

부인암 환자에서 capecitabine의 효용성과 안정성

울산대학교 의과대학 울산대학교병원¹, 서울아산병원 산부인과학교실, 제일병원 산부인과²
유향조¹ · 김용만 · 이신화 · 김대연 · 서대식 · 김종혁 · 김영탁 · 남주현 · 목정은²

목적 : 이 연구의 목적은 부인암 영역에서 보조적 항암화학요법 또는 유지요법으로서 capecitabine의 효용성과 안정성을 밝히는 것이다.

연구 방법 : 2000년 1월부터 2007년 6월 사이에 서울아산병원에서 capecitabine으로 치료를 받은 환자들을 대상으로 하였다. 총 31명의 부인암 환자들이 있었으며, 이 가운데 재발성 난소암 환자가 16명, 일차치료 후 유지요법을 시행받은 자궁경부암 환자가 9명, 그리고 재발성 자궁경부암 환자가 6명이었다. 이들 각 환자들의 의무기록과 병리 및 진단 검사 보고서를 통하여 분석하였다. 치료에 대한 반응은 측정 가능한 재발성 종괴가 있는 경우에는 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 기준을 적용하였고 측정 가능한 재발성 종괴가 없는 난소암의 경우에는 CA-125 기준을 적용하였다. 한편, 자궁경부암에서 병의 진행, 반응성 및 독성에 대한 평가는 미국 NCI (National Cancer Institute)의 기준에 따라 진행하였다.

결과 : 모든 환자에서 2,000-2,500 mg/m²/day의 capecitabine을 14일간 하루 2회로 나누어 경구 투여하였다. 2회 이상의 capecitabine 치료를 시행받은 9명의 재발성 난소암 환자들 가운데, 2명에서 부분관해를 나타내었으며 무병 생존기간의 중앙값은 3개월이었다. 일차치료 후 유지요법으로 capecitabine을 투여한 9명의 자궁경부암 환자에서는 모두 완전관해 상태를 유지하였으며 무병 생존기간의 중앙값은 24.5개월이었다. 6명의 재발성 자궁경부암 환자에서는 반응을 보인 경우가 전혀 없었다. 이들 모두에서 심각한 결과를 초래하는 독성반응은 보고되지 않았다.

결론 : Capecitabine은 비록 안전하게 사용할 수 있는 항암화학약제이기는 하지만 재발성 난소암과 자궁경부암 환자들에게 단일제제로서의 효과는 제한적이다.

중심단어 : Capecitabine, 난소암, 자궁경부암

서론

Capecitabine은 thymidine phosphorylase (TP)-activated fluoropyrimidine로서 종양조직 내에서 우선적으로 5-fluorouracil (5-FU)를 생성하도록 개발된 약제이다. 이는 건강한 조직과는 다르게 종양조직 내에서 특이적으로 thymidine phosphorylase (TP)의 활성이 두드러지게 높다는 실험적 근거를 바탕으로 한 것으로,¹ 이 효소에 의하여 종양조직 내에서 capecitabine이 5-FU로 전환된다. Capecitabine의 경구복용 용법은 5-FU를 지속적으로 정맥 주입하는 경우와 비교하여 유사한 효능을 나타내고,

정맥 항암화학요법보다 환자의 편의를 보장하는 데에 있어 월등히 우수하므로, 5-FU를 치료 약제로 이용하는 많은 종류의 종양에서 이를 대체할 약물로 이용되고 있다. 이미 유방암과 대장암에서 그 치료효과가 입증된 바 있으므로,² 5-FU에 대한 반응이 증명되었거나 TP의 활성이 높게 유지되는 다른 종류의 종양에서도 치료효과를 나타낼 수 있을 것으로 기대되어져 왔다. 부인암 영역에서는 난소암과 자궁경부암에서 capecitabine의 효용성을 밝히기 위한 몇몇 연구들이 진행되어 왔다. 실제로 Nakajima 난소암 세포주를 이용한 실험에서는 capecitabine이 종양 세포주의 성장을 89% 감소시키는 것이 확인된 바 있다.³ 비록 현재까지 발표된 몇몇 보고들을 통하여 capecitabine이 재발성 난소암과 자궁경부암에서 두드러지는 효과를 나타내지는 못하는 것으로 생각되나, 이러한 환자들의 치료에 있어서 선택 가능한 약물이 매우

