루어진다 하였다. S기에 특이적으로 작용하

는 약제는 빠르게 분열하는 저장소의 세포들에 작용하므로 조기의 과립구 감소증을 일으키고, 주기 비특이적 약제는 더 느리게 분열하는 저장소에 손상을 주어 지속되는 지연된 과립구 감소증을 나타낸다. 과립구의 감소에 따른 감염은 개인차를 보이며 corticosteroid, vinca alkaloids, asparaginase, opiates 등과 방사선조사는 과립구의 이동, 식작용 및 살균작용의 손상을 일으켜 감염을 더욱 증가시킬 수 있다(Bachner 등, 1973). 과립구감소증이 있는 환자에게 투여된 steroids 등의 약제는 일시적인 단핵구감소증을 일으키므로 식작용의 장애를 더욱 악화시킬 수 있으며 항암화학요법은 체액성 및 세포성 방어 기능의 교란으로 과립구감소증에 의한 위험성을 더욱 증가시킨다(Fisher 등, 1980). Bodey 등(1966)은 과립구 수가

1500/mm³ 이하로 감소되면 감염의 위험이 증가되며 1000/mm³ 이하로 감소되면 발열이나 감염을 일으키며 과립구 감소증이 5주 이상 지속되는 경우 감염의 빈도는 거의 100%에 이르러 과립구 감소의 정도와 기간이 감염발생에 직접적인 연관이 있다하였고; Rodriguez와 Bodey(1976)는 백혈구 수가 적어도 1,000/mm³ 이상이면 감염의 기회는 매우 낮다고 보고하였다. Curry 등(1987)은 cyclophosphamide, adriamycin 등은 혈소판 감소에 거의 영향을 주지 않고 cis-platin은 골수억제를 잘 일으키지 않으며 혈액학적 관찰의 임상적 의미를 발표하였다.

본 연구에서는 백혈구의 경우 거의 모든 약제 투여 후 1-2일 정도는 일시적으로 약간의 백혈구의 증가를 보이다가 감소하기 시작하여 1-2주 사이에 가장 낮은 수치를 보이고 3주경부터 다시 회복되는 양상을 보였고 과립구의 경우도 백혈구와 비례하여 나타났으며 혈소판의 경우도 거의 같은 시기에 감소하고 회복하는 것으로 보여 주었는데 이는 손우익 등(1993)의 연구와 비슷한 결과를 보였다. 백혈구와 과립구의 관계에서는 모든 항암화학요법 후에 과립구 수가 Grade 3 이상의 1,000/mm³ 미만을 보인 경우는 백혈구의 경우 4예를 제외하고는 모두 4,000/mm³ 미만을 나타내었고, 백혈구수가 Grade 3 이상의 2,000/mm³ 미만을 보인 경우의 과립구수는 모두 500/mm³ 미만을 나타내었다. 백혈구와 혈소판과의 관계에서는 혈소판 수가 Grade 3 이상의 50,000/mm³ 미만을 보일 때 백혈구 수는 모두 3,000/mm³를 보였고, 백혈구 수가 1,000/mm³ 이하일 때 혈소판수는 모두 75,000/mm³를 보였다. 이로서 골수억제에 대한 혈액학적 검사시 백혈구의 수치가 가장 중요한 의미를 지니는 것으로 보이며 과립구는 감염과 밀접한 관계를 가지고 있으나 그 검사는 백혈구 수가 정상 수치 이하로 감소시에 시행함이 좋을 것으로 보이며 이는 Curry 등(1993)이 발표한 결과와도 일치한다. Li 등(1984)과 Benson 등(1985)도 고형종양의 항암화학요법시 백혈구 수가 4,000/mm³에서 5,000/mm³ 이상일 때 과립구의 측정은 큰 의미가 없다고 하였다.

