

VBP 복합항암요법에서 Carboplatin과 Cisplatin의 독성발현 빈도의 비교 연구

순천향대학교 의과대학 산부인과학교실 천안병원
김판영 · 서희승 · 신정옥 · 장경택 · 배동한

= Abstract =

A Comparative Study of the Toxicity Between Carboplatin and Cisplatin in VBP Combination Chemotherapy

Pan Young Kim, M. D., Hee Sung Seo, M. D., Jung Ok Shin, M. D.,

Kyung Taeck Jang, M. D., Dong Han Bae, M. D.

Department of Obstetrics & Gynecology, Chun-An hospital

College of Medicine, Soonchunhyang University

Cisplatin has been widely used as chemotherapeutic agent for the treatment of cervical cancer, ovarian cancer, head and neck cancer and squamous cell carcinoma of lung. But cisplatin is highly toxic with nephrotoxicity, gastrointestinal toxicity, myelosuppression and neurotoxicity. The second generation drug of platinum compound, carboplatin was developed in 1980s to reduce side effects. Carboplatin has low nephrotoxicity but its major toxic effect is thrombocytopenia.

In this study, the side effects of cisplatin and carboplatin were evaluated on 37 patients of cervical cancer in 169 chemotherapy cycles who were recieved combined VBP chemotherapeutic regimen consisting of cisplatin or carboplatin. Nephrotoxicity of grade 2 or over were 16% in cisplatin group and 1% in carboplatin group. Granulocytopenia of grade 2 or over were 34% in cisplatin group and 10% in carboplatin group. Thrombocytopenia of grade 2 or over were 7% in cisplatin group and 21% in carboplatin group. Gastrointestinal toxicity of grade 2 or over were 11% in cisplatin group and 0% in carboplatin group. This clinical study demonstrated that cisplatin has more toxic effects than carboplatin except thrombocytopenia.

Key word : Toxicity, Cisplatin, Carboplatin

I. 서 론

Cisplatin[cis-diamminedichloroplatinum(II) ; cis-DDP]은 각종 악성 종양의 항암치료제로서 부인과 영역에서는 주로 난소암에서 사용되었으며 1973년 Higby DJ 등에 의해 임상적으로 자궁경부암 치료에 효과가 있다는 보고가 있는 후 자궁경부암에 단독 또는 다른 항암제와 병행하여 사용되는 항암화학요법제로서 주로 사용되어 왔다.

부인과 영역의 악성 종양에 유효한 약물 사용중 cisplatin은 단독 투여 또는 다른 항암제와 복합 투여한 환자의 대부분에서 위장관 독성, 특히 오심, 구토와 신장기능저하, 신경독성, 골수조혈기능억제, 청력소실 같은 부작용 때문에 항암요법을 중단해야 하거나 감량 투여해야 될 경우가 발생되면서 cisplatin의 독성을 감소시키거나 cisplatin에 대한 종양의 내성을 극복하기 위해서 1981년 제2세대 platinum 복합제인 carboplatin [Cis-diamme-(1,1-cyclobutaneicarboxylato)-platinum(II)]이 개발되었으며 혈소판 감소증을 제외한 기타 부작용 및 독성발현은 cisplatin보다 적다고 한다(Calvert et al., 1982). 이에 저자들은 자궁경부암 근치술의 수술 전 또는 수술 후 VBP(vinblastine, bleomycin, cisplatin 또는 carboplatin) 복합요법을 사용했던 제 I 기 및 제 II 기 자궁경부암 환자와 자궁경부암 근치술 및 골반임파절 절제술 후 재발한 자궁경부암 환자 37명, 총 169회 투여에서 발생한 cisplatin과 carboplatin의 독성 발현 빈도와 정도를 비교 분석하기 위해 1988년 GOG toxicity criteria grade에 의해 비교하고자 본 연구를 시행하였다(Table 1).

