Cisplatin과 5-Fluorouracil 병합항암요법을 받은 두경부 암환자에서 Ondansetron의 항구토 효과

강진형 · 안유배 · 문한림 · 홍영선 · 김훈교
김춘추 · 이경식 · 김동집 · 조승호¹ · 서병도¹

= Abstract =

The Antiemetic Effect of Ondansetron in Head and Neck Cancer Patients
Receiving Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil

Jin Hyung Kang · Yu Bae Ann · Hanlim Moon
Young Seon Hong · Hoon-Kyo Kim · Choon Choo Kim
Kyung Shik Lee · Dong Jip Kim
Seung Ho Cho* · Byung Do Suh*

*Department of Internal Medicine and Department of ENT-Head & Neck Surgery**
Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background : Cisplatin is highly effective in the treatment of many cancers, but severe nausea and vomiting is main problem. Although high dose metoclopramide effectively prevents cisplatin-induced nausea and vomiting, extrapyramidal symptom frequently occurs. Ondansetron, selective antagonist of 5-HT₃ receptor, is a new potent antiemetic without extrapyramidal symptom.

Method : We prospectively evaluated the antiemetic effects of ondansetron administered 8 mg 3 times, intravenously during the first 24 hours and orally thereafter until the 6th day in 25 locally advanced head and neck cancer patients who received cisplatin 100mg/m² on day 1 and 24 hour infusion of 5-fluorouracil 1,000mg/m²/day on days 1 to 5.

Results : The rate of nausea control was 56% on day 1, 39.1% on day 2 and 83.4% on days 3 to 6. The rate of vomiting control was 60% on day 1, 47.8% on day 2, and 81.4% on days 3 to 6. In contrast, the failure rate was the highest on day 2(26.1%). The adverse effects included headache, general weakness, abdominal pain, dizziness, autophonia, chest discomfort and mild fever.

Conclusion : Ondansetron is moderately effective for the control of nausea and vomiting in acute emesis phase induced by cisplatin but highly effective in delayed emesis phase. And the failure of control was highest on day 2. The adverse effects were mild and tolerable. The

development of new schedule of ondansetron administration is required to achieve better anti-emetic effect.

KEY WORDS : Cisplatin · Antiemetic effect · Ondansetron.

서 론

Cisplatin은 두경부암, 고환암, 난소암 등의 치료에 탁월한 효과가 있으나 심하고 빈번한 오심과 구토를 유발시켜 항암치료 중 환자의 삶의 질(quality of life)을 저하시키고¹⁾ 전해질 불균형과 영양실조를 일으키며 환자가 항암치료받기를 겁내게하고 계획된 항암제의 용량을 투여하지 못하게하는 중요한 원인이 된다²⁾.

항도파민제인 metoclopramide는 cisplatin의 오심과 구토 예방에 매우 효과적이거나 추체외로 증상등 중추신경계 부작용이 있다. 최근 개발된 ondansetron은 serotonin $5_3(5-HT_3)$ 수용체에 대한 길항물질로 cisplatin을 포함한 여러 항암제에 의한 오심과 구토의 예방에 탁월한 효과가 있고 중추신경계에 대한 부작용이 드문것으로 알려지고 있다³⁾.

Cisplatin에 의한 오심과 구토예방에 ondansetron의 효과가 완전하지는 않고, 비용이 많이 들며, 사용하는 cisplatin 용량이나 치료계획에 따른 ondansetron의 투여 용량과 방법이 아직 정립되어있지 않다. 또한 대부분의 연구가 다양한 질환을 포함하고 병합사용한 항암제가 일정하지 않아 ondansetron의 항구토효과를 정확히 평가하기가 어렵다.

저자들은 동일한 용량의 cisplatin과 5-fluorouracil (이하 5-FU) 병합항암요법을 받는 단일질환의 두경부암환자에서 ondansetron을 투여하여 오심과 구토 예방효과와 부작용을 관찰하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상환자

1991년 5월부터 1992년 8월까지 강남성모병원에 입원하여 항암요법을 받은 환자 25명을 대상으로 하였다. 대상환자는 원격전이가 없는 국소진행성 두경부암 환자로서 과거에 항암요법이나 방사선치료를 받은적이 없는 18세 이상의 남·녀로 골수

기능, 신장, 간 기능이 정상인 경우로 선정하였다. 두경부암외에 심한 질환이 있거나 위장관 폐쇄가 있는 경우, lorazepam, diazepam등을 복용한 경우, 항암치료전 24시간이내에 항구토제를 투여받거나 구토를 경험한 환자, 임신부등은 본연구에서 제외하였다.

