간세포암 환자에서 doxorubicin과 cisplatin 복합 화학 요법에 대한 제 2상 임상연구

인제대학교 의과대학 내과학 교실, 계명대학교 의과대학 내과학 교실[2], 이화여자대학교 의과대학 내과학 교실[3], 가천대학교 의과대학 내과학 교실[4], 한양대학교 의과대학 내과학 교실[5], 서울 위생병원 내과[6]

강보리 · 유영진 · 김성록 · 송홍석[2] · 이순남[3] · 신동복[4] · 안명주[5] · 박연희[6]

=Abstract=

A phase II study of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma

Bo Lee Kang, M.D., **Young Jin Yuh,** M.D., **Sung Rok Kim,** M.D., **Hong Suk Song,** M.D.[2], **Soon Nam Lee,** M.D.[3], **Dong Bok Shin,** M.D.[4], **Myung Ju Ahn,** M.D.[5] and **Yeon Hee Park,** M.D.[6]

Department of Internal Medicine, Sanggye paik hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea;
Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu[2], Korea;
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womens University[3], Seoul Korea;
Department of Internal Medicine, Gachon Medical School, Incheon[4], Korea;
Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine[5], Seoul, Korea;
Department of Internal Medicine, Seoul Adventist Hospital[6], Seoul, Korea

Background : There still is no standard treatment for the patients with advanced hepatocellular carcinoma. Both doxorubicin and cisplatin have modest activity with the response rates less than 20%, but have synergistic effect. This prospective phase II trial was performed to determine the efficacy and toxicity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma.

Methods : Patients with advanced hepatocellular carcinoma were entered into this study. Eligibility criteria are described below: histologically proven HCC or mass lesion on radiogram with liver cirrhosis and serum a-fetoprotein level≥400 ng/mL, UICC stage IV, recurred after any loco-regional treatment, no prior cytotoxic chemotherapy, measurable disease, ECOG performance scale 0~2, age 18~65 year old, adequate bone marrow, cardiac and renal function, total bilirubin ≤ 3 mg/dL, Child's hepatic risk A or B. Doxorubicin 50 mg/m^2 and cisplatin 100 mg/m^2 on day 1 were administered intravenously every 3 weeks. This protocol was modified after enrollment of 16 patients due to toxicities. In the modified regimen, the dose of doxorubicin was reduced to 40 mg/m^2 and

• 접 수 : 2004년 7월 14일
• 통 과 : 2004년 9월 22일
• 교신저자 : 김성록, 서울시 노원구 상계7동 761-1, 상계백병원 혈액종양내과(139-707)
E-mail : sungrkim@sanggyepaik.ac.kr
* 본 논문은 1999년도 인제대학교 학술연구비 보조에 의한 것임.
* 본 논문은 2002년 내과추계학회 구연발표 내용임.

cisplatin to 75 mg/m^2.

Results : Between January 1997 and August 2002, 23 patients were enrolled into this study. Among them, 21 patients were evaluable for response. 6 patients (28.6%, 95% CI: 8.9~48.1%) had an objective response. The median time to progression was 162 days. The median duration of survival was 144 days and 794 days in patients without response and with response, respectively. This difference was statistically significant. Four patients lived longer than a year. Grade 3 or 4 neutropenia and thrombocytopenia were observed in 26.1% and 24.9% of all the cycles, respectively.

Conclusion : Doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy may be effective and may have survival benefit especially in the responders with acceptable toxicities.(Korean J Med 68:203-210, 2005)

Key Words : Hepatocellular carcinoma; Doxorubicin; Cisplatin

서 론

간세포암은 국내에서는 남녀 모두에서 암으로 인한 사망율 3위를 차지하며[1], 전세계적으로도 남성에서는 5번째, 여성에서는 8번째로 흔한 중요한 질환으로, 특히 우리나라를 포함한 극동지방에 흔하다[2].

간세포암에 대한 가장 좋은 치료법은 조기에 발견하여 수술을 시행하는 것이다[3]. 그러나 간세포암이 흔한 극동지방에서는 간경화가 동반되는 경우가 흔하고, 이 경우 수술로 인한 사망율은 10%가 넘는다[4]. 또, 진단 당시 근치적 수술이 가능한 경우는 전체 간세포암 환자의 약 10~15%에 불과하다[5].