II. 연구 방법

1992년 1월부터 1995년 12월까지 순천향대학교 천안병원 산부인과학교실에서 조직검사에 의해 자궁경부 편평세포암으로 진단된 환자 중 수술 전 또는 수술 후 VBP 복합 항암화학요법(Table 2)을 받은 자궁경부암 제 I 기, 제 II 기 환자 33명과 근치적 수술 및 골반임파절 절제술 후 재발한 환자 4명을 대상으로 하여 cisplatin 사용군은 23명, 총 102회를 시행하였으며 carboplatin 사용군은 14명, 총 67회를 시행하였다. 모든 환자에서는 3주 간격으로 1회-6

회의 항암화학요법을 시행하였으며 vinblastine 4mg/m², bleomycin 16mg/m², cisplatin 70mg/m², carboplatin 300mg/m² 용량을 정맥주사 하였으며 독성 및 부작용 발생정도에 따라 투여중지 또는 용량의 감소가 있었다.

신기능 저하의 발생을 줄이기 위해 cisplatin 또는 carboplatin 투여 전 생리식염수 2000ml, 15% mannitol 200ml, furosemide 20mg을 정맥주사 하였으며 오심, 구토의 발생을 억제하기 위하여 ondansetron 0.15mg/kg을 4시간 간격으로 3회 정맥내 점적 주입 하였으며 항암제 투약 후 5일간 경구 투여하였다. 항암화학요법을 시행한 후 매주 외래에서 일반혈액 검사, 전해질검사, 요검사, 간기능검사, 혈중 BUN과 creatinine치 검사를 시행하였으며 항암화학요법에 의한 독성 정도는 1988년 10월 Gynecologic oncology group의 common toxicity criteria grade에 의거하여 독성이 가장 심한 검사치를 선택하였으며 구토, 오심은 환자의 증세 호소에 의존하여 독성 정도를 판정하였다.

매주기마다 항암제 투여 허용기준은 혈색소 10 gm/dl 이상, 백혈구 3000/mm³ 이상, BUN 20mg/dl 이하, creatinine 1.5mg/dl 이하인 경우로 하였다.

통계처리방법은 Mantel-Haenszel Chi-square test를 이용하였으며 *p* value < 0.05 이하인 경우를 유의하다고 하였다.

III. 결 과

1. 환자의 특성

Cisplatin 사용군의 연령은 26세-69세로 평균 51.5세, carboplatin 사용군의 연령은 49세-81세로 평균 57세였으며 cisplatin 사용군의 환자수는 23명으로 총 102회 항암화학요법을 시행했으며 carboplatin 사용군의 환자수는 14명으로 총 67회 항암화학요법을 시행했다.

자궁경부암 환자의 임상기 분류에 따르면 cisplatin 사용군에서는 제 I 기 8명, 제 II 기 11명, 재발된 경우가 4명이었으며 carboplatin 사용군에서는 제 I 기 5명, 제 II 기 9명이 있었으며 재발된 경우 사용한 예는 없었다. 자궁경부암 제 I 기 및 제 II 기 환자에서는 수술 전 1-3회, 수술 후 1-6회 항암화학요법을 시행했으며, 자궁경부암 근치술 후 재발된 환

Table 1. Gynecologic Oncology Group Common Toxicity Criteria Grade(October 1988)

Toxicity	0	1	2	3	4
Blood					
* WBC	≥4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
* Granulocyte	≥2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
* Platelet	WNL	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
* Hgb	WNL	10.0-normal	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
Gastrointestinal					
Nausea	none	able to eat resemble intake	intake significantly decreased but can eat	No significant intake	—
Vomiting	none	1 episode in 24hrs	2-5 episodes in 24hrs	6-10 episode in 24hrs	> 10 episodes in 24hrs or requiring parental support
Transaminase(sGOT, sGPT)	WNL	≤2.5×N	2.6-5.0×N	5.1-20.0×N	>20.0×N
Kidney					
* Creatinine	WNL	<1.5×N 1 + or	1.5-3.0×N 2-3 + or	3.1-6.0×N 4 + or	>6.0×N
Protienuria	No change	<0.3% or <3g/1	0.3-1.0% or 3-10g/1	>1.0% or >10g/1	Nephrotic Syndrome
Hematuria	Negative	Micro only	Gross, no clots	Gross + clots	Requies transfusion

* WBC, Granulocyte : $\times 10^3/\text{mL}$, Platelet : $\times 10^3/\mu\text{L}$, Hgb : $\times \text{gm/dL}$, Creatinine : $\times \text{mg/dL}$

Table 2. VBP chemotherapy regimen

Drug	Dosage
Vinblastine	4mg/m ²
Bleomycin	16mg/m ²
Cisplatin	70mg/m ²
Carboplatin	300mg/m ²

자에서는 3-6회 투여하였다.