2. 항암치료

제 1일에 cisplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ 를 6시간에 걸쳐 정맥내 점적 투여하였으며 5-FU 1일 용량 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ 을 제 1일에서 제 5일까지 24시간 지속적 정맥내 점적주입하였다.

3. Ondansetron 치료

8mg의 정제와 4ml정맥주사용 ampule(8mg)을 한국 Glaxo로부터 연구용으로 공급받아 사용하였다.

환자는 연구자에 의해 본 연구에 대한 설명을 충분히 들은 후 동의서에 서명하도록 하였다. ondansetron 투여전 말초혈액검사와 신기능, 전해질, 간기능 등 생화학검사를 실시하였다.

항암요법 제 1일에는 cisplatin 투여 30분 전부터 ondansetron 8mg정맥주사로 매 8시간 3회 투여되었으며 제 2일~6일에는 경구용 ondansetron 8mg이 식전 1시간 투여되었다. 가능한 한 ondansetron 이외의 경구약물은 투여하지 않는 것을 원칙으로 하였다. 투여기간동안 환자의 동태를 주의 깊게 살폈으며 구토의 횟수 및 시간을 매일 2회 이상 환자를 문진하여 판정 후 구토기록지에 기재하였다.

Ondansetron 투여후 오심과 항구토반응의 평가는 표 1의 기준에 의거하였다.

실패로 판정되면 ondansetron 투여를 중지하고 즉시 구제요법으로 metoclopramide를 투여하였다.

결 과

1. 대상환자는 남자 22명, 여자 3명이었으며 연

Table 1. Criteria for assessment of nausea and vomiting after ondansetron administration

Nausea	
None	오심이 전혀 없는 상태
Mild	오심은 있으나 일상생활에 영향을 미치지 않는 상태
Moderate	오심으로 인하여 일상생활에 지장을 초래하는 상태
Severe	오심때문에 병상에 계속 누워 있어야만 하는 상태
Antiemesis	
Complete response(완전반응) : 24시간 동안 구토가 없는 상태	
Major response(주요반응) : 24시간 동안 1-2회의 구토가 있는 상태	
Minor response(경미반응) : 24시간 동안 3-5회 이상의 구토가 있는 상태	
Failure(실패) : 24시간 동안 6회 이상의 구토가 있는 상태	

Table 2. The antiemetic effect of ondansetron

Response\Day	D ₁ (n=25)	D ₂ (n=23)	D ₃ (n=17)	D ₄ (n=16)	D ₅ (n=15)	D ₆ (n=15)
Complete Response	7	4	7	9	11	13
Major Response	8	7	4	5	2	0
Control Rate	15(60%)	11(47.8%)	11(64.7%)	14(87.5%)	13(86.7%)	13(86.7%)
Failure	2(8%)	6(26.1%)	1(5.9%)	1(6.3%)	0	0

Table 3. The control of nausea by ondansetron

Nausea\Day	D ₁ (n=25)	D ₂ (n=23)	D ₃ (n=17)	D ₄ (n=16)	D ₅ (n=15)	D ₆ (n=15)
None	1(4.0%)	0	0	5(31.2%)	7(46.7%)	8(53.3%)
Mild	13(52.0%)	9(39.1%)	10(58.8%)	8(50.0%)	7(46.7%)	7(46.7%)
Moderate	11(44.0%)	10(43.5%)	7(41.2%)	3(18.8%)	1(6.6%)	0
Severe	0	4(17.4%)	0	0	0	0

령은 38세에서 74세 사이로 중앙연령이 54세였다. 원발병소로는 비인두 8예, 구강인두 6예, 하인두 5예, 부비동 3예, 후두 2예, 이관 1예였으며 병기는 2기 1예, 3기 8예, 4기 16예로 대부분이 진행된 상태에 있었다. 일상생활 수행능력(ECOG)은 0이 4예, 1이 17예, 2가 4예였다.

2. Ondansetron의 항구토효과는 표 2와 같다.

3. Ondansetron 투여후 관찰된 오심조절은 표 3과 같다.

오심의 조절률은 제 1일 56%, 제 3일부터 6일 사이에는 83.4%였으나 제 2일에는 39.1%로 가장 낮았다. 구토의 조절에 있어 전체반응은 제 1일에 60%, 제 2일에 47.8%였으나 제 3일부터 6일사이에는 81.4%로 가장 높았으며 실패는 제 2일에 26.1%로 가장 많았다(표 4). 실패예중 한 환자는 ondansetron 투여를 제 2일에 거부하였다.