현재 근치적 수술이 불가능한 환자에게는 경피적 알콜 주입술, 간동맥 색전술, 냉동융해요법(cryoablation), 온열요법 등 다양한 국소요법들이 사용되고 있다[6]. 그러나 이런 국소요법이 모든 간세포암 환자에서 가능한 것은 아니며, 근치적 국소요법이 불가능한 간세포암 환자의 평균 생존기간은 약 2개월 이내로 알려져 있을 정도로 예후가 매우 나쁘다[7].

근치적 국소요법이 불가능한 간세포암에 대한 표준요법은 현재까지 없다. 간세포암에서 가장 많이 연구가 진행되었고, 비교적 효과적이라고 알려진 doxorubicin도 관해율은 10~30% 정도에 불과하며, 생존기간이 4개월 미만으로 생존기간의 연장은 분명하지 않다[8, 9]. 한편, cisplatin은 간세포암에서 그 효과가 높지 않았으나[10], 소아의 간모세포종에서는 doxorubicin과 병합하여 사용하였을 때, 종양의 크기가 감소하는 효과를 보여 cisplatin과 doxorubin의 항암효과의 상승작용이 있음을 보고하였다[11]. 현재까지 cisplatin과 doxorubicin 복합화학요법을 간세포암에 사용했을 때의 효과에 대한 보고는 많지 않다. 한 연구에서 14예의 간세포암 환자를 대상으로 cisplatin 60 mg/m^{2}와 doxorubicin 60 mg/m^{2}를 각각 제1일에 정주하며, 치료는 3주마다 반복 시행한 결과, 5예(36%)에서 부분관해가 있었다고 보고하였다[12]. 그러나 이 연구는 대상 환자 수가 많지 않다는 단점이 있다.

간세포암에 대한 전신요법에 대해서는 세포 독성을 가진 항암화학요법 이외에 다양한 방법이 실험되고 있다. 특히 남성 간세포암에서는 에스트로젠 수용체[13]나 안드로젠 수용체[14]에 양성을 보이는 경우가 있어 타목시펜[15]이나 항안드로젠[16]과 같은 호르몬 길항제들과 인터페론의 효과[17]에 대해 연구가 진행되고 있으며, 혈관 생성 억제제로 알려져 있는 thalidomide에 대한 연구[18]들이 진행되고 있으나, 이런 연구들이 아직은 만족스러운 치료 효과를 보이지는 못하고 있다. 그러나 최근 활동도와 간기능이 좋은 환자에서 전신적 항암 화학요법이 비교적 좋은 결과를 보이고 있고 Okada 등[19]은 간문맥정맥혈전의 부재와 60세 미만의 연령을 좋은 예후 조건으로 보고하고 있어 간기능과 전신 상태가 비교적 양호한 진행성 간세포암 환자에게 있어 전신적 항암 화학요법 투여의 효과 가능성을 시사하고 있다.

이에 저자들은 근치적 수술이 불가능한 간세포암에서 doxorubicin과 cisplatin (AP) 복합화학요법을 시행하여 그 효과와 안전성을 검토하고자 이 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

대상 환자의 선정 기준은 다음과 같았다.

(1) 조직 또는 세포학적으로 진단받은 간세포성 간암이거나, 또는 간경변이 있으며 초음파나 자기공명영상 또는 전산화단층촬영에서 직경 5 cm 이상의

종괴가 있고, 혈청alpha-fetoprotein이 400 ng/mL 이상인 경우

(2) 진행성이거나 (UICC stage IV), 수술 등의 국소 치료를 거부한 경우

(3) 이전에 세포독성 항암제를 사용하지 않았을 때

(4) 절제 수술이나 간동맥주입요법 등의 국소 치료 후 악화되거나, 재발된 간암

(5) 측정 가능한 병변이 있을 때

(6) 작업 능력은 ECOG 기준으로 0-2이며, 나이는 18세 이상 65세 이하

(7) 치료 시작 전 검사실 검사에서 과립구 수 1,800/uL 이상 혈소판 75,000/uL 이상, 혈색소 9 g/dL 이상, 총 빌리루빈 3.0 mg/dL 이하, 크레아티닌청소율 50 mL/min 이상, Child 간 위험도 분류에서 A 또는 B 일 때

