

PROPHYLACTIC ANTIEMETICS THERAPY AGAINST GYNECOLOGIC CANCER CHEMOTHERAPY

Keun Ho Lee, MD¹, Yong Il Kwon, MD²

¹Department of Obstetrics & Gynecology, The Catholic University of Korea School of Medicine; ²Department of Obstetrics & Gynecology, Hallym University School of Medicine, Seoul, Korea

Nausea and vomiting associated with gynecologic cancer chemotherapy are experienced by most of patients receiving chemotherapy. Assessment of vomiting risk by chemotherapy and risk factor are mandatory for rescue of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV). Piled-up evidence based medicine result in prophylactic antiemetics guideline from American Society of Clinical Oncology, Multinational Association for Supportive Care in Cancer, and National Comprehensive Cancer Network. Combination of serotonin receptor antagonist, dexamethason, and with/without NK1 antagonist is the best prophylaxis in patients receiving highly and moderate emetogenic chemotherapy. Other new regimens (palonosetron, transdermal granisetron) are introduced to relieve the active symptom of delayed CINV. Comprehensive understading of pathophysiology of CINV and tailored therapy for the patients are vital in prophylactic antiemetics therapy against gynecologic cancer chemotherapy.

Keywords: Nausea, Vomiting, Antiemetics, Guideline

부인암환자에서 항암제에 의한 오심 및 구토(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)는 가장 흔하면서 다루기 힘든 부작용이다. 항암제에 의한 구토는 처치 후 환자가 행하는 횟수에 의해서, 오심은 구토를 일으킬 만한 환자의 지각 증세에 의해서 측정된다. CINV는 항암약물 투여 환자의 약 70-80%에서 경험한다고 알려져 있고, 특히 투여 후 첫 며칠 동안에 심한 증상을 보인다고 알려져 있다[1].

CINV는 5가지의 범주로 분류되며, 구토가 일어나는 시간이 항암제 투여 24시간 이내와 이후로 나누어서 급성(acute)과 만성(chronic)으로 나눈다. 예상성 혹은 선행성(anticipatory) 구토는 다음 항암제 투여 전에 나타나는 구토를 말하며, 돌발성 구토는 항구토제를 사용하더라도 나타나는 경우이며, 난치성(refractory)은 항구토제에 전혀 반응하지 않는 상태이다.

CINV에 대한 치료법은 1960년대 dexamethasone 등의 스테로이드 제제를 투여하면서 시작되었고, 고용량의 metoclopramide를 이용하기도 하였으며, 이후 혼합하여 사용하기 시작하였다. 1980년대 이후 나온 여러 가지 serotonin receptor antagonist계 약물로 인하여 많은 임상 연구가 진행되었고, 이를 기초로 1990년대 이후부터 근거 중심에 따라서 항구토제를 처방하기 시작하였다. 1990년대 말부터 여러 기관에서 권고안이 발표되었고, 수 차례 개선되어 dexamethasone과 serotonin receptor antagonist 이외에 새로운 NK1 receptor antagonist인 aprepitant나 2세대 setron계인 palonosetron 등을 포함한 적절한 항구토제 사용에 대한 지침을 마련해 주었다. 하지만 아직도 임상 진료 권고안의 선택이나 근거중심 진료를 선택하는 데 있어 아직 많은 문제점이

있다. 이 글에서는 부인종양환자에게 보이는 CINV의 기전과 현재 사용되는 항구토제의 종류 및 처치법에 대하여 알아보려고 한다.

항구토제 투여의 기전 및 위험도 평가

오심과 구토는 위와 장에서의 독성물질을 제거하려는 일종의 보호 기전으로 뇌실질, chemoreceptor trigger zone (CTZ), 후두, 위장관에서 올라오는 미주신경 등이 뇌수질(medulla)에 위치한 구토중추에 자극이 되

Received: 2010.10.19. Accepted: 2011. 1.31.