Table 4. The control rate of nausea and vomiting by ondansetron was the highest during the late emesis period(days 3-6) and the failure rate was the highest on the second day

Response\Day	D ₁	D ₂	D ₃₋₆
Nausea			
None	4.0%	0%	32.8%
Mild	56.0%	39.1%	50.6%
Good response	56.0%	39.1%	83.4%
Vomiting			
Complete response	28.0%	17.4%	64.4%
Major response	32.0%	30.4%	17.0%
Control rate	60.0%	47.8%	81.4%
Failure	8.0%	26.1%	3.1%

4. 부작용으로는 두통, 전신무력감, 복통, 현훈, 자가강청(autophony), 흉부 불편감 및 미열등이 관찰되었으나 항암치료에 의한 부작용과 감별이

Table 5. Side effects of ondansetron(n=25)

Headache	8(32%)
General weakness	4(16%)
Abdominal pain	3(12%)
Dizziness	3(12%)
Autophony	2(8%)
Chest discomfort	1(4%)
Mild fever	1(4%)

어려웠다(표 5).

고 안

항암제가 chemoreceptor trigger zone(CTZ)이나, 대뇌피질, 위장관과 전정기관등에 존재하는 신경 수용체를 자극하여 연수에 있는 구토중추에 전달 되면 오심과 구토가 발생하며 dopamine과 serotonin이 중요한 신경전달물질로 작용한다^{4,5)}.

항도파민 항구토제로는 phenothiazine계 약물, butyrophenone계 약물 그리고 metoclopramide등이 있다. metoclopramide는 항도파민 작용뿐 아니라 항 serotonin작용도 알려지고 있으며⁶⁾ 하부식도 괄약근의 긴장을 증가시키고 위내용물의 배출을 촉진시키는 등의 작용으로 cisplatin등이 포함된 항암요법시 가장 효과적인 항구토제로 선택되어 왔다⁷⁾. 그러나 metoclopramide는 진정작용, 추체의로계 증상, restlessness등의 항도파민계 부작용이 있어 사용상 문제점이 있다.

최근 개발된 Ondansetron은 CTZ등에 존재하는 serotonin S₃(5-HTS₃) 수용체를 선택적으로 차단하

기 때문에 중추신경계 부작용이 드물다⁸⁾. Ondansetron은 cisplatin에 의한 오심과 구토예방에 좋은 효과가 보고되어 있고 cisplatin외의 다른 항암제에 의한 오심과 구토예방에도 효과적이며^{9,10)}, metoclopramide보다 높은 효과를 보였다는 보고도 있다¹¹⁾.

Ondansetron의 사용량에 따른 항구토효과를 비교한 연구에 의하면 0.01mg/kg 투여시에도 항구토 효과를 관찰할수 있었으며 0.10~0.18mg/kg의 범위내에서는 항구토효과의 차이를 볼 수 없었다고 하였다^{12,13)}. 또한 Beck등⁶⁾은 ondansetron의 투여 방법에 따른 차이를 조사하였는데 32mg을 한번에 투여한 경우, 0.15mg/kg를 8시간 간격으로 3회 투여한것과 효과의 차이가 없었으나 8mg을 한번 투여한 경우보다는 훨씬 효과가 있다고 보고하였다.

Ondansetron의 항구토효과에 대한 연구보고는 여러가지가 있으나, 대부분 다양한 질환을 대상으로 다양한 병합항암요법을 시행하였으며 투여된 cisplatin의 용량이 일정치 않아 ondansetron의 효과를 정확히 비교하기 어려웠다. 저자들은 단일한 진단명의 환자들을 대상으로 하여 질환으로 인한 전신상태, 영양 상태 등의 편차를 적게하고, 100mg/m²의 cisplatin을 1일에, 1,000mg/m²의 5-FU를 5일간 투여하는 단일 항암요법을 실시하여 ondansetron의 오심 및 구토조절효과를 관찰하는 연구방법을 택하였다. cisplatin 투여후 오심조절 효과는 정 등¹⁴⁾이 급성기에 .90%, 노 등¹⁵⁾이 급성기에 60%, 지연기(제 2~6일)에 46.7%로 보고하였으며 저자들의