(8) 심부전(좌심실 박출계수 < 45%)이나, 다른 심한 심장 질환이 없을 때

(9) 환자에게 치료에 대한 동의서를 받았을 때

2. 치료 방법 및 용량 조절

doxorubicin 50 mg/m^{2}와 cisplatin 100 mg/m^{2}을 각각 제1일에 정주하였다. 이 치료는 3주 마다 반복하였다. 그러나 연구 진행 도중 약물 독성에 의한 사망 환자가 1명 발생하여, 이후에는 doxorubicin 40 mg/m^2, cisplatin 75 mg/m^{2}으로 각각 감량하여 같은 방법으로 투여하였다.

치료 2주기부터 치료 시작 직전에 시행한 검사 결과에 따라 표 1과 같이 약물의 용량을 조절하였다. 치료 직전에 시행한 과립구 수치가 1,500/mm^3 미만이거나, 혈소판 수치가 50,000/mm^3 미만인 경우에는 그 이상으로 회복될 때까지 치료를 연기하였다. 또, 치료 후에는 매주 전혈구계산을 시행하였으며, 최저기 과립구나 혈소판이 각각 500/mm^3 또는 25,000/mm^3 미만이면, 다음 주기부터 doxorubicin을 10% 감량하여 투여하였다.

3. 치료 효과의 판정

치료 효과는 WHO 정의에 따라 완전 관해, 부분 관해, 불변, 진행으로 각각 분류하였다.

완전 관해는 종양이 완전 소실된 경우로 부분관해는 종양 면적의 감소율이 50% 이상이면서 4주 이상 반응이 지속된 경우, 불변은 종양크기 감소율이 50% 이내이거나 증가율이 25% 이내인 경우, 진행은 새로운 병소가 발생하거나 종양의 크기가 25% 이상 증가한 경우로 정의하였다.

약물에 의한 독성 정도는 NCI 정의에 의한 정도로 분

Table 1. Dose modification schedules

Pre-treatment evaluation			Cisplatin (%)	Doxorubicin (%)
Granulocyte (/mm^3)		Platelet (/mm^3)		
≧ 1,800	and	≧ 75,000	100	100
1,500 - 1,799	and/or	50,000 - 74,999	100	75
< 1,500	and/or	< 50,000	*	*
Total bilirubin (mg/dL)				
< 1.5			100	100
1.5 - 3.0			100	50
> 3.0			Off protocol	Off protocol
Creatinine clearance (mL/min)				
≧ 50			100	100
30 - 49			50	100
< 30			Off protocol	Off protocol
Neurotoxicity (NCI† grade)				
0 - 1			100	100
2			50	100
≧ 3			Off protocol	Off protocol

* 전혈구 검사를 매주 시행하여 granulocyte 1,500/mm^3, platelet 50,000/mm^3 이상이 될 때까지 항암제 투여를 연기한다.
† National Cancer Institute

류하였다.

4. 통계 분석

진행성 간세포암의 표준 치료법이 없고 단일제제로서 반응율이 20% 이내이므로 Simon two-stage phase II design에 따라 연구 계획 당시 37예로 계획하였으나 68개월 동안 23예만이 참여할 정도로 대상 환자가 적어 연구를 중단하였다.

진행까지의 기간은 치료 시작일에서 복부초음파나 컴퓨터단층촬영 또는 자기공명영상으로 병변의 진행이 확인된 날까지의 기간으로 정의하였고, 생존 기간은 치료 시작일에서 사망일까지의 기간으로 정의하였다. 생존기간은 SPSS (version 10.0)를 이용하여 Kaplan-Meier 방법으로 측정하였으며, 평균 생존 기간은 생명표 방식에 의하여 중앙값를 산출하였고, p-value는 log-rank test로 분석하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