Corresponding author: Yong Il Kwon, MD

Department of Obstetrics & Gynecology, Kangdong Sacred Heart Hospital, 445 Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea

Tel: +82-2-2224-2259 Fax: +82-2-2224-2265

E-mail kbgly@hallym.or.kr

* This information was announced in 13th Educational lectures of Korean Society of Obstetrics and Gynecology at September 30, 2010.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

Table 1. IV antiemetics classified as emetic risk (From Hesketh PJ. N Engl J Med 2008;358:2482-94, with permission from New England Journal of Medicine. [3])

| Level 1 | Level 2 | Level 3 | Level 4 |
|--------------------|------------------|---|--------------------------|
| Minimal risk, <10% | Low risk, 10-30% | Moderate risk, 31-90% | High risk, >91% |
| Bevacizumab | Bortezomib | Carboplatin | Carmustine |
| Bleomycin | Cetuximab | Cyclophosphamide ($\leq 1.5 \text{ g/m}^2$) | Cisplatin |
| Busulfan | Cytarabine | Cytarabine ($>1 \text{ g/m}^2$) | Cyclophosphamide |
| Cladribine | Docetaxel | Danunorubicin | ($>1.5 \text{ g/m}^2$) |
| Fludarabine | Etoposide | Doxorubicin | Dacarbazine |
| Vinblastine | Fluorouracil | Epirubicin | Mechlorethanmine |
| Vincristine | Gemcitabine | Idarubicin | Streptozocin |
| Vinorelbine | Ixabepilone | Ifosfamide | |
| | Lapatinib | Irinotecan | |
| | Methotrexate | Oxaliplatin | |
| | Mitomycin | | |
| | Mitoxantrone | | |
| | Paclitaxel | | |
| | Pemetrexed | | |
| | Temsirolimus | | |
| | Topotecan | | |
| | Trastuzumab | | |

어 일어난다. 항암제에 의한 구토는 CTZ, 위장관, 구토 중추에 위치한 신경전달 물질 수용체를 자극시켜서 일어나며, 세로토닌(serotonin), 도파민(dopamine), P 물질(substance P), 히스타민(histamine), 아세틸콜린(acetylcholine), 아편제(opiates) 등이 관여되어 있다고 알려져 있다[2].

항구토제는 이러한 신경전달 물질을 억제하는 것으로 세로토닌 수용체 억제제로는 dolasetron (Anzemet), granisetron (Kytrel), ondansetron (Zofran), tropisetron (Navoban), palonosetron (Aloxi), mirtazapine (Remeron) 등이 있으며, 도파민 억제제로는 domperidone, droperidol, metoclopramide, alizapride, prochlorperazine 등이 있으며, NK1 수용체 억제제는 aprepitant (Emend), casopitant가 있으며, 항히스타민제제로 cyclizine, diphenhydramine, dimenhydrinate, meclizine, promethazine, hydroxyzine이 있다. 한편 cannabinoids 계로는 cannabis, dronabinol, balilone가 있고, benzodiazepine계로는 midazolam, lorazepam 등이 사용되기도 한다.

CINV 위험도는 반드시 치료적 요인과 환자의 요인을 고려하여 측정해야 한다. 치료관련 요인은 고용량의 항암요법의 사용이나 단일 혹은 복합 항암요법의 사용도 고려해야 한다. 환자 관련 요인으로서는 여자, 젊은 나이, 알콜 섭취량이 없거나 적은 경우, 이전에 CINV 병력, 멀미(motion sickness) 경험, 임신 당시 오조(hyperemesis) 병력이 있다. 게다가 더 심한 구역증상을 겪을 것이라는 환자의 선입견 역시 CINV의 위험요인이 될 수 있다.

Table 1은 Hesketh [3]에 의한 항암제의 구토 유발 위험도에 따른 분

류표이며, 이를 표준으로 사용하고 있다. 위험도를 측정하는 데 있어서 한 가지 문제점은 위험도 단계를 상승시키는 제안을 제공하고 있지 않다는 것이다. 그러나 중증도 위험(moderate risk) 이하의 약제를 사용하는 일부 환자들은 권고사항의 예방적 진토제의 사용에도 불구하고 CINV를 경험한다. 이런 환자들은 권고안의 단계를 한 단계 위로 상승시키는 것이 유용하다.