항암화학요법의 매주기마다 판정한 Zubrod performance status는 cisplatin 사용군에서 0이 20예(19%), 1이 47예(47%), 2가 35예(34%)였으며 carboplatin 사용군에서는 0이 15예(23%), 1이 31예(46%), 2가 21예(31%)로 나타났다(Table 3).

2. 신독성 발현 빈도

Platinum 제제의 신기능저하 발생을 줄이고 같은

조건하에서 신독성 발현을 비교하기 위해 cisplatin 사용군과 carboplatin 사용군 모두에서 수분공급과 이뇨작용을 유발시키면서 복합항암화학요법을 시행하였다. BUN의 증가는 cisplatin 사용군에서 정상이 46예(45%), grade 1이 37예(36%), grade 2 이상이 19예(19%)였으며 carboplatin 사용군에서는 정상이 58예(87%), grade 1이 8예(12%), grade 2 이상이 1예(1%)로 나타났다. Creatinine 증가는 cisplatin 사용군에서 정상이 59예(59%), grade 1이 27예(26%), grade 2 이상이 16예(16%)였으며 carboplatin 사용군에서는 정상이 61예(91%), grade 1이 5예(8%), grade 2 이상이 1예(1%)로 나타났다.

단백뇨는 cisplatin 사용군에서 정상이 52예(51%), grade 1이 17예(17%), grade 2 이상이 20예(20%)였으며 carboplatin 사용군에서는 정상이 55예(82%), grade 1이 9예(13%), grade 2 이상이 3예(5%)로 나타났다.

혈뇨는 cisplatin 사용군에서 정상이 85예(84%), grade 1이 16예(15%), grade 2 이상이 1예(1%)였으며 carboplatin 사용군에서는 정상이 63예(94%), grade 1이 4예(6%), grade 2 이상은 한 예도 없었다(Table 4-1, 4-2).

3. 혈액학적 독성 발현 빈도

백혈구 감소는 cisplatin 사용군에서 정상이 36예

(35%), grade 1이 32예(31%), grade 2 이상이 34예(34%)였으며 carboplatin 사용군에서는 정상이 35예(52%), grade 1이 25예(38%), grade 2 이상이 7예(10%)로 나타났다.

과립 백혈구 감소는 cisplatin 사용군에서 정상이 31예(31%), grade 1이 38예(37%), grade 2 이상이 7예(10%)였으며 carboplatin 사용군에서는 정상이 40예(60%), grade 1이 22예(33%), grade 2 이상이

Table 3. Characteristics of the patients

Characteristics	Cisplatin group No. (%)	Carboplatin group No. (%)
mean age, years	51.5 (26-69)	57(49-81)
Zubrod performance status		
0	20 (19)	15 (22%)
1	47 (47)	31 (46%)
2	35 (34)	21 (31%)
3	—	—
4	—	—
Clinical cervical Ca. stage		
Stage I	8 (35)	5 (36)
Stage II	11 (48)	9 (64)
Recurrent	4 (17)	0
Total number of patients	23	14
Total number of chemotherapy cycle	102	67

Table 4-1. Nephrotoxicity of cisplatin group

	Grade 0	1	2	3	4	total cycles (%)
BUN	46 (45%)	37 (36%)	17 (17%)	2 (2%)	0 (0%)	102 (100%)
Creatinine	59 (58%)	27 (26%)	15 (15%)	1 (1%)	0 (0%)	102 (100%)
Proteinuria	52 (51%)	30 (29%)	17 (17%)	3 (3%)	0 (0%)	102 (100%)
Hematuria	85 (84%)	16 (15%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	102 (100%)

Table 4-2. Nephrotoxicity of carboplatin group

	Grade 0	1	2	3	4	total cycles (%)
BUN	58 (87%)	8 (12%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	67 (100%)
Creatinine	61 (91%)	5 (8%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	67 (100%)
Proteinuria	55 (82%)	9 (13%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	67 (100%)
Hematuria	63 (94%)	4 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	67 (100%)

Mantel-Haenszel Chi-square test

	Significance
BUN	P < 0.005
Creatinine	P < 0.005
Proteinuria	P < 0.005
Hematuria	P = 0.36

33예(32%)로 나타났다.