1997년 1월부터 2002년 8월까지 총 23예가 이 연구에 포함되었다. 그 중 1예는 치료 도중 약물 투여를 거부하였으며, 1예는 1회의 치료 후 평가가 이루어지기 전에 사망하여, 평가가 가능한 증례는 이 2예를 제외한 21예이었다. 처음에는 doxorubicin 50 mg/m^2, cisplatin 100 mg/m^2 (치료방법 1)로 투여하였으나, 약물 독성에 의한 패혈증 사망이 1예에서 발생하였다. 그 이후 연구에 포함된 7예(33.3%)에서는 doxorubicin 40 mg/m^2, cisplatin 75 mg/m^2 (치료방법 2)로 용량을 감량하여 투여하였다. 21예 중 3예는 치료 시작시에 고빌리루빈혈증으로 인하여 doxorubicin을 50% 감량 투여하였고, 이 중 1예는 1주기 치료 후 고빌리루빈혈증은 호전되었으나 호중구 감소증으로 인하여 doxorubicin을 원래 용량의 75%로 감량 투여하였다. 나머지 2예는 지속적인 고빌리루빈혈증으로 1주기 이후에도 지속적으로 doxorubicin을 50% 감량 투여하였다.

21예 중 남자가 16예, 여자가 5예이었으며, 나이의 중앙값은 52세(34~64세)였다. 병기는 4기가 19예(90.5%), 3기가 2예(9.5%)이었다. 3기 증례들은 모두 국소 치료를 시행하였으나 진행하여서 국소요법에 효과가 없는 것으로 판정된 경우였다. 활동도는 ECOG 기준으로 0,1,2가 각각 8예(38.1%), 12예(57.1%), 1예(4.8%)이었다. 혈청 alpha-fetoprotein 농도는 400 ng/mL 이상이 19예(90.5%)였다. 항암제 투여 횟수의 중앙값은 4회(1~13회)였다(표 2).

2. 치료 효과

완전 관해는 없었고, 부분 관해는 6예(28.6%), 불변 10예(47.6%), 진행 5예(23.8%)로 반응율은 28.6% (95% CI: 8.9~48.1%)이었다(표 3).

치료방법 1이 사용된 14예에서는 반응율이 35.7% (95% CI: 22.9~48.5%)이었으며, 치료방법 2가 사용된 7예에서는 반응율이 14.3% (95% CI: 1.1~27.5%)이었다. 두 군사이에 반응율의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

Table 2. Patients characteristics

No. of patients	23
No. of assessable patients	21
Age, year (median)	34-64 (52)
No. of treatment cycles (median)	1-6 (4)
Sex	
Male	16 (76.2%)
Female	5 (23.8%)
Stage	
III	2 (9.5%)
IV	19 (90.5%)
Performance status	
ECOG* 0	8 (38.1%)
ECOG* 1	12 (57.1%)
ECOG* 2	1 (4.8%)
Serum AFP†	
> 400 ng/mL	19 (90.5%)
≤ 400 ng/mL	2 (9.5%)

*Eastern Cooperative Oncology Group
†alpha-fetoprotein

Table 3. Response to treatment

Complete response	0 (0%)
Partial response	6 (28.6%)
Stable disease	10 (47.6%)
Progressive disease	5 (23.8%)

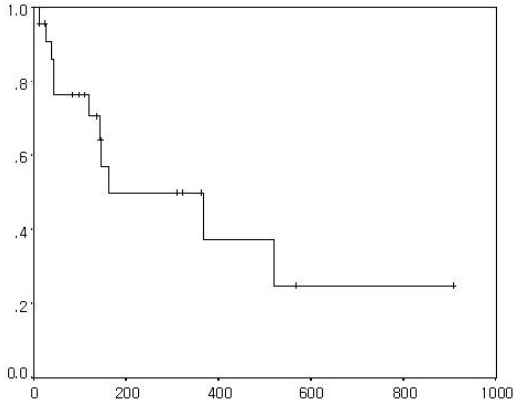

Figure 1. Time to progression

Figure 2. Overall survival

평가가 가능한 21예에서 진행까지의 기간은 11~906^{+}일(중앙값 162일)이었다(그림 1). 진행까지의 기간에 치료 방법 1과 치료 방법 2 사용여부가 유의한 영향을 미치지는 않았다. 전체 생존기간은 22^{+}~906^{+}일(중앙값 321일)이었다(그림 2). 한편, 약물에 반응이 있었던 6예의 생존기간은 124~906^{+}일(중앙값 794일)이었으며, 반응이 없는 16예의 생존 기간은 22^{+}~386일(중앙값 144일)이었다(그림 3). 반응이 있었던 군과 반응이 없었던 군 사이에는 생존기간의 유의한 차이가 관찰되었다(p=0.022). 치료 방법 1과 치료 방법 2 사이에 생존기간의 유의한 차이는 역시 관찰되지 않았다.