논문접수일 : 2007년 11월 13일 채택일 : 2007년 11월 27일
교신저자 : 김용만, 138-736 서울특별시 송파구 풍납 2동 388-1
울산대학교 의과대학 산부인과학교실
전화 : (02) 3010-3640 · 전송 : (02) 476-7331
E-mail : ymkim@amc.seoul.kr

제한적이라는 점을 고려할 때, 부인암 영역에서 capecitabine의 이용 가능성에 대한 평가가 반드시 필요하리라 생각된다. 이에 저자들은 난소암과 자궁경부암을 포함한 부인암 영역에서 capecitabine 경구요법의 효능성과 안전성에 대하여 알아보하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 1월부터 2007년 6월까지 서울아산병원에서 상피성 난소암 또는 자궁경부암을 진단받고 치료중인 환자 가운데 capecitabine 경구 투여를 시행한 31명의 환자를 대상으로 하였으며, 재발성 상피성 난소암이 16명, 재발성 자궁경부암 6명, 자궁경부암 일차치료 후 유지요법으로 사용한 경우가 9명이었다. 이들 환자에서 capecitabine을 2회 이상 투여한 경우는 22명으로 재발성 상피성 난소암 9명과 자궁경부암 각각 4명, 9명이었으며, 각 환자들의 의무기록과 병리 및 진단 검사 보고서를 통하여 후향적 분석을 시행하였다.

2. 치료 및 평가

재발성 난소암 환자 9명과 재발성 자궁경부암 환자 4명은 2,500 mg/m²/day의 capecitabine을 1일 2회로 분할하여 경구 복용하는 방법으로 14일간 복용 후 7일간 중단하는 21일 주기의 방법으로 2회 이상의 약물 치료를 시행하였다. 자궁경부암 일차치료 후 유지요법을 시행하는 환자 9명의 경우 환자에 따라 2,000-2,500 mg/m²/day의 용량을 위와 같은 방법으로 복용하였다. 매 주기 시작 때마다 중앙표지물질을 포함하여 일반혈액검사, 일반화학검사, 일반노검사, 심전도 검사, 흉부 X선 검사 및 24시간 뇨 크레아티닌 청소율 검사를 시행하여 항암화학요법 가능 여부를 확인하였다. 치료 결과에 대한 평가는 매 항암주기마다 이학적 검사 및 중앙표지물질인 CA-125 또는 SCC-Ag을 측정하여 추적 관찰하였으며, 3회의 항암화학요법 후 복부 및 골반 전산화 단층촬영 또는 양전자 방출 단층촬영(fusion PET CT)을 시행하여 종괴의 크기 변화 및 전이 여부를 평가하였다. Capecitabine의 부작용에 대한 평가는 미국 NCI (National Cancer Institute)에서 정한 Common Toxicity Criteria version3.0에 따라 평가하였다.

3. 치료 반응의 평가

치료에 대한 반응은 측정 가능한 종괴가 있는 경우에는 난소암과자궁경부암 모두에서 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria를 적용하였고, 측정 가능한 종괴가 없는 재발성 난소암의 경우에는 GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup)에서 정의한 CA-125 response criteria를 적용하였다. RECIST criteria에 의하면, 완전관해(complete response, CR)는 모든 병변이 완전히 없어진 상태로 4주 이상 유지되는 경우, 부분관해(partial response, PR)는 모든 병변들의 장축의 합계가 적어도 30% 이상 감소한 상태가 4주 이상 유지되는 경우이며 진행성 병변(progressive disease, PD)은 모든 병변들의 장축의 합계가 20% 이상 증가하였거나 새로운 병변이 출현하였을 경우, 무변화(stable disease, SD)는 부분관해에 미치지 못하였거나 진행성 병변만큼 진행하지는 않은 경우로 정의하였다.⁴ CA-125 criteria에 의하면, 먼저 CA-125가 치료 시작 전 적어도 2회 이상 정상치보다 상승되어 있었던 경우, 치료 시작 후 75% 이상 감소가 나타나고 28일 이상 유지될 때를 75% response로, 50% 이상의 감소가 28일 이상 유지될 때를 50% response로 정의하였으며, CA-125가 50%이상 증가하여 28일 이상 유지되는 경우를 진행성 병변으로 정의하였다. 치료 시작 전 CA-125가 정상 범위이었을 경우, 정상범위의 50% 이상 상승하여 28일 이상 유지될 때 진행성 병변으로 정의하였다.⁵