또한 본 연구에서 혈액학적 독성의 빈도를 보면 Grade 3 이상의 중증의 백혈구감소증의 경우

VBP요법은 8예(32%), CAP요법은 3예(23%), CDDP-5FU요법은 3예(20%)를 나타내었고 Grade 2 이하의 경증의 백혈구감소증의 경우 VBP요법은 11예(44%), CAP요법은 4예(31%), CDDP-5FU요법은 5예(33%)에서 나타내었다. CAP요법의 경우 중증의 백혈구감소증이 Ehrlich 등(1979)은 95%를 보인 반면 이효표 등(1987)과 이선경 등(1989)은 각각 80%와 43%의 경중인 경우만 보고하였고 원재연 등(1996)은 중중인 경우 12%였고 경중인 경우는 36%였다고 보고하였다. Grade 3 이상의 중증 혈소판감소증의 경우는 본 연구에서 VBP요법은 2예(7%), CAP요법은 1예(8%), CDDP-5FU요법은 1예(6%)를 보였다. 빈혈의 경우는 Grade 3 이상의 중증은 CAP요법에서 3예(23%)를 보였고 나머지 항암화학요법에서는 정도의 빈혈을 나타내었는데 각각 VBP요법은 14예(56%), CDDP-5FU요법은 7예(46%), CP요법은 3예(42%)였으며 Ehrlich 등(1979)은 빈혈환자의 60% 이상에서 수혈이 필요했다고 하였고 원재연 등(1996)은 CAP요법의 경우 32%, CP요법의 경우 71.4%에서 빈혈을 보였다고 하였다.

위장관에 대한 독성 중에서 오심 및 구토는 가장 빈발하고 초기에 발생하는 것으로, 특히 cis-platinum의 경우 용량이나 투여방법에 관계없이 발생하며 보통 투여 후 1-6시간경에 발생하며 24시간 내에 대부분 소멸되지만 중증의 경우에 탈수 및 전해질 대사장애에 대한 주의가 요구되며 오심의 경우는 수일간 지속될 수 있다(Von Hoff 등, 1979). 저자의 경우 오심과 구토는 거의 모든 환자에서 발생하였으며 진토제에 의해서 어느 정도 극복되었고 교정이 필요할 정도의 전해질장애는 없었다.

신장에 대한 독성은 주로 cis-platinum에 의한 것으로서 축적량에 따라 독성이 증가하므로 사용량에 제한을 받으며 고용량 및 반복치료는 심한 신장장애를 유발할 수 있고(Blachley and Hill, 1981), 병리학적으로 신장의 사구체 손상은 미약하고 세뇨관 손상이 심하며(Gonzalez-Vitale 등, 1977), 임상적으로는 BUN, creatinine이 증가하고 24시간 urine creatinine clearance가 감소한다. Hayes 등(1977)은 투여 전후에 충분한 수액공급과 mannitol 투여로 적어도 시간당 100ml 이상의 이

뇨를 시켜서 신장독성을 감소시킬 수 있다고 하였다. 저자의 경우 cis-platinum 투여 전후에 충분한 수액공급과 필요시 이뇨제의 사용으로 신장장애를 보인 경우는 없었다. Carboplatin은 이러한 cis-platinum의 오심, 구토 등의 위장관장애, 신장 및 신경장애를 줄여줄 수 있으나 혈소판감소증의 발생은 cis-platinum보다 조금 더 영향이 있는 것으로 보고되고 있다.(Koeller 등, 1986)

심장에 대한 adriamycin의 독성은 약제의 용량에 관계없이 발생하는 심전도 변화와 약제의 축적량에 관계되는 심근질환으로 구분되며 단순한 빈맥이나 부정맥 등의 심전도 변화는 수일 내에 소실되지만(Minow 등, 1975), 약제의 축적량과 관계되는 심근질환은 심하면 울혈성 심부전을 유발시키며 adriamycin 축적량이 500mg/m^2 이하인 경우 0.1-1.2%, 550mg/m^2 이상에서는 약 30%까지 울혈성심부전이 발생한다고 보고하였고(Perry and Yarbrow, 1984), 저자의 경우 CAP요법 후에 1예에서 빈맥이 있었으나 일시적이었다.