3. 부작용(표 4)

총 84회의 항암제가 투여되었다. 혈액학적 부작용으로는 호중구 감소증 3도가 11예의 환자에서 15회(17.8%), 4도가 5예에서 7회(8.3%), 혈소판 감소증 3도가 5예에서 11회(13.0%), 4도가 5예에서 10회(11.9%)로 각각 관찰되었다. 이 중 4예에서 투여 약물의 용량 조절이

Figure 3. Overall survival by response to treatment

Table 4. Toxicities of AP regimen

	Hematologic toxicities (%)			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Neutropenia	9 (10.7)	25 (29.7)	15 (17.8)	7 (8.3)
Thrombocytopenia	17 (20.2)	4 (4.7)	11 (13.0)	10 (11.9)
	Non-hematologic toxicities (%)			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Nausea	14 (16.6)	12 (14.2)	6 (7.1)	1 (1.1)
Vomiting	0 (0)	7 (8.3)	2 (2.3)	0 (0)

필요하였는데, 호중구 감소증 4회, 혈소판 감소증 1회에서 다음 주기의 약물 투여까지 검사상 호전이 보이지 않아 doxorubicin의 용량을 이전 투여 용량의 75%로 감량 투여하였다. 독성으로 인한 약물 감량이 필요한 환자 중 치료방법 2의 용량으로 투여한 환자가 2예이었으며 각각 1회의 호중구 감소증을 보였고, 호중구 감소로 인한 증상은 없었으며 자연 치유되었다. 비혈액학적 부작용으로는 3도 이상의 오심이 5예에서 7회(8.2%), 3도 이상의 구토가 2예에서 2회(2.3%) 관찰되었다. 그 외에 고빌리루빈혈증이 2예에서 4회 있었으나 그 정도가 경미하고 보존적 요법으로 호전되었고, 신독성에 의한 크레아티닌 상승을 보인 경우가 2예에서 3회 발생하여 cisplatin을 50% 감량 투여하였다. 1예에서 조기 사망이 관찰되었는데, 53세 남자로 치료 시작 후 12일째에 호중구 감소성 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

지금까지 조기 간세포암은 종양의 크기, 위치, 개수에 따라 수술적 방법, 국소적 치료 또는 간이식을 시행하고, 진행성 간세포암은 전신적인 항암제 투여를 시도해 왔다. 그러나 수술이 가능한 환자는 15%에 지나지 않으며[20] 수술을 시행한 경우라 하더라고 5년 안의 재발율은 약 83%로 간세포암의 치료 예후는 매우 나쁘다[21]. 또한 수술이 불가능한 진행성 간세포암에 대한 치료 효과는 다양한 화학요법이 시도되었음에도 불구하고 치료 반응율은 20~30%로 매우 저조한 성적을 보이고 있다. 간세포암에 비교적 효과적으로 알려진 doxorubicin도 생존기간은 4개월 미만으로 생존기간의 연장 효과가 크지 않음[8, 9]은 이미 알려진 사실이다.

진행성 간세포암의 전신적 항암 화학요법의 치료 효과에 대한 국내의 보고를 보면 1989년에 서 등[22]은 복수를 동반한 환자와 동반하지 않은 환자 두 군으로 나누어 epirubicin, cisplatin, 5-FU를 투여하여 대조군과 비교하였다. 복수를 동반한 환자군은 2.6%의 반응율을 보였고 반응군의 중앙 생존기간이 18주로 나타나 대조군에 비해 치료 효과가 없는 반면, 복수를 동반하지 않은 환자군에서는 부분관해를 보인 환자가 18.7%였고, 반응군에서의 중앙 생존기간은 48주로 복수의 유무에 따른 현저한 치료 효과의 차이(p<0.05)를 보고하였다. 박 등[23]은 1996년도에 ifosfamide와 doxorubicin을 투여하여 ifosfamide 단독 투여군과 비교하였다. Ifosfamide 단독 투여군은 부분관해율 8%,생존기간 2.5개월(0.5~8.5개월)인 반면 복합 투여군에서의 부분 관해율은 19%, 생존기간 4개월(0.5~10개월)로 생존기간의 유의한 차이(p<0.05)를 보였다. 최근 PIAF (cisplatin, recombinant interferon alfa-2b, doxorubicin and fluorouracil) 복합 화학요법으로 neoadjuvant 치료를 통해 진행성 간세포암의 완치를 보고[24, 25]한 바가 있는데 PIAF에 대한 치료 반응율은 26%였고, 중앙생존기간이 8.9개월로 치료 반응율과 생존 기간은 국내 보고와 유사하였다. 반응군 중 9명의 환자가 수술을 시행 받아 8명이 완치를 판정받았으며 생존기간은 7.6~25.8개월이었다.