혈소판 감소는 cisplatin 사용군에서 정상이 84예(82%), grade 1이 11예(11%), grade 2 이상이 7예(7%)였으며 carboplatin 사용군에서는 정상이 31예(46%), grade 1이 22예(33%), grade 2 이상이 14예(21%)로 나타났다.

혈색소 감소는 cisplatin 사용군에서 정상이 52예(51%), grade 1이 36예(35%), grade 2 이상이 14예(14%)였으며 carboplatin 사용군에서는 정상이 37예(56%), grade 1이 29예(43%), grade 2 이상이 1예(12%)로 나타났다(Table 5).

4. 위장관 독성의 발현 빈도

오심의 발생은 cisplatin 사용군에서 정상이 17예(17%), grade 1이 51예(50%), grade 2이상이 34예(33%)였으며, carboplatin 사용군에서는 정상이 33예(49%), grade 1이 25예(37%), grade 2 이상이 9예(14%)로 나타났다.

구토의 발생은 cisplatin 사용군에서 정상이 56예(55%), grade 1이 35예(34%), grade 2이상이 11예(11%)였으며, carboplatin 사용군에서는 정상이 50예(84%), grade 1이 11예(16%), grade 2 이상은 한 예도 없었다.

간의 transaminase 증가는 cisplatin 사용군에서 정상이 85예(83%), grade 1이 14예(14%), grade 2 이상이 3예(3%)였으며, carboplatin 사용군에서는 정상이 63예(94%), grade 1이 3예(4%), grade 2 이상이 1예(2%)로 나타났다(Table 6).

IV. 고 찰

수술요법 또는 방사선 요법을 시행하기 전 platinum 제제를 기초로한 복합 항암화학요법의 사용으

로 국소적으로 진행된 자궁경부암 환자에서 생존율을 향상시킨다는 보고가 있었으며(Freidlandre et al., 1984 ; Thigpen et al., 1981 ; Forastiere, A., 1984) 현재 다양한 치료방법 중 하나로 사용되어 치료 효과를 높이고 있다.

1970년대 여성 생식기암을 포함한 고환암, 두경부암, 방광암, 갑상선암 등에 제1세대 platinum인 cisplatin이 임상적으로 사용되기 시작하였으나 신독성을 포함한 독성 발현 빈도가 높아서 1980년대 신독성이 현저히 감소된 제2세대 platinum인 carboplatin이 개발되어 임상적으로 사용되고 있으며 carboplatin은 조혈기능장애 중 혈소판 감소증을 제외하곤 신기능저하, 백혈구 감소증, 구토 등 제반 독성 발현 빈도가 대부분 cisplatin보다 낮게 나타난다고 한다(Bokkel et al., 1990 ; Chora et al., 1989 ; Anderson et al., 1988).

Micetich 등(1985)에 의하면 in vitro에서 cisplatin과 carboplatin의 세포 독성 및 DNA 손상 정도를 비교했을 때 carboplatin이 45배 이하로 세포 독성이 적다고 하였으며 Knox 등(1972)에 의하면 cisplatin과 같은 효과의 DNA binding을 하기 위해서 carboplatin은 약 20-40배의 용량이 필요하다고 하였다. 그러나 임상적으로 항암효과를 나타내는 정맥주사 용량을 carboplatin과 cisplatin의 비가 4:1 이었다고 한다(Bristol Meyers Company, 1984).

Cisplatin 사용 때 흔히 발생하는 신독성은 신세뇨관세포의 사립체기능감소(Gemba et al., 1990 ; Gordon and Gatton, 1986), ATPase 활성도 감소(Nechay and Neldon, 1984 ; Uozumi and Litterst, 1985), 세포양이온 함량의 변화(Phelps et al., 1987), 용질이동의 변화(Miura et al., 1987) 등으로 인하여 근위 신세뇨관의 재흡수에 지장을 초래하여 sodium, magnesium, potassium, calcium, water의 손실, 신혈류량 감소, 사구체 여과율 감소, 혈중 BUN과 creatinine 농도의 증가 등 급성 신독성을 나타내며 cisplatin 75mg/m² 한 번 투여로 약 1/3의 환자에서 가역성 신독성을 유발한다고 한다(Madias and Harrington, 1978).