CINV 치료 원칙과 예방적 처치 권고안

항암약물 투여중인 암환자에 대한 권고안은 1999년 American Society of Clinical Oncology (ASCO) [4]에서 처음 나온 이래, Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) [5]에서는 매 6개월마다 홈페이지에서 갱신하고 있으며, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [6]에서는 매년 예방적 항구토제 권고안을 수정해서 발표하고 있다.

기관별 권고안의 차이가 조금씩 있지만 서로 공유하고 있는 항구토제의 원칙은 다음과 같다. 1) CINV의 치료 목표는 구역 및 구토가 발생하였을 때만 단순히 치료하는 것이 아니라 구역 및 구토가 발생하지 않도록 예방하는 것이다. 2) 중증도 위험도 항암제(moderate emetogenic chemotherapy, MEC)와 고위험 항암제(highly emetogenic chemotherapy, HEC)로 치료한 경우에는 CINV의 발생 위험 기간은 적

어도 4일이며, 이 기간 동안에 적극적으로 환자를 보호하여야 한다. 3) 세로토닌 억제제의 경우 경구약제나 정맥제제의 효과는 거의 동등한 것으로 간주되어 진다. 4) 진토제의 선택은 항암제의 구조 부작용 정도, 환자의 이전 진토제 복용 경험 및 여러 가지 요인에 기초하여 선택해야 한다. 5) CINV가 10 이상일 때는 예방적 진토제를 반드시 사용해야만 한다.

현재 CINV 치료 권고안은 곧 진토제 투여 방침과 같으며, 이 권고안에서 이슈가 되는 것은 dexamethasone, aprepitant (neurokinin 1 antagonist), 5-HT₃ receptor antagonist의 사용이다. 모든 권고안에서는 오직 첫 번째 사이클의 항암치료에 대한 권고사항을 제공하고 있고, 항암제의 잠재적 구조 부작용에 기초한 적절한 치료에도 불구하고 CINV를 경험하는 환자에 대한 연구가 필요하다.

1. 고위험 항암제(HEC) 및 중증도 위험 항암제(MEC)

HEC와 MEC 약제를 투여 받고 있는 환자에 대한 최근 NCCN와 MASCC의 진토제 치료 권고사항은 Table 2에 요약되어 있다. HEC를 받는 환자에 대한 권고사항은 Day 1에 aprepitant, a 5-HT₃ receptor antagonist, dexamethasone의 사용이다[7-9]. 현재 MASCC는 5-HT₃ receptor antagonist 중 수용체 결합력이 우수하고 반감기가 긴 palonosetron을 추천하고 있으나 아직 명백한 증거는 부족하다[7]. 이 권고안에서는 HEC를 투여 받는 환자에서 delayed CINV를 예방하기 위해 Day 2-3에 aprepitant를 투여하고 Day 2-4에 dexamethasone을 투여하는 것을 권고하고 있다. NCCN 권고안에서는 임상적 재량에 따라 보조적 치료로 lorazepam이나, histamine receptor blocker 혹은 a proton-pump inhibitor를 권고하고 있다. Lorazepam은 종종 불안해하는 환자에 있어서 효과적이다[10].

MEC를 투여 받는 환자에서 두 권고안 모두 급성 및 지연성 CINV를 예방하기 위해 5-HT₃ receptor antagonist와 dexamethasone의 투여를 권고하고 있다. lorazepam, H2 receptor blocker 또는 proton-pump inhibitor의 사용은 필요에 따라서 추가한다(NCCN 권고안). Aprepitant의 사용은 중증도의 emetic risk를 가진 항암제(ie, carboplatin, cisplatin [<50 mg/m²], doxorubicin, epirubicin, ifosfamide, irinotecan, or methotrexate)를 투여 받는 환자에서 선택적으로 사용해 볼 수도 있으나, 고가의 치료 비용 때문에 제한적으로 사용되고 있다(NCCN 권고안).