본 연구에서는 진행성 간세포암 환자를 대상을 doxorubicin과 cisplatin 복합화학요법을 시행한 결과, 28.6%의 반응율이 관찰되었다. 이 반응율은 1997년도에 원발성 간세포암 환자를 대상으로 doxorubicin 60 mg/m^{2}과 cisplatin 60 mg/m^2 용량의 복합화학요법을 시행한 이 등[2]이 보고한 36%의 반응율과 비교할 때 다소 낮은 수치이지만, 환자군이 작아 의미 있는 차이는 아닐 것으로 생각한다. 한편, 치료 독성으로 인한 사망 때문에 용량을 줄이기 전에 사용하였던 doxorubicin 50 mg/m^{2}과 cisplatin 100 mg/m^2 치료 방법 1에서는 반응율이 35.7%로 이 등의 보고와 유사하였다. 본 연구에서 사용된 두 가지 치료 방법 간의 반응율에 있어 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았지만, 보다 많은 용량이 투입되었을 때가 그렇지 않은 경우보다 35.7%와 14.7%로 반응율이 더 높은 경향을 보여 용량 의존성이 있음을 알 수 있었다. 그러나 두 군 사이에 두 배가 넘는 반응율의 차이에도 불구하고 통계적으로 유의한 차이가 없는 것은 증례 수의 부족으로 인한 것으로 생각한다.

본 연구에서는 치료 효과에 부분 관해 이상의 반응을 보인 군과 반응이 없었던 군의 생존기간이 각각 중앙값 794일(124~906일)과 144일(22~386일)로 통계적으로 유의하게 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 과거의 다른 보고와 비교해 볼 때 현저한 생존기간의 연장을 보인 것은 총 빌리루빈이 3.0 mg/dL 이하, Child 간 위험도 분류 A, B의 비교적 간기능이 좋은 환자를 대상으로 한 결과로 생각한다. 이 등[2]의 보고에서도 총 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이하이고, 간성혼수나 조절이 안되는 복수가 있는 환자를 제외하여 비교적 간기능 및 전신 상태가 좋은 환자를 대상으로 치료를 한 결과 반응군과 비반응군의

생존기간이 각각 63주(17~63주), 14주(8~25주)로 반응군에서 유의한 연장이 관찰되었다. Leung의 PIAF 복합화학요법도 중앙 나이 46세의 비교적 나이가 젊고 Okuda stage I, II 의 간기능이 좋은 환자를 대상으로 neoadjuvant 치료를 함으로써 진행성 간세포암도 완치가 가능함을 보였다[25]. 특히 본 연구에서 가장 긴 생존기간을 보인 경우가 906일이고, PIAF neoadjuvant 치료를 통해 완치된 환자 중 가장 긴 생존 기간을 보인 경우가 25.8개월이라는 것을 눈여겨 볼 필요가 있다. 이는 간세포암 환자의 사망 원인이 간기능 부전과 위장관 출혈 등의 기저 간경화 및 그 합병증에 의한 경우가 많은 것[12, 4]을 고려할 때 비록 전신적 항암요법이 반응율은 낮지만 간기능이 좋은 환자에게 적극적인 항암 치료와 보조적 치료를 시행함으로써 생존기간을 유의하게 연장시킬 수 있음을 보여주고 있다.