골수의 억제에도 불구하고 완치 가능한 질환의 치료를 위해서는 생존율을 높이기 위해 약제의 투여 용량을 증가시킬 필요가 있으며 보존적 치료인 경우는 생명을 위협할 수 있는 독성의 방지로 삶의 질을 증가시켜 줄 필요가 있으며 생존율도 증가시킬 수 있는 약제의 선택이 권장된다. 따라서 연속적인 혈액학적 검사에 기초한 약제의 감량 수정의 유용성을 결정하기 위하여 단독 및 병합요법에 따른 연구와 기존의 프로토콜로부터 얻어진 자료들의 면밀한 관찰로 혈액학적 추적검사의 필요성에 대한 연구가 필요하며 약제를 투여하지 않는 휴식기간 동안은 정상조직이 회복되는데 필요한 시기로서 골수간세포가 증식되고 회복될 때까지 후속치료의 지연은 반복되는 장기간의 고용량 항암화학요법을 가능하게 한다. 그러나 약제의 선택에서는 종양세포의 재증식이 골수세포의 회복보다 더 빠르므로 잦은 빈도의 저용량 투여가 필요하며 휴식기 세포보다 증식율이 큰 세포의 손상에 효과적이어야 한다. 그러나 과립구 감소증 환자는 감염의 증상이나 증후를 나타내지 못하는 경우가 흔하므로 적절하지 못한 염증반응으로 감염이 신속하게 진전될 수 있으므로 가벼운 감염의 증후에도 주의를 기울여야 하며 발열,

인후통, 기침, 울혈 및 배뇨곤란 등을 면밀히 추적하여야 한다.

V. 결 론

경희의료원 산부인과에서 1988년 1월부터 1994년 12월까지 만 7년 동안 난소암 및 자궁경부암으로 입원하여 항암화학요법을 받은 환자 중에 이전에 어떠한 항암화학요법이나 방사선요법을 받지 않은 총 64명의 환자를 대상으로 항암화학요법을 시행 후 약제의 독성과 관련된 후향적인 혈액학적 분석을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 백혈구와 과립구와의 관계에서 백혈구 수가 $4,000/\text{mm}^3$ 이상일 때 과립구수가 $500/\text{mm}^3$ 미만인 중증의 과립구감소증을 보이는 경우는 한번도 없었다.

2. 백혈구와 혈소판과의 관계에서 Grade 3 이상의 중증 혈소판감소증인 경우 백혈구 수는 모두 $3,000/\text{mm}^3$ 미만을 나타내었고 반면 Grade 3 이상의 중증 백혈구 감소증의 경우 58%(24/41)에서 혈소판 수가 $100,000/\text{mm}^3$ 이상의 정상 소견을 보였다.

3. 각 항암화학요법의 독성의 빈도를 보면 혈액학적 독성의 경우 Grade 3 이상의 중증의 백혈구 감소증의 경우 VBP요법이 8예(32%), CAP요법이 3예(23%), CDDP-5FU요법이 3예(20%)를 나타내었고 Grade 3 이상의 중증의 혈소판감소증은 VBP요법이 2예(7%), CAP요법이 1예(8%), CDDP-5FU요법이 1예(6%)를 보였다. Grade 3 이상의 빈혈은 CAP요법에서 3예(23%)를 나타내었고 Grade 3 이상의 간독성은 CP요법에서 1예(14%)를 보였다.

4. 항암화학요법 후 시간의 변화에 따른 혈액학적 변화를 보면 백혈구 수의 경우 VBP 및 CAP요법 직후(1-2일)에 일시적인 증가를 보이다 감소하기 시작하여 1주에서 2주 사이에 최저를 보이다가 3주 이후 회복되는 모습을 보였고 혈소판 수의 경우는 VBP요법 후 1주 이내에 감소되어 3주 이후 회복되었고 CAP요법의 경우 1주에서 2주 사이에 감소하였다.