약물의 효과에 대한 평가는 재발성 난소암과 재발성 자궁경부암 환자의 경우 반응률과 무병 생존기간(Progression Free Survival, PFS)으로 확인하였고 자궁경부암 초기치료 후 유지요법으로 복용한 환자들은 무병 생존기간으로 확인하였다. 무병 생존기간은 항암약제를 처음 투여한 날부터 다시 진행성 병변이 확인될 때까지의 기간으로, 연구를 진행하는 시점까지 병의 진행이 확인되지 않은 환자의 경우에는 마지막 외래 방문까지의 기간으로 정의하였다. 한편, 반응을 나타낸 환자들에서는 반응기간(Response Duration)을 조사하였으며, 이는 항암약제에 처음 반응을 보인 시점부터 다시 진행성 병변이 진단될 때까지의 기간으로 정의하였다. 통계적 처리는 SPSS 13.0을 이용하였다

결 과

1. 임상적 특징

Capecitabine 경구 투여를 시행한 31명의 환자 가운데 2회 이상 투여한 경우는 모두 22명이었다. 이 가운데 재발성 상피성 난소암이 9명, 재발성 자궁경부암이 4명, 자궁경부암 일차치료 후 유지요법을 시행한 환자가 9명이었다. 재발성 상피성 난소암 환자 9명의 연령의 중앙값은 49세(43-67세)이고, 4회(2-12회) 가량의 capecitabine 치료를 시행받았다. 모두 FIGO stage IIIC 이상으로 대부분 장액성 선암(serous adenocarcinoma) 소견을 나타내었

다. 재발성 자궁경부암환자 4명은 연령 중앙값이 51세(28-56세)이며 3-5회의 capecitabine 치료를 받았다. FIGO stage IB, IIB가 각각 2명씩이었고 1명의 선암 환자를 제외하고 나머지는 모두 편평세포암(squamous cell carcinoma) 소견을 보였다. 일차치료를 끝낸 후 유지요법으로 capecitabine을 복용한 자궁경부암 환자 9명의 경우, 중앙연령은 43세(32-63세)이고 대부분 6회(2-6회)의 capecitabine 경구 투여가 실시되었다. FIGO stage는 IB가 8명, IIA가 1명이었으며, 조직검사 소견도 마찬가지로 선암이 1명, 편평세포암이 8명 이었다(Table 1).

Table 1. Patients characteristics (n=22)

	Recurrent ovarian cancer	Recurrent cervical cancer	Cervical cancer (for maintenance therapy)
Patient number	9	4	9
Age			
Median (range)	49 (43-67)	51 (28-56)	43 (32-63)
No. of cycles			
Median (range)	4 (2-12)	3.5 (3-5)	6 (2-6)
Regimen	2,500/m ² /day, divided by two, for 14 day	2,500/m ² /day, divided by two, for 14 days	2,000-2,500/m ² /day, divided by two, for 14 days
FIGO staging (initial)	IIIC - 7 IV - 2	IB - 2 IIB - 2	IB1 - 7 IB2 - 1 IIA - 1
Tumor histology	Serous - 8 Endometrioid - 1	SCC - 3 Adenocarcinoma - 1	SCC - 8 Adenocarcinoma - 1