만성 신독성을 나타내는 경우에는 nephron의 형태적, 기능적 손상과 더불어 이형성핵, 이형성세포 분열 양상, 유리양 원주를 동반한 세뇨관의 양성화상을 보이는 세뇨관 괴사에 의해 지속적인 사구체 여과율의 감소가 나타난다(Potkul et al., 1991 ; Ha-

Table 5. Hematologic toxicity

		Grade 0	1	2	3	4	Total cycle(%)
Cisplatin group	WBC	36 (35%)	32 (31%)	24 (24%)	7(7%)	3 (3%)	102(100%)
	Granulocyte	31 (31%)	38 (37%)	26 (25%)	7(7%)	0 (0%)	102(100%)
	Platelet	84 (82%)	11 (11%)	7 (7%)	0(0%)	0 (0%)	102(100%)
	Hemoglobin	52 (51%)	36 (35%)	10 (10%)	3(3%)	1 (1%)	102(100%)
Carboplatin group	WBC	35 (52%)	25 (38%)	4 (4%)	3(4%)	0 (0%)	67(100%)
	Granulocyte	40 (60%)	22 (33%)	3 (4%)	2(3%)	0 (0%)	67(100%)
	Platelet	31 (46%)	22 (33%)	13 (20%)	1(1%)	0 (0%)	67(100%)
	Hemoglobin	37 (56%)	29 (43%)	1 (1%)	0(0%)	0 (0%)	67(100%)

Mantel-Haenszel Chi-square test

	Significance
BUN	P < 0.05
Creatinine	P < 0.05
Proteinuria	P < 0.05
Hematuria	P = 0.06

milton et al., 1989). 그러나 충분한 수분공급과 이뇨를 유발시키므로써 신세뇨관에 접촉되는 시간을 감소시키고(Daugaard and Abildgaard, 1989) 높은 노배설량을 유지함으로써 cisplatin 배설을 촉진하여 신독성을 줄일 수 있다(Loehrer and Einhorn, 1984).

1981년 처음 소개된 carboplatin은 1991년 McDonald 등의 보고에 의하면 cisplatin보다 신독성이 현저히 감소된 제2세대 platinum으로서 cisplatin의 chloride group이 dicarboxylatocyclobutane으로 대체되어 화학적으로 더 안정되어 있으며 투여 1시간 후 24%만이 단백질과 결합되므로 체액 내에서 좀 더 오랫동안 농도가 유지되어 반감기가 연장된다고 한다.

Nonclercq 등은 병리학적으로 carboplatin은 사립체에 영향을 주지않고 근위 신세뇨관의 낭성확장이나 위축을 보이지 않았으나 원위 신세뇨관과 집합관에서 수포성 변성, 공포형성, 소포체 확장소견을 보이며 cisplatin 보다는 신독성이 약하나 세포조직학적으로 신세뇨관의 경증손상을 보여준다고 한다. 1985년 Goren 등에 의하면 수분공급없이 300mg/m² 용량의 carboplatin을 3회 사용한 후 만성 신세뇨관

손상이 나타났으며 축적된 세포 내의 carboplatin의 만성적인 영향은 급성 신독성보다 더 심한 손상을 줄 수 있다고 한다.

그러므로 carboplatin의 급성 신독성은 cisplatin에 비하여 발현 빈도가 낮으나 지속적으로 축적되거나 고용량을 사용할 때는 만성 신장장애를 유발할 수도 있다.

본 연구에서도 cisplatin과 carboplatin 사용군 모두에서 신독성 발현 빈도를 감소시키기 위해 충분한 수분공급과 이뇨작용을 유발하면서 복합항암 화학요법을 시행했으며 항암제 용량의 감량이나 투약 중지를 요구하는 grade 2 이상의 BUN의 증가, creatinine의 증가, 단백뇨 발생은 cisplatin 사용군에서 carboplatin 사용군에 비하여 통계적으로 유의하게 높게 나타났으나 혈뇨의 발생은 통계적으로 유의가 없었다.