Table 6. The control rate of nausea and vomiting by ondansetron in patients who received cisplatin in the literature

Authors	Dose of cisplatin (mg/m ² /day)	Control of vomiting		Control of nausea	
		Acute phase	Delayed phase	Acute phase	Delayed phase
Hesketh등 ¹²⁾	100	75 %			
Cubeddu등 ⁴⁾	50-120	100 %			
Einhorn등 ¹⁶⁾	20-40(4-5 days)	77 %			
정 등 ¹⁵⁾	70	83.3 %		90 %	
노 등 ¹⁴⁾	60-100	63.3 %	53.3 % (day 2-6)	60 %	46.7 % (day 2-6)
임 등 ¹⁸⁾	60	76.4 %	58.8 % (day 2-5)		
저자 등	100	60 %	47.8 % (day 2) 81.4 % (day 3-6)	56 %	39.1 % (day 2) 83.4 % (day 3-6)

경우에는 급성기에 56%, 지연기중 제 2일에 39.1%, 제 3일부터 6일사이에 83.4%이어서 제 2일의 오심조절을 가장 낮음을 알 수 있었다. 급성기의 구토조절효과는 Hesketh등¹²⁾이 75%, Einhorn등¹⁶⁾이 77%, Cubeddu등⁴⁾이 100%, 정 등¹⁴⁾이 88.3%, 노 등¹⁵⁾이 63.3%로 보고하였고, 지연기에는 노 등¹⁵⁾이 53.3%(제 2~6일)로 보고한 바 있다. 저자들은 급성기에 60%, 지연기에 47.8%(제 2일)~81.4%(제 3~6일)로 역시 제 2일에 구토조절이 가장 어려움을 알 수 있었다(표 6). 이와 같은 결과는 첫날 정맥 투여하였던 ondansetron을 제 2일부터 경구 투여로 바꾸면서 혈중 농도가 유효농도 이하로 저하된것에 기인한 것으로 사료되며 제 3일 이후 지연기의 오심과 구토는 효과적으로 조절할 수 있었음을 알았다. 이의 보안을 위해서는 cisplatin 투여 후 제 2~3일까지 계속 정맥주사하는 방법을 고려해봄이 바람직하겠다. 또한 Roila등¹⁷⁾은 ondansetron과 dexamethasone을 추가한 후 ondansetron 단독투여시보다 탁월한 구토 조절효과(각각 91%와 64%)를 보고한바 있고 임 등¹⁸⁾은 ondansetron 단독투여와 MDL(고용량 metoclopramide, dexamethasone, lorazepam)의 효과를 비교한바 지연기의 구토조절 효과가 MDL군에서 유의하게 높음을 보고하여(각각 58.8%와 80.0%) 향후 cisplatin 투여후 제 2일의 오심 및 구토를 보다 효과적으로 조절하기 위하여 dexamethasone과 같은 타 항구토제의 병합사용이 더욱 연구되어야 하겠다.

Ondansetron투여시 부작용으로 두통이 가장 많았지만 수일안에 소실되었으며 2명에서 진통제가 필요하였다. 전신무력감이 4명에서 관찰된 것과 다른 보고에서는 없는 자가강청을 호소한 환자가 2명 있었던 것은 ondansetron의 중추신경계 작용을 반영하는 것으로 생각되었다. metoclopramide 투여시 경험하는 추체외로증상은 관찰되지 않았다.

요 약

저자들은 국소진행성 두경부암 환자에게 cisplatin (100mg/m², day 1)과 5-FU(1,000mg/m²/day, 5 days) 병합투여하는 동안 발생하는 오심과 구토를

조절하는데 ondansetron의 효과와 안전성을 조사하기 위하여 제 1일에 ondansetron 24mg을 정맥 투여, 제 2일부터 6일사이에는 8mg씩 1일 3회 경구투여하였다.

1) 오심 조절율은 제 1일 56%, 제 2일 39.1%, 그리고 제 3일부터 6일사이에는 83.4%였다.

2) 구토 조절율은 제 1일 60%, 제 2일 47.8%, 그리고 제 3일부터 6일사이에는 81.4%였다. 구토 조절의 실패율은 제 2일에 26.1%로 가장 높았다.

3) Ondansetron투여중 관찰된 부작용으로는 두통, 전신무력감, 복통, 현훈, 자가강청, 흉부불편감 그리고 경동도 발열등이었다.