SCC; squamous cell carcinoma

Table 2. Efficacy of capecitabine in patients with recurrent ovarian cancer

	Age	Stage (initial)	No. of previous CTx	Platinum sensitivity	Response	Response duration (months)	Progression free survival (months)
Case 1	43	IIIC	6	Resistant	PR	8	11.0
Case 2	53	IIIC	3	Resistant	SD		17.0
Case 3	47	IIIC	4	Sensitive	SD		3.0
Case 4	47	IV	3	Resistant	PD		2.0
Case 5	61	IV	4	Sensitive	PD		2.0
Case 6	45	IIIC	1	Resistant	PR	9.5	12.5
Case 7	67	IIIC	2	Sensitive	PD		4.0
Case 8	64	IIIC	2	Resistant	PD		1.5
Case 9	49	IIIC	2	Sensitive	PD		3.0
Overall Response					22.2 %	8.75*	3*

CTx; chemotherapy, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease

*Median

Table 3. Efficacy of capecitabine in patients with cervical cancer for a maintenance therapy

	Age	Stage (initial)	Risk factor*		Adjuvant treatment	Progression free survival (months)
			High	Intermediate		
Case 1	57	IB1	+		Radiotherapy	38.5
Case 2	63	IIA	+		CCRT	70.0
Case 3	43	IB1		+++	Chemotherapy	21.5
Case 4	48	IB1		++		19.5
Case 5	50	IB1	+			21.5
Case 6	39	IB1	+	++		19.0
Case 7	40	IB1		++	Radiotherapy	28.5
Case 8	39	IB2		+		35.0
Case 9	32	IB1		+++		24.5
Overall Response						24.5 [†]

CCRT; concomitant chemoradiation therapy

*High Risk Factors: 1. Positive or close margins, 2. Positive lymph node, 3. Microscopic parametrial involvement

Intermediate Risk Factors: 1. Large tumor size, 2. Cervical stromal invasion to the middle or deep one third, 3. Lymph-vascular space invasion

[†]Median

2. 치료반응

9명의 재발성 난소암 환자를 살펴보면 일차치료로 투여한 platinum 제제에 대하여 반응성을 보였던 환자가 4명, 저항성을 보인 환자가 5명이었고, capecitabine을 투여하기 이전에 다른 종류의 약제로 2종류 이하의 항암화학요법을 시행한 경우가 4명, 3종류 이상의 항암화학요법을 시행한 경우가 5명이었다. 이들 가운데 2명에서 부분관해를 나타내어 22.2% (2/9)의 반응률을 보였다. 이들의 약물에 대한 반응기간은 각각 8개월, 9.5개월이었다. 나머지 환자들의 경우, 2명이 무변화를 보였고 5명의 환자에서 진행성 병변을 나타냈다. 전체 9명 환자들의 무병 생존기간의 중앙값(median)은 3개월 이었다(Table 2).

재발성 자궁경부암에서 capecitabine을 투여한 4명의 환자의 경우 모두 진행성 병변을 보였다. 이들의 무병 생존기간의 중앙값은 4개월이었다.

자궁경부암 일차치료 후 유지요법으로 capecitabine 복용을 시행한 9명의 환자들을 살펴보면, 임상적 병기 설정 후 모두 골반내 림프절 절제술을 포함하여 광범위 자궁적출술을 시행받았으며 수술 후 병리학적 소견에서 확인된 위험요인에 근거하여 추가치료를 시행받은 환자가 4명 있었다. 이들 중 1명은 동시항암방사선요법을 시행받았고 2명은 방사선요법, 1명은 항암화학요법을 시행받았다. 이들 9명의 환자 가운데 현재까지 재발이 확

Table 4. Toxicity of capecitabine

	Worst grade (%)				
	0	1	2	3	4
Anemia	22.7	40.9	27.3	9.1	0
Neutropenia	40.9	13.6	31.9	13.6	0
Thrombocytopenia	71.8	4.6	13.6	0	0
Nausea	40.9	50.0	9.1	0	0
Vomiting	54.5	45.5	0	0	0
Diarrhea	68.2	27.3	4.5	0	0
Abdominal pain	59.1	36.4	4.5	0	0
Fatigue	63.6	13.6	18.2	4.6	0
Hand-foot syndrome	45.5	18.2	22.7	13.6	0

인된 경우는 없으며 무병 생존기간의 중앙값은 24.5개월로 나타났다(Table 3).