Doxorubicin과 cisplatin의 부작용으로 골수억제로 인한 호중구 감소증과 혈소판 감소증을 보일 수 있는데 대부분은 그 정도가 심하지 않고 자연적으로 호전되는 양상을 보인다. 그러나 치료 방법 A에서 환자들에게 실제 투여된 약물 강도가 본 연구 시작 당시 계획한 용량의 75%만이 투여됐음에도 불구하고 연구 도중 1예에서 호중구 감소증으로 인한 패혈증 사망이 발생하였다. 그래서 혈액학적 독성 발생시 20~40%의 약물 감량의 관례에 따라 사망 발생 이후 환자 7예에서는 doxorubicin 20%, cisplatin 25%의 약물 감량을 시행하였다. 감량 투여 이후 호중구 감소증으로 인한 심각한 합병증은 발생하지 않았다. 간세포암 환자는 신장 기능도 저하되어 있는 경우가 많기 때문에 cisplatin이 포함된 치료 약제를 선택하는 것이 논란이 될 수 있으며, 조절하기 어려울 정도의 독성이 있었다는 보고[8]도 있다. 그러나 저자들이 관찰한 바에 의하면, 화학항암요법 투여 중에 일시적인 신독성을 보인 사례는 있었으나, 치료 및 예후에 영향을 미칠 만큼 심각한 신독성은 관찰되지 않았다. 또한 doxorubicin 단일 요법을 사용한 연구 결과[6, 7]들과 비교할 때 독성면에서 큰 차이를 보이지 않아, 향후 cisplatin을 포함한 치료 방법과 포함하지 않은 치료 방법 간의 효과 및 부작용에 대한 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구 결과도 아직은 증례 수가 많지 않으며, 만족스러울 만큼 높은 반응율을 보인 것은 아니라고 생각하지만, 지금까지 알려진 것과는 달리 간세포암이 항암치료에 반응을 하는 종양이며, 적어도 간기능이 심각하게 손상되지 않은 환자에서는 비교적 안전하게 항암화학요법을 시행할 수 있고 생존 기간이 현저히 향상될 가능성이 있다는 것을 보여 준다. 앞으로 치료 반응자와 장기 생존자의 분석을 통해 치료 대상에 대한 연구와 좀 더 다양한 환자군과 대규모의 연구를 통해 전신항암요법의 치료 반응 및 용량 조절을 조사할 필요가 있다. 또한 세포독성 항암화학요법 외의 효과적이고 독성이 적은 전신요법의 개발이 시급할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 국소요법이 불가능한 진행성 간세포암 환자를 대상으로 doxorubicin과 cisplatin 복합화학요법의 효과와 안전성을 알아보기 위하여 전향적 2상 연구를 시행하였다.

방법 : 진행성 간세포암으로 근치적 국소요법이 불가능한 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 치료는 doxorubicin 50 mg/m^{2}과 cisplatin 100 mg/m^{2}을 각각 제 1일에 정주하였으며, 이 치료를 매 3주마다 반복하였다. 그러나 치료 독성으로 인한 사망 환자가 발생하여, 그 이후에는 doxorubicin은 40 mg/m^2, cisplatin은 75 mg/m^{2}로 감량하여 치료하였다.

결과 : 1997년 1월에서 2002년 8월까지 전체 23예가 이 연구에 등록되었다. 그 중 21예에서 평가가 가능하였다. 완전관해는 없었으며, 부분관해는 6예로 반응율은 28.6% (95% CI: 8.9-48.1%)이었다. 진행까지 기간의 중앙값은 162일이었다. 전체 생존기간의 중앙값은 321일이었으며, 반응이 있었던 군의 생존기간 중앙값은 794일, 반응이 없었던 군의 생존기간 중앙값은 144일이었다. 이 두 군 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 총 84회의 치료 중에서 3도 이상의 호중구 감소와 혈소판 감소는 각각 26.1%와 24.9%가 관찰되었다. 치료 부작용과 연관된 사망이 1예에서 관찰되었다.

결론 : Doxorubicin과 cisplatin을 복합한 항암화학요법은 진행성 간세포암에서 생존기간의 연장 효과를 보였으며, 독성면에서도 비교적 안전하였다.