항암화학요법을 받는 환자에서 가장 흔한 부작용으로 오심과 구토가 발생하며 platinum 제제를 포함한 대부분의 항암제 사용에서 나타나서 탈수, 전해질 불균형 및 항암제의 신독성 발현 빈도도 증가시킨다. 구토는 독성물질이 체내에 들어왔을 때 나타나는 방어기전의 하나로 enterochromaffin 세포에 있는 미주신경을 자극하여 5-hydroxytryptamines (5-HT₃)가 분비되어 유발되며 5-HT₃ 수용체는 위점막의 미주신경, 중추신경계의 dorsovagal nucleus, nucleus of solitary tract, 뇌간 등에 존재한다. 최근 5-HT₃ 길항제인 ondansetron의 사용으로 구토증상 발현이 현저히 감소되었으나(Hainsworth et al., 1991) Cisplatin 사용시 약 24-86%에서 발생하고(Hainsworth et al, 1991) carboplatin을 사용

Table 6. Gastrointestinal toxicity.

		grade 0	1	2	3	4	total cycles(%)
Nausea	cisplatin group	17(17%)	51(51%)	26(25%)	8(8%)	—	102(100%)
	carboplatin group	32(49%)	25(37%)	8(13%)	1(1%)	—	67(100%)
Vomiting	cisplatin group	56(55%)	35(34%)	8(8%)	3(3%)	0(0%)	102(100%)
	carboplatin group	56(84%)	11(16%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	67(100%)
Elevated liver enzyme	cisplatin group	85(83%)	14(14%)	3(3%)	0(0%)	0(0%)	102(100%)
	carboplatin group	63(94%)	3(4%)	1(2%)	0(0%)	0(0%)	67(100%)

Mantel-Haenszel Chi-square test

	Significance
Nausea	P < 0.05
Vomiting	P < 0.05
Elevated liver enzyme	P = 0.48

백혈구 감소, 혈색소 감소 등은 cisplatin 사용군에서 carboplatin 사용군보다 의미있게 높았으나 혈소판감소는 carboplatin 사용군에서 21%로 cisplatin 사용군 7%보다 유의하게 높았다.

V. 결 론

할 때에는 44%에서 발생한다고 한다(Harvey et al., 1990).

본 연구에서는 복합 항암화학요법제 투여 전부터 ondasteron 0.15mg/kg 용량을 4시간 간격으로 3회 정맥내 점적주입함으로써 오심 및 구토의 발생을 현저히 감소시켰으며 항암제 투약후 약 5-7일간 경구투여함으로써 지연구토도 상당히 감소시켰다.

혈액학적 독성발현은 복합 항암화학요법을 시행할 때 투여용량의 감량이나 투여 중지를 흔히 야기시키는 독성으로 David 등에 의하면 cisplatin 사용군에서 백혈구 감소는 grade 3 이상이 60%, 파립백혈구 감소는 grade 3 이상이 52%, 혈소판 감소는 grade 3 이상이 7%, 혈색소 감소는 grade 3 이상이 2%라고 했으며, carboplatin 사용군에서 백혈구 감소는 grade 3 이상이 68%, 파립백혈구 감소는 grade 3 이상이 48%, 혈소판 감소는 grade 3 이상이 18%, 혈색소 감소는 grade 3 이상이 2%으로 혈소판 감소가 carboplatin 사용군에서 더 높은 반면 나머지 혈액학적 특성은 유사했다고 한다(David et al., 1993).

그러나 본 연구에서는 투여용량의 감량이나 투여 중지를 야기시키는 grade 2 이상의 발현 빈도가 David 등 보다 현저히 낮았으며 백혈구 감소, 파립

백혈구 감소, 혈색소 감소 등은 cisplatin 사용군에서 carboplatin 사용군보다 의미있게 높았으나 혈소판감소는 carboplatin 사용군에서 21%로 cisplatin 사용군 7%보다 유의하게 높았다.

1. 신독성 발현을 비교하기 위한 grade 2 이상의 혈중 BUN의 증가는 cisplatin 사용군 19%, carboplatin 사용군 1%였으며 혈중 creatinine 증가는 cisplatin 사용군 16%, carboplatin 사용군 1%였으며 단백뇨의 발현은 cisplatin 사용군 20%, carboplatin 사용군 5%로 cisplatin 사용군에서 더 높은 발현 빈도를 보였다.

2. 혈액학 독성발현을 비교하기 위한 grade 2 이상의 백혈구 감소는 cisplatin 사용군 34%, carboplatin 사용군 10%였으며 파립백혈구 감소는 cisplatin 사용군 32%, carboplatin 사용군 7%로 cisplatin 사용군에서 더 높은 발현 빈도를 보였으며 혈소판 감소는 cisplatin 사용군 7%, carboplatin 사용군 21%로 carboplatin 사용군에서 더 높은 발현 빈도를 보였다.