일반적으로 1세대 5-HT₃ receptor antagonists는 효과의 기간과 구조적으로 다름에도 불구하고, 진토 효과는 동일한 것으로 생각된다. 2세대 5-HT₃ receptor antagonists인 palonosetron는 5-HT₃ 수용체에 100배 정도 반응도가 높고, 반감기가 약 40시간 정도로 길어서, 한번의 투여로 급성 CINV뿐만 아니라 지연성의 CINV에까지 효과가 있다[11-14]. 최근 CINV의 예방 목적으로 FDA 승인을 받은 granisetron은 새로운 transdermal 형태로 사용한다. 이 transdermal patch는 항암제 치료 시작 전 24-48시간 전에 상지에 부착해야만 하고 이 패치는 항암치료 시작한 후 수일 동안 안정적이고 지속적으로 체내 용량을 유지한다. 이 제제는 비용이 높기는 하나 조절 효과가 좋아 다른 5-HT₃ receptor antagonist 사용으로 잦은 CINV로 인한 재입원, 응급실 내원, antiemetics의 재 투여로 인한 비용을 생각하면 비슷할 것으로 생각된다. 전체적으로 5-HT₃ receptor antagonist의 효과가 비슷함에도 불구하고 대사특성이나 다른 요인에 따라 환자의 개개인의 효과가 다양하기 때문에 이 약제들 중 한 가지 이상의 처방을 고려하는 것이 중요하다.

2. 저위험도 항암제와 최소위험도 항암제

2010년 NCCN 권고안에서 low-emetic risk chemotherapy에 대한 CINV를 예방하기 위해 dexamethasone, prochlorperazine, metoclopramide 등의 단일 antiemetics가 항암제 투여 당일에 추천되며, lorazepam과 H2 receptor blocker나 proton-pump inhibitor와 함께 사용하여도 된다. Minimal emetic risk와 관련된 chemotherapy를 받는 환자들을 위해, routine prophylaxis는 추천되지 않는다. 그러나 돌발성 CINV를 경험할 수 있으므로 주의 깊게 보아야 한다.

3. 복수 항암투여일 약제(multiple day chemotherapy)

여러 일에 나누어서 항암제가 투여될 때에는 가장 위험도가 높은 약물에 해당되는 항구토제를 선택하여야 한다.

4. 돌발성(breakthrough) CINV

생각보다 많은 환자들이 권고안에 따라 항구토제를 투여 받더라도 급성 혹은 지연성 CINV를 경험하고 있으므로, 이에 대한 연구가 더 필요하다. Rescue antiemetics로 현재 권고되는 약제는 Table 3에 나와 있다. 치료 전략으로는 이전 사용된 것과 기전이 다른 항구

Table 2. Administration guideline of antiemetics by NCCN & MASCC

| Emetic risk group | Acute | Delayed |
|-------------------------------------|--|---------|
| High | 5-HT ₃ +DEX+APR | DEX+APR |
| Anthracycline+Cyclophosphamide (AC) | 5-HT ₃ +DEX+APR | APR |
| Moderate | 5-HT ₃ (Palonosetron*)+DEX+APR [†] | DEX |
| Low | DEX | No |
| Minimal | No | No |

NCCN, National Comprehensive Cancer Network; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer; 5-HT₃, serotonin receptor antagonist; DEX, dexamethasone; APR, aprepitant.

*Specified palonosetron in MASCC guideline, [†]additional APR in NCCN guideline.

Table 3. Treatment options of breakthrough CINV (NCCN)

| | |
|--|------------------|
| Antipsychotics | Haloperidol |
| | Olanzapine |
| Benzodiazepine | Lorazepam |
| Cannabinoid | Dronabinol |
| | Nabilone |
| Depamine receptor antagonist | Metoclopramide |
| Phenothiazine | Prochlorperazine |
| | Promethazine |
| Serotonin 5-HT ₃ antagonist | Dolansetron |
| | Granisetron |
| | Ondansetron |
| Steroid | Dexamethasone |

CINV, chemotherapy induced nausea and vomiting; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; 5-HT₃, serotonin receptor antagonist.

토제를 선택하는 것인데, 그 예로 prochlorperazine, metoclopramide, haloperidol 등의 dopamine receptor antagonist나 dronabinol, nabilone 같은 cannabinoid receptor agonist 등이 있다. phenothiazine 계의 promethazine는 노인 환자에서 조심하게 사용되어야 하며, 항정신약물로 olanzapine을 사용할 수도 있다.