REFERENCES

1) 보건복지부, 국립암센터. 한국중앙암등록사업 22차 연례보고서 요약발표. *2003*
2) 김정룡, 이준성, 이한주, 이효석, 윤용범, 송인성, 박재

형. 간세포암의 자연경과와 여러 치료방법에 따른 생존율에 관한 연구. 대한내과학회지 *45:141-153, 1993*

3) Bosch FX, Ribes J, Borras J. *Epidemiology of primary liver cancer. Semin Liver Dis 19:271-285, 1999*
4) Tsuzuki T, Sugioka A, Ueda M, Iida S, Kanai T, Yoshii H, Nakayasu K. *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Surgery 107:511-520, 1990*
5) Choi TK, Edward CS, Fan ST, Francis PT, Wong J. *Results of surgical resection for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 37:172-175, 1990*
6) Barnett CC Jr, Curley SA. *Ablative technique for hepatocellular carcinoma. Semin Oncol 28:487-496, 2001*
7) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. Cancer 56:918-928, 1985*
8) Johnson PJ, Williams R, Thomas H, Sherlock S, Murray-Lyon IM. *Induction of remission in hepatocellular carcinoma with doxorubicin. Lancet 1:1006-1009, 1978*
9) Chlebowski RT, Brzechwa-Adjukiewicz A, Cowden A, Block JB, Tong M, Chan KK. *Doxorubicin (75 mg/m^2) for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results. Cancer Treat Rep 68:487-491, 1984*
10) Falkson G, Ryan LM, Johnson LA, Simson IW, Coetzer BJ, Carbone PP, Creech RH, Schutt AJ. *A random phase II study of mitoxantrone and cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma: an ECOG study. Cancer 60:2141-2145, 1987*
11) Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, King DR, Ablin AR, Quinn JJ, Feusner J, Campbell JR, Lloyd DA, Cherlow J. *Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. J Clin Oncol 9:2167-2176, 1991*
12) 이정애, 강윤구, 김창민, 이진오, 강태웅. 원발성 간세포암 환자에 대한 AP (doxorubicin, cisplatin) 복합화학요법에 대한 치료효과. 대한암학회지 *29:103-110, 1997*
13) Nagasue N, Ito A, Yukaya H, Ogawa Y. *Estrogen receptors in hepatocellular carcinoma. Cancer 57:87-91, 1986*
14) Nagasue N, Ito A, Yukaya H, Ogawa Y. *Androgen receptors in hepatocellular carcinoma and surrounding parenchyma. Gastroenterology 89:643-647, 1985*
15) CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 352:17-20, 1998*
16) Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, Cirera L, Cervantes A, de Greve J, Paillot B, Buset M, Nitti D, Sahmoud T, Duez N, Wils J. *Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. J Clin Oncol 16:411-417, 1998*
17) The Gastrointestinal Tumor Study Group. *A prospective trial of recombinant human interferon alpha 2B in previously untreated patients with hepatocellular carcinoma. Cancer 66:135-139, 1990*
18) Lin AY, Brophy N, Fisher GA, So S, Biggs C, Yock T, Levitt L. *Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. ASCO proceedings: abstr No. 2202, 2002*
19) Okada S. *Chemotherapy in hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 45:1259-1263, 1998*
20) Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MS. *Gastrointerstinal and liver disease. 7th ed. p1585, Sanders, 2002*
21) Tang ZY. *Surgery of hepatocellular carcinoma: current status and future prostects. J Gastroenterol Hepatol 15S:11-12, 2000*
22) 서승연, 이성계, 한병훈, 이상욱, 구자영, 박병채. 진행성 간세포암에 대한 epirubicin, cisplatin 및 5 -FU 병용화학요법의 치료효과. 대한소화기학회지 *21:513-519, 1989*
23) 박수정, 김형준, 정철원, 이상재. 원발성 간암 환자에서 ifosfamide 단독 및 ifosfamide와 doxorubicin 복합항암화학용법에 의한 제 2상 임상연구. 대한암학회지 *28:718-725, 1996*
24) Lau WY, Leung WT, Lai BS, Liew CT, Ho SK, Yu SC, Tang AM. *Preoperative systemic chemoimmunotherapy and sequential resection for unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Surg 233:236-241, 2001*
25) Leung TW, Patt YZ, Lau WY, Ho SK, Yu SC, Chan AT, Mok TS, Yeo W, Liew CT, Leung NW, Tang AM, Johnson PJ *Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Clic Cancer Res 5:1676-1681, 1999*