3. 위장관 독성발현을 비교하기 위한 grade 2 이상의 오심발현은 cisplatin 사용군 33%, carboplatin

사용군 14%였으며 구토발현은 cisplatin 사용군 11%, carboplatin 사용군 0%로 cisplatin 사용군에서 더 높은 발현 빈도를 보였으며 간의 transaminase 증가는 통계적 유의성이 없었다.

이상의 결과로 혈소판 감소를 제외한 나머지 독성발현 빈도는 cisplatin에서 더 높았으나 복합항암 화학요법 시행중 충분한 수분공급과 이뇨를 유발함으로써 cisplatin 투여시 발생하는 급성 신독성을 더욱 감소시킬 수 있으며 carboplatin 투여시 발생할 수 있는 만성 신독성도 더욱 줄일 수 있어서 carboplatin 투여 때도 충분한 수분공급과 이뇨유발이 필요할 것으로 보이며 고용량의 carboplatin 투여시 발현되는 신독성에 대해서는 좀더 많은 예의 향후 관찰 및 연구 검토가 필요하다고 사료된다.

- References -

1. Advanced Ovarian Cancer Trialist Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomized clinical trials. *BMJ* 1991;303:884-93.
2. Anderson H, Wagstaff J, Crowther D, et al. : Comparative toxicity of cisplatin, carboplatin(CBDCA), and iproplatin(CHIP) in combination with cyclophosphamide in patients with advanced ovarian cancer, *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1471-1479
3. Anderson H, Wagstaff J, Crowther D, et al. : Comparative toxicity of cisplatin, carboplatin(CBDCA), and iproplatin(CHIP) in combination with cyclophosphamide in patients with advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;4:1471-1479.
4. Barnes NM, Ge J, Jones WG, et al. : Cisplatin induced emesis ; preliminary results indicative of changes in plasma levels of 5-hydroxytryptamine. *Br J Cancer* 1990;62:862-4.
5. Bristol Myers Company PRDD 1980. Carboplatin (JM-8, CBDCA), Clinical Dossier
6. Calvert AH, Newell DR, Gumbell LA, et al. : Carboplatin dosage : Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 1989;7:1748-1756.
7. Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, et al. : Early clinical studies with cis-diammine-1, 1-cyclobu-

tanedicarboxylate-platinum(II). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1982;9:140-147.

8. Chiara S, Bruzzone M, Calciati A, et al. : A randomized study comparing two combination chemotherapy regimens containing cisplatin or carboplatin(CAC vs PAC) in advanced ovarian carcinoma (abstract). *Proceeding of the 6th Meeting of the European Society of Gynecological Oncology, Versailles* 1989.
9. Chiara S, Bruzzone M, Calciati A, et al. : A randomized study comparing two combination chemotherapy regimens containing ciplatin or carboplatin (CAC vs PAC) in advanced ovarian carcinoma (abstract). *Proceedings of the 6th Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, Verslilles* 1989.
10. Cubeddu LX, Hoffmann I, Fuenmayor NT, et al. Efficacy of ondansetron and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990;322:810-6.
11. Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity : A reveiw, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1981;61: 99-108.
12. David SAt, Stewe D, Stephanie JG, et al. : Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stages III(suboptimal) and IV ovarian cancer. *Cancer Supplement* 1993;71:618-627.
13. Du Bois A, Meerpohl HG, Siebert C, et al. : Excretion patterns of 5-HIAA under platinum based chemotherapy : The role of 5-HT in drug-induced emesis(Abstract 1322). *Proc ASCO* 1992;11.
14. Forastiere AA(Ed) : *Gynocologic cancer*, Churchill/Livingston, New York(1984)
15. Friedlander ML, Atkinson K, Coppleson JVM, et al. : The intergration of chemotherapy into the management of locally adevanced cervical cancer : A pilot study, *Gynecol. Oncol.* 1984;19:1-7.
16. Friedlander ML, Atkinson K, Coppleson JVM, et al. : The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer : A pilot study, *Gynecol. Oncol.* 1984;19:1-7.