3. 부작용 및 독성

22명의 부인암 환자들 모두 108회의 capecitabine 경구 복용을 시행받았고, 매 회마다 투여 전 후에 환자의 상태를 파악하는 혈액 검사 및 심전도 검사, 흉부방사선 촬영을 시행하였다. 약물 투여 전날 시행한 일반혈액검사와 약물 투여 끝나고 바로 시행한 일반혈액검사에서 절대호중구 수치가 1,500/mm³ 미만인 경우 colony stimulating factor (CSF)를 투여하였다. 가장 흔한 부작용은 혈

액학적 부작용이었으나 그 정도는 심하지 않았고 회복 가능한 수준이었다. Grade 3 이상의 부작용으로는 호중구 감소증과 수족부증후군(Hand-Foot syndrome)이 각각 13.6%로 가장 높은 빈도로 발생하였다. 그 외 위장관 독성 및 전신 피로 등의 부작용은 모두 경미하거나 회복 가능한 정도였다. 약물과 관련된 사망은 없었다(Table 4).

고 찰

Capecitabine은 체내에서 대사되어 5-Fluorouracil (5-FU)로 전환되는 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR)의 pro-drug 제제이다. Capecitabine은 먼저 간에 있는 carboxylesterase와 deaminase에 의해 대사되어 5'-DFUR을 생성한 다음, 암세포에 존재하는 thymidine phosphorylase (TP)에 의해 5-FU가 되어 DNA 합성 과정을 차단함으로써 항암 활성을 나타낸다.¹ 따라서 capecitabine의 항암효능은 종양 조직내에서 TP의 활성도에 의해 의미있게 좌우되며, 유방암과 대장·직장암과 같이 기존에 5-FU에 대한 반응성이 확인된 암종에 있어서는 치료의 효과를 충분히 기대할 수 있다. Capecitabine은 경구복용을 통하여 거의 100%에 가까운 생물학적 활성을 나타내고 있다. 1,250 mg/m²의 용량을 하루 2회 복용하였을 때, 복용 즉시 신속하게 흡수가 되며, 2시간 이내에 3.9 mg/L의 최고 혈장 농도를 나타낸다. 반면에 5-FU의 경우 2시간 경과 후 0.66 mg/L의 낮은 혈장 농도를 나타내는 것이 확인되었다. 기존의 여러 연구들을 통하여 하루 500-3,500 mg/m² 가량의 capecitabine을 14일간 투여하였을 때 약물 자체나 그 대사산물의 의미있는 축적은 관찰되지 않았다.⁶ Capecitabine은 유방암과 대장·직장암에서 단일제제로서의 효능이 입증되었을 뿐만 아니라,⁷ 다른 기전을 지닌 항암제와의 병합을 통해서도 독성의 증가 위험없이 치료효과를 보이는 것이 증명되었다. 특히 taxanes과 cyclophosphamide와 같은 항암제제는 종양조직 내에서 TP의 활성을 증가시키는 것이 밝혀져 있으므로 이들 약제를 capecitabine과 병용하여 투여하였을 때 약물의 효능에 상승 효과가 있음을 확인하였다.³

Capecitabine은 경구용 항암화학요법제로 개발된 최초의 약물로서 환자의 입원 기간 단축 및 약물 복용의 편의성 등으로 인해 환자의 치료 만족도가 향상되는 장점이

있으며, paclitaxel이나 anthracycline계 약물에 의한 치료에 실패한 전이성 유방암 및 대장·직장암 환자들에게 많이 사용되어 왔다. 현재는 이들 암종 뿐만 아니라, 췌장암, 신장암, 난소암, 자궁경부암 영역에서도 연구가 진행되고 있다.