5. 항구토제 권고안의 한계

항구토제에 대한 권고안이 발표된 지 아주 오래되지 않았으므로 한계가 존재하며, 이는 잘못 측정된 이상반응과 사용량을 포함하는 임상시험 디자인에서 비롯된다. 또한 혼합 항암약물 투여인 경우의 임상 경험은 아직 급성 CINV에 초점을 맞추고 있었다. 지연성 CINV를 이해하기 한 serotonin, substance P 등의 신경전달 물질의 기전 연구 및 복수 항암 투여 일마다 5-HT₃ antagonist가 포함되어야 하는지에 대한 연구가 부족하다. 그리고 현재의 권고안들은 이전의 예방적 치료에 실패한 환자들에게는 맞지 않는다. Evidence-based care의 한계를 보다 잘 극복하기 위하여 더 많은 관심과 연구가 필요할 것이다[15].

결론

부인암 항암화학요법에 대한 예방적 항구토제들은 최근에 많이 개발되어 대부분 안전하게 효과적으로 사용할 수 있다. 그러나 환자가 경험하는 증상은 의료진의 예상보다 더 많으며, 이에 대한 올바른 접근과 평가가 우선적으로 따라야 한다. CINV 처치 권고안은 근거 중심하에 종양의사들에게 행위와 평가를 돕기 위한 임상적 도구이다. 그러므로 CINV를 가장 효과적으로 조절하기 위해서는 이 가이드라인에 대한 이해가 필요하며, 환자 증상에 대한 정확한 평가가 절실하다. 종양의사로서 항암환자를 대할 때 예상되는 상황과 실질적인 환자의 상태의 차이

를 줄이는 것이 진정으로 환자들에게 도움을 줄 수 있는 일이자 의무일 것이다.

References

1. Beger AM, Clark-Snow RA. Adverse effects of treatment. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles & practice of oncology. 6th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.2869-80.
2. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. Eur J Cancer 2003;39:1074-80.
3. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008;358:2482-94.
4. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol 2006;24:2932-47.
5. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Antiemetic guidelines [Internet]. Hillerød (DK): MASCC; c2011 [cited Sep 11, 2010]. Available from: <http://www.mascc.org/mc/page.do?sitePagelId=88041>.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis. Version 2 [Internet]. Washington (PA): NCCN; c2011 [cited Sep 11, 2010]. Available from: <http://www.nccn.org>.
7. Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A, Ferguson S, Ginkel A, Charu V. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. J Support Oncol 2006;4:403-8.
8. Grunberg SM, Dugan M, Muss H, Wood M, Burdette-Radoux S, Weisberg T, et al. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer 2009;17:589-94.
9. Herrington JD, Jaskiewicz AD, Song J. Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 2008;112:2080-7.
10. Herrstedt J, Roila F; ESMO Guidelines Working Group.

- Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii110-2.
11. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98:2473-82.
 12. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570-7.
 13. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:1441-9.
 14. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115-24.
 15. Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2008;26:3903-10.

부인암 항암화학요법에 대한 예방적 항구토제 처치법

¹가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실, ²한림대학교 의과대학 산부인과학교실
이근호¹, 권용일²

부인암환자에서 항암제에 의한 오심 및 구토(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)는 대부분에서 나타난다. 항암제에 의한 구토의 위험요소를 평가하는 일은 치료에 있어서도 중요하다 할 수 있다. American Society of Clinical Oncology, Multinational Association for Supportive Care in Cancer와 National Comprehensive Cancer Network 등에서 근거중심의학에 비추어 예방목적의 항구토제 지침을 발표하였다. Serotonin receptor antagonist, dexamethasone 등의 약제에 필요에 따라 NK1 antagonist를 추가하는 것이 항암치료를 받는 환자에 있어 가장 권장할 만한 예방법이다. 최근 들어 palonosetron, transdermal granisetron 등의 제제가 소개되어 항암치료 중 나타나는 오심, 구토에 사용이 되고 있다. 오심 및 구토에 대한 병태생리학적 이해를 높이는 것이 부인암 환자의 항암치료에 따른 예방적 항구토제의 사용에 중요하다 할 수 있다.

중심단어: 오심, 구토, 항구토제, 치료 지침