17. Gemba M, Nakatani E, Teramoto M, et al. : Effect of cisplatin calcium uptake by rat kidney cortical mitochondria, *Toxicol. Lett.* 1987;38:291-297.
18. Gordon JA, Gattone VH : Mitochondrial alterations in cisplatin-induced acute renal failure, *Am. J. Physiol.* 1986;250:F991-F998.
19. Goren MP, Forastiere AA, Wright RK, et al. : Carboplatin(CBDCA), iproplatin(CHIP), and high dose cisplatin in hypertonic saline evaluated for tubular nephrotoxicity, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1987; 19:57-60.
20. Hainsworth J, Harvey W, Pendergrass K, et al. : A single-blind comparison of intravenous ondasetron, a selective serotonin antagonist, with intravenous metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting associated with high-dose cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:721-8.
21. Hamilton CR, Bliss JM, Horwich A : The late effects of cis-platinum on renal function, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989;25:185-189.
22. Harvey V, Evans B, Mak D, et al. : Ondansetron controls carboplatin induced vomiting resistant to standard antiemesis(Abstract 1278). *Proc ASCO* 1990;9.
23. Knox RJ, Fliedlos F, Lydall DA, et al. : Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs : evidence that cis-diamminedichloroplatinum(II) and cis-diammine(1, 1-cyclobutanedicarboxylato) platinum(II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. *Cancer Res* 1986;46:1972-9.
24. Knox RJ, Friedlos F, Lydall DA, et al. : Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs : evidences that cis-diamminedichloroplatinum(II) and cis-diammine(1, 1-cyclobutanedicarboxylato) platinum(II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. *Cancer Res* 1986;46:1972-9.
25. Laurent G, Tulkens PM, Heuson-Stiennon JA : Tissue injury and repair in the rat kidney after exposure to cisplatin or carboplatin. *Exp. Mol. Pathol.* 1989;51:123-140.
26. Loehrer PJ, Einhorn LH. Cisplatin, *Ann. Intern. Med.* 1984;100:704-713.
27. Madias NE, Harrington T. Platinum nephrotoxicity, *Am. J. Med.* 1978;65:307-314.
28. McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, et al. : Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin : A report of two cases and review of the literature. *Am. J. Med.* 1991;90: 386-391.
29. Micetich KC, Barnes D, Erickson LD : A comparative study of the cytotoxicity and DNA : damaging effects of cis-(diammino)(1, 1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum(II) and cis-diammine-dichloroplatinum(II) on L1210 cells. *Cancer Res* 1985;45:4043-7.
30. Micetich KC, Barnes D, Erickson LD : A comparative study of the cytotoxicity and DNA : damaging effects of cis-(diammino)(1, 1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum(II) on L12210 cells. *Cancer RES* 1985;45:4043-7.
31. Miura K, Goldstein RS, Pasino DA, et al. : Cis-platin nephrotoxicity : Role of filtration and tubular transport of cisplatin in isolated perfused kidneys, *Toxicology* 1987;44:147-158.
32. Nechay BR, Nelson SL : Characteristics of inhibition of human renal adenosine triphosphatases by cis-platin and chloroplatinic acid, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1985;15:93-96.
33. Phelps JS, Gandolfi AJ, Brendel K, et al. : Cisplatin nephrotoxicity : In vitro studies with precision-cut rabbit renal cortical slices, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1987;90:501-512.
34. Potkul RK, Gondal J, Bitterman P, et al. : Toxicities in rats with free versus liposomal encapsulated cisplatin, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991;164:652-658.
35. Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji A, et al. : Renal and hepatic concentrations of platinum : Relationship to cisplatin time, dose and nephrotoxicity, *J. Clin. Oncol.* 1985;3:1251-1256.
36. ten Bokkel Huinink WW, van der Burg MEL, van Oosterom AT, et al. : Long-term treatment results of a study comparing carboplatin with cisplatin in combination chemotherapy against advanced ovarian cancer(abstract). *Ann Oncol* 1990;1:9.
37. ten Bokkel Huinink WW, van der Burg MEL, van Oosterom AT, et al. : Long-term treatment results

- of a study comparing carboplatin with cisplatin in combination chemotherapy against advanced ovarian cancer(abstract). Ann Oncol 1990;1:9.
38. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al. : cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix : A phase II study of the Gynecologic Oncology Group, Cancer 1981;48:899-903.
39. Urozumi U, Litterst CL. The effect of cisplatin on renal cortical slices, Toxicol. Appl. Pharmacol. 1985; 15:93-96.
-