이와 같은 결과로 cisplatin 투여시 발생하는 오심과 구토의 조절에 ondansetron이 중등도의 효과를 보이며 비교적 안전하였음을 알 수 있었다.

References

- 1) Kim HK, Lee KS, Kang JH, Kim DJ, Shin HS. Influence of chemotherapy on Karnofsky performance scales and quality of life in patients with head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 409 (#1432)
- 2) Kaasa S, Kvaloy S, Dicato MA, Ries F, Huys JV, Royer E, Carruthers L. International Emesis Study Group. A comparison of ondansetron with metoclopramide in the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind study. *Eur J Cancer* 1990; 26: 311-314
- 3) Richardson BP, Engel G, Donatsch P, Stadler PA. Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature* 1985; 316: 126-131
- 4) Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, Finn AL. Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990; 322: 810-816
- 5) Gralla RJ. Nausea and vomiting. In: DeVita VT, Jr., Hellman S, Rosenberg S(eds.), *Principles and practices of oncology*. 3rd ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 2137-2144, 1989
- 6) Beck TM, Hesketh PJ, Madajewicz S, Navari RM,

- Pendergrass K, Lester EP, Kish JA, Murphy WK, Hainsworth JD, Gandara DR, Bricker LJ, Keller AM, Mortimer J, Galvin DV, House KW, Bryson JC. *Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1969-1975
- 7) 조성민 · 장진원 · 문한림 · 홍영선 · 김훈교 · 김호연 · 이경식 · 김동집. 항암요법시 발생하는 오심, 구토의 조절. 대한암학회지 1986 ; 18 : 35-40
- 8) Halperin JR, Murphy B. *Extrapyramidal reaction to ondansetron. Cancer* 1992 ; 69 : 1275
- 9) Bonnetterre J, Chevallier B, Metz R, Fargeot P, Pu-jade-Lauraine E, Spielmann M, Tubiana-Hulin M, Paes D, Bons J. *A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1063-1069
- 10) Viner CV, Selby PJ, Zulian GB, Gore ME, Butcher ME, Wootton CM, McElwain TJ. *Ondansetron-a new safe and effective antiemetic in patients receiving high-dose melaphalan. Cancer Chemother Pharmacol* 1990 ; 25 : 449-453
- 11) Hainsworth J, Harvey W, Pendergrass K, Kasimis B, Oblon D, Monaghan G, Gandara D, Hesketh P, Khojasteh A, Harker G, York M, Siddiqui T, Finn A. *A single-blind comparison of intravenous ondansetron, 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 : 721-728
- 12) Hesketh PJ, Murphy WK, Lester EP, Gandara DR, Khojasteh A, Tapazoglou E, Sartiano GP, White DR, Werner K, Chubb JM. *GR 38032F (GR-C507/75) : A novel compound effective in the prevention of acute cisplatin-induced emesis. J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 700-705
- 13) Grunberg SM, Stevenson LL, Russell CA, McDermid JE. *Dose ranging phase I study of serotonin antagonist GR 39032F for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1137-1141
- 14) 노재경 · 유내춘 · 최진혁 · 정현철 · 임호영 · 고은희 · 김주항 · 김병수. 진행암환자에서 *cisplatin* 병용화학요법시 *ondansetron*(GR 38032F)의 오심 구토 조절효과. 대한 암학회지 1991 ; 23 : 814-820
- 15) 정태준 · 심승철 · 강경원 · 최일영. *Cisplatin* 병합요법에 의한 오심 및 구토에서 *Ondansetron*과 *Metoclopramide*의 효과에 대한 비교 연구. 대한암학회지 1991 ; 23 : 418-423
- 16) Einhorn LH, Nagy C, Werner K, Finn AL. *Ondansetron : a new antiemetic for patients receiving cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 731-735
- 17) Roila F, Tonato M, Congenetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangolo M, Amadori D, Bella MA, Gramazio V, Donati D, Ballatori E, Favero AD. *Prevention of cisplatin-induced emesis ; a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 675-678
- 18) 임영혁 · 박영석 · 장정순 · 이재용 · 윤성수 · 허대석 · 방영주 · 김노경. *Cisplatin*을 포함하는 항암화학요법을 받는 환자에서 *Ondansetron* 단일요법과 MDL(*Metoclopramide/Dexamethasone/Lorazepam*)복합요법의 항구토효과에 대한 제 3상 비교연구. 대한암학회지 1992 ; 24 : 378-389