5. 항암화학요법의 골수억제에 대한 혈액학적 독성 여부는 백혈구 수가 가장 중요한 의미를 지

니며 백혈구 수가 정상 이하로 감소시 과립구 및 혈소판 수치도 반드시 검사하여야 한다.

6. 모든 항암화학요법에서 투여횟수의 증가에 따른 백혈구 수나 혈소판 수의 특별한 증감의 변화는 찾을 수가 없었다.

7. 항암화학요법 후 혈액학적 검사를 통해 골수 억제 여부 및 시기를 미리 정확하게 예견하기는 무리가 있으며 주기적인 추적검사가 유용하리라 본다.

- References -

1. 손우익, 이승희, 김재훈, 김 휘, 송경근, 김현홍, 한구택, 이현영: 부인암 환자의 항암화학요법 후 혈액학적 관찰. 대부종결포회지 1993;4(3):63.
2. 원재연, 박일수, 황순구: 난소암 환자 78예에 대한 화학요법의 치료성적 및 독성에 관한 고찰. 대부종결포회지 1996;7(2):127.
3. 이선경, 목정은: 상피성난소암 환자에 대한 Cyclophosphamide, Adriamycin, cis-platinum(CAP) 병합 요법의 치료성적 및 독성에 관한 연구. 대한산부회지 1989;32:1046.
4. 이효표, 강순범, 김학순, 차상현, 김노경, 방영주: 진행된 원발성 상피암에서 Cytosan, Adriamycin 및 cisplatin(CAP)의 치료성적에 대한 연구. 대한산부회지 1987;30:468.
5. Baehner RL, Neiburger RG, Johnson DG: Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children with acute lymphoblastic leukemia receiving craniospinal irradiation. N Engl J Med 1973;289:1209.
6. Benson AB III, Read TRC, Goeber SL et al.: Correlations between leukocytes count and absolute granulocyte count in patients receiving cancer chemotherapy. Cancer 1985;56:1350.
7. Blachley JD, Hill JB: Renal and electrolyte disturbances associated with cis-platin. Ann Intern Med 1981;95:628.
8. Bodey GP: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966;64:328.
9. Curry SL, Muss HB, Blessing JA et al.: Hemato-

- logic monitoring in patients with cancer: A study of the gynecologic oncology group. Am J Clin Oncol 1987;10(2):163.
10. Ehrlich CE, Einhorn LH, Williams SD et al.: Chemotherapy for stage III-IV epithelial ovarian carcinoma with cis-dichlorophosphamide: A preliminary report. Cnccr Treat Rep 1979;63:281.
11. Fisher RI, DeVita VT, Bostick F: Persistent immunologic abnormalities in longterm survivors of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med 1980; 92:595.
12. Gonzalez-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E et al.: The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. Cancer 1977;39:1362.
13. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB et al.: High dose cis-platinumdiamminedichloride, amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer 1977; 39:1372.
14. Koeller JM, Trump DL, Tutsch KD et al.: Phase I clinical trial and pharmacokinetics of carboplatin (NSC 241240) by single monthly 30-minute infusion. Cancer 1986;57:222.
15. Li FP, Danahy J, Gelman R: Utility of differential leukocyte counts in cancer management. JAMA 1984;252:1312.
16. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al.: Reporting results of Cancer Treatment. Cancer 1981; 47:207.
17. Minow RA, Benjamin RS, Gottlieb JA: Adriamycin cardiomyopathy: An overview with determination of risk factors. Cancer Chemother Rep 1975;6:195.
18. Perry MC, Yarbrow JW: Toxicity of chemotherapy. Grune and Stratton Inc 1984:199.
19. Piver MS: Ovarian malignancies. Churchill Livingstone 1987:163.
20. Ristuccia AM: Hematologic effects of cancer chemotherapy. Nursing Clinics of North America 1985; 20:235.
21. Rodriguez V, Bodey GP: Antibacterial therapy: Special considerations in neutropenic patients. Clin Hematol 1976;5:347.
22. Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM et al.: Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum II in man. Cancer Treat Rep 1979;63:1527.