진행성 상피성 난소암의 경우 적절한 종양 감축술과 platinum과 paclitaxel 복합 항암화학요법이 최적의 일차 치료로 시행되고 있으며, 반응률이 70-80%까지 보고되고 있으나 재발률이 50-75%에 이르며⁸ 이들은 결국 대부분의 항암제에 저항성을 보이는 상태가 되어 사망하게 된다.⁹ 따라서 효과적인 이차항암약제의 선택과 치료는 매우 중요한 과제이며, 현재 topotecan, docetaxel, etoposide, gemcitabine, ifosfamide, liposomal doxorubicin 등의 약제들이 이용되고 있으나,⁹⁻¹⁵ 여러 연구에서 밝혀져 왔듯이 약물에 대한 반응률이 20% 전후에 머물고 있다.

Capecitabine은 상피성 난소암 환자에서 다른 이차항암약제들과 유사한 정도의 치료 효과를 나타내고 있다. Vasey 등은 이전에 platinum과 taxane 제제로 치료를 받은 적이 있는 재발성 상피성 난소암 환자 19명을 대상으로 한 capecitabine의 2상 임상연구에서 32% (6/19)의 반응을 보고하였다.¹⁶ 이 연구에서는 반응성을 CA-125의 측정을 통하여 평가하였으며, 50% 또는 75% 이상의 감소를 보일 때에 약물 반응이 있는 것으로 정의하였다. 이 외에도 8명의 환자가 CA-125가 다소 감소하거나 증가하지 않고 유지하는 양상을 나타내었다. Rischin 등은 platinum제제에 저항성을 보이는 35명의 난소암, 복막암, 종중, 난관암 환자를 대상으로 하여 14일간 2,500 mg/m²/day의 capecitabine을 하루에 두번 분복하는 방법으로 2상 임상연구를 진행하였으며, RECIST criteria와 CA-125 criteria로 치료 효과를 판정하였다. 그 결과 반응률은 9%이었고, 무병 생존기간의 중앙값은 2.3개월이었으며 전체 생존기간의 중앙값은 7.1개월이었다. Grade 3 이상의 부작용은 수족부증후군이 17%, 설사가 9%의 환자에서 발생하였으나 모두 회복 가능한 정도였다.¹⁷ 이와 같이 난소암에 있어서 capecitabine의 치료 효과에 관하여는 아직까지 명확히 밝혀진 바가 없고 발표된 연구마다 차이를 많이 보이고 있어서 이를 규명하기 위하여는 더 많은 기관의 적극적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 본 연구에서는 9명의 재발성 상피성 난소암 환자를 대상으로 하였으며 2명에서 부분관해를 보임으로써 22.2%의

반응률을 나타내었다. 또한 무병 생존기간의 중앙값이 3개월로, 기존의 연구들과 비교하여 볼 때 괄목할 만한 결과를 제시하였다.

한편, 자궁경부암의 경우 human papilloma virus의 연관성이 밝혀지고 예방적 백신이 개발되면서 그 발생률이 많이 감소할 것으로 기대되고 있으나, 유병률이 높은 개발도상국가들에서는 여전히 여성암에서 가장 높은 빈도를 보이고, 사망의 주요 원인이 되고 있다. 재발성 자궁경부암에서는 cisplatin을 기본으로 한 복합항암화학요법이 제한적이나마 효과를 보이는 것으로 보고되고 있으며 단독 투여로도 효과를 기대할 수 있는 약제로는 mitomycin C, melphalan, doxorubicin, bleomycin, methotrexate, irinotecan, paclitaxel, vinorelbine, ifosfamide 등이 소개되어 왔다.¹⁸⁻²³ Fluorouracil (5-FU)은 자궁경부암에서 비교적 우수한 치료 효과가 보고되어 왔다. 초기에 발표된 연구들에서는 9-13% 정도의 반응률을 보이고 있으나, 이후 50%의 반응률을 보고한 연구도 있었다.^{24,25}

앞서 언급한 바와 같이 5-FU에 반응을 하는 암종의 경우에는 capecitabine에 대한 치료효과를 기대할 수 있다. 이와 같은 이유로 자궁경부암에서 capecitabine에 대한 연구가 진행되어 왔으나, 현재까지의 보고들을 보면 단독요법으로의 capecitabine은 재발성 자궁경부암에서 독성의 발현이 적은 안전한 제제이기는 하나 그 효과가 기대에 미치지 못하는 것으로 생각된다. Jenkins 등은 23명의 재발성 자궁경부암 환자를 대상으로 하여 capecitabine의 2상 임상시험을 시행하였다.²⁶ 결과적으로 완전관해, 부분관해는 전혀 없었고 5명의 환자에서 무변화를 나타내었다. 이들의 반응 기간의 중앙값은 3.5개월(3-6.5months)을 나타내었다. Grade 3 이상의 독성반응은 피로감으로 30.4%의 환자에서 호소하였다. 이외에 각각 10% 미만의 복통, 변비, 수족증후군, 오심·구토 증상을 나타내었다. 본 연구에서는 재발성 자궁경부암 환자 4명과 일차치료 후 유지요법으로 사용하는 환자 9명을 대상으로 하였다. 재발성 자궁경부암 환자에서는 capecitabine 복용 후 모두 진행성 병변이 확인되었으며 이들의 무병 생존기간의 중앙값은 4개월 이었다. 유지요법으로 capecitabine을 투여받은 환자들의 경우 재발을 한 경우가 전혀 없었으며 평균 무병 생존기간은 30.89개월로 나타났다. 그러나 이 같은 결과는 임상병기 및 치료방법, 위험요인 등을 고려한 연구가 가능할 때에 직접적인 약

물의 효과에 대하여 논할 수 있을 것이다.

Capecitabine은 경구투여 후 손상되지 않은 분자(intact molecule) 형태로 장을 통과하기 때문에 5-FU와는 다르게 설사와 같은 부작용이 유의성 있게 감소되는 장점이 있다. 가장 빈도가 높게 나타나는 부작용은 오심·구토, 구내염, 복통, 위불쾌감, 변비, 식욕부진 및 탈수증이다. 이들 부작용은 80세 이상의 환자에서 발생하기 쉽다. 그 밖에 일반 부작용으로 수족증후군, 설사, 발진, 피부의 건조, 소양감 또는 변색, 손톱이상, 탈모 등이 있다. 피로감, 쇠약, 현훈감, 두통, 발열, 동통(홍통, 배부통, 관절통, 근육통 등) 수면장애와 미각장애 등이 발생하는 경우도 있다. 다른 암치료법과 마찬가지로 부작용의 위험이 있으며 이들 부작용은 통상, 용량의 변경 또는 투여 중지하면 관리 및 회복이 가능하다.

결론적으로 capecitabine은 단독 항암화학약제로서 부인암 환자들에게 독성 및 부작용이 적은 약물로 치료에 이용할 수는 있겠으나, 그 약물의 치료 효과는 제한적일 것으로 보여진다. 향후 여러가지 요인들을 고려한 다기관, 전향적 연구가 진행된다면 부인암 영역에서의 capecitabine의 효용성과 안정성을 밝힐 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Morei K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1274-81.
2. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kicha W, Dalley D, Pazdur R, et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1337-45.
3. Ishitsuka H. Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Invest New Drugs* 2000; 18: 343-54.
4. 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.
5. Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, Bond SJ, McClean P. Selection of active drugs for ovarian cancer based on CA-125 and standard response rates in phase II trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1733-9.
6. Mackean M, Planting A, Twelves C, Schellens J, Allman D, Osterwalder B, et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin*

- OncoL 1998; 16: 2977-85.
7. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-93.
8. Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PJ. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1597-632.
9. Ozols RF. Update of the NCCN ovarian cancer practice guidelines. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11: 95-105.
10. Kavanagh JJ, Kudelka AP, de Leon CG, Tresukosol D, Hord M, Finnegan MB, et al. Phase II study of docetaxel in patients with epithelial ovarian carcinoma refractory to platinum. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 837-42.
11. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 405-10.
12. Lund B, Hansen OP, Theilade K, Hansen M, Neijt JP. Phase II study of gemcitabine in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1530-3.
13. Markman M. Second-line treatment of ovarian cancer with single-agent gemcitabine. *Semin Oncol* 2002; 29: 9-10.
14. Maurel J, Zorrilla M, Puertolas T, Anton A, Herrero A, Artal A, et al. Phase I trial of weekly gemcitabine at 3-h infusion in rrefractory, heavily pretreated advanced solid tumors. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 713-7.
15. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-22.
16. Vasey PA, McMahon L, Paul J, Reed N, Kave SB. A phase II trial of capecitabine (Xeloda) in relapsed ovarian cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1843-8.
17. Rischin D, Phillips KA, Friedlander M, Harnett P, Quinn M, Richardson G, et al. A phase II trial of capecitabine in heavily pre-treated platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 417-21.
18. Malkasian Jr GD, Decker DG, Jorgensen EO. Chemotherapy of carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1976; 5: 109-20.
19. Thigpen JT. Single agent chemotherapy in carcinoma of the cervix. In: Surwit EA, Alberts DS, editors. *Cervix Cancer*. Boston: Martinus Hijhoff; 1987. p.119-36.
20. Morris M, Brader KR, Levenback C, Burke TW, Atkinson EN, Scott WR, et al. Phase II study of vinorelbine in advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1094-8.
21. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, Lentz SS, Photopulos G. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 792-5.
22. Vershraegen CF, Levey T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman R, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997; 15: 625-31.
23. Thigpen JT, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cisplatin 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.
24. Look KY, Blessing JA, Gallup DG, Lentz SS. A Phase II trial of 5-fluorouracil and high dose leucovorin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 439-41.
25. Kaern J, Trope C, Sundfoer K, Kristensen GB. Cisplatin/5-fluorouracil treatment of recurrent cervical carcinoma: a phase II study with long term follow-up. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 387-92.
26. Jenkins AD, Ramondetta LM, Sun C, Johnston T, Wolf JK, Bodurka DC, et al. Phase II trial of capecitabine in recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 840-4.

Effectiveness and safety of oral capecitabine in patients with gynecologic cancers

Hang Jo You¹, Yong Man Kim, Shin Wha Lee, Dae-Yeon Kim, Dae-Shik Suh,
Jong-Hyeok Kim, Young-Tak Kim, Joo-Hyun Nam, Jung-Eun Mok²

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Ulsan, Ulsan University Hospital¹, Ulsan, Asan Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil Hospital², Seoul, Korea

Objective : To determine the efficacy and safety of capecitabine in patients with gynecologic cancers as adjuvant chemotherapy or maintenance treatment.

Methods : In this study, patients who were treated with capecitabine between January 2000 and June 2007 at Asan Medical Center, Seoul, Korea were reviewed. Thirty-one patients with gynecologic cancers were included 16 patients with recurrent ovarian cancer, 9 patients with cervical cancer after initial treatment, and 6 patients with recurrent cervical cancer. These patients' data were analyzed by review of medical records and pathologic and laboratory reports retrospectively. Response was assessed by both RECIST criteria for patients with measurable disease and CA 125 criteria in patients with ovarian cancer and National Cancer Institute criteria for progression, response, and toxicity were utilized in cervical cancer.

Results : Capecitabine was given at a dosage of 2,000–2,500 mg/m²/day orally in a divided dose daily for 14 days followed by a 7-day rest period in all patients. Nine patients with ovarian cancer were treated with more than 2 cycles and their median age was 49 years (43–67). Two patients showed a partial response and the median progression free survival was 3 months. Nine patients with cervical cancer after initial treatment were in the complete response state and their median progression free survival was 24.5 months. No partial or complete responses were seen in 6 patients with recurrent cervical cancer. There was no severe toxicity.

Conclusion : Although capecitabine is a well-tolerated regimen, as a single agent, it produces minimal benefit in recurrent ovarian and cervical cancer population.

Key Words : Capecitabine, Ovarian cancer, Cervical cancer
