항암제 부작용에 대한 적절한 대처법

¹경북대학교병원 소화기내과, ²경북대학교 의과대학 내과학교실정민규^{1,2}

Optimal Management of Chemotherapy-related Adverse Events

Min Kyu Jung^{1,2}¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, Daegu; ²Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

This review article deals with the optimal management of chemotherapy-related adverse events which are the nausea, vomiting, diarrhea, neutropenia, peripheral polyneuropathy. Recent literatures are reviewed and pathogenetic mechanism and management of each of adverse events are summarized. It is not simple but complexed and wide. Most patients could be expected how much they feel the nausea before the chemotherapy. We could prescribe several types of antiemetic agent efficiently. When the patients suffered from the neutropenia after previous chemotherapy, we should closely monitor their blood cell count. And we could help them after giving the granulocyte colony stimulating factor. Diarrhea is one of big troublesome issue related with chemotherapy. We could control the diarrhea by reducing the dose of the chemotherapy and prescribing optimally loperamide. Cisplatin and oxaliplatin could make the patients feel paresthesia and numbness but it's hard to reverse or prevent even though we use anticonvulsants (carbamazepine, oxcarbazepine), antidepressants (amitriptyline, venlafaxine), amifostine, nimodipine, vitamins and minerals.

Received Jul. 22, 2019**Revised** Nov. 17, 2019**Accepted** Nov. 19, 2019**Corresponding author : Min Kyu Jung**Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel. +82-53-200-5514 Fax. +82-53-426-8773
E-mail; minky1973@knu.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8749-408X>*Korean J Pancreas Biliary Tract 2020;25(1):46-54***Keywords:** Drug-related side effects and adverse reactions, Antineoplastic agentsThis 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 © 2020 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

췌장암, 담낭암 및 담도암은 수술적 치료를 할 수 있는 경우가 적고 고식적 항암치료를 해야하는 경우가 많다. 또 대다수 환자가 고령으로 항암치료를 받은 후 부작용이 쉽게 발생하고, 적절하게 치료를 하지 않으면 좋지 않은 결과가 생기기 쉽다.

약제 부작용의 정도를 분류하는 방법에는 2017년 11월에 발표된 common terminology criteria for adverse events (CTCAE)

version 5.0를 흔히 사용한다(Table 1). 1등급에서 5등급까지로 분류하고 있으며, Table 1에서 보여주듯이 1등급은 치료가 필요하지 않은 단계이고, 3등급은 치료를 하지 않으면 잠재적으로 환자의 생명이 위험해질 수 있는 단계이고, 5등급은 환자가 사망에 결국 이르는 단계이다. 본고에서는 췌장암, 담낭 및 담도암에서 흔히 사용되는 항암치료와 관련된 부작용인 골수기능 억제, 오심 및 구토, 설사 및 신경병증과 이에 대한 적절한 대처법을 다루고자 한다.

본 론

1. 골수기능 억제

골수기능 억제는 항암제 치료 후에 흔히 발생하는 혈액학적 독성으로 부작용의 정도는 Table 2와 같다. 이 중 특히 호중구 감소가 심한 합병증의 발현으로 이어지기 쉽다. 호중구 감소성 발열은 대부분 호중구가 회복되면서 증상이 완화되지만 드물게는 패혈증에 이르러 사망에도 이를 수 있기 때문에 조기에 진단을 하고, 적절한 경험적 전신 항생제를 정맥 투여하고 중증 합병증 발생의 위험도를 적절히 평가해야 한다.¹

이러한 호중구 감소성 발열과 관련하여 나쁜 예후를 예측하는 인자들로는 Table 3에서와 같이 환자 변수, 질병 변수, 항암치료 변수가 있다. 한편 나쁜 예후를 예측하는 모형들을 활용하여 입원이 필요한 호중구 감소증을 선별하고자 하는데, multinational association for supportive care in cancer risk index (MASCC)를 활용하여 그 값이 21 이상이면 경구 항생제를 사용하는 정도만으로도 충분하다고 한다.² Table 4에서 보여주듯이 MASCC는 병의 정도, 저혈압의 발생, 만성 폐쇄성 폐질환 유무, 이전에 곰팡이 감염 유무, 정맥 영양 필요 여부, 호중구 감소성 발열의 발생시점과 환자의 연령을 토대로 계산한다.³

Table 1. Toxicity grading scale in the common terminology criteria for adverse events (CTCAE)⁴²

Grade I	Do not require treatment
Grade II	Often require symptomatic treatment but are not life-threatening
Grade III	Potentially life-threatening if untreated
Grade IV	Actually life-threatening
Grade V	Ultimately lead to patient death

Table 2. Chemotherapy induced bone marrow suppression⁴²

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia Hb	<LLN-10.0 g/dL	<10.0-8.0 g/dL	<8.0 g/dL	Life-threatening consequences
Febrile neutropenia	-	-	Present	Urgent intervention indicated
Thrombocytopenia	<LLN-75,000/uL	<75,000-50,000/uL	<50,000-25,000/uL	<25,000/uL
Leukopenia	<LLN-3,000/uL	<3,000-2,000/uL	<2,000-1,000/uL	<1,000/uL
Neutropenia	<LLN-1,500/uL	<1,500-1,000/uL	<1,000-500/uL	<500/uL

Hb, hemoglobin; LLN, lower limit of normal.

또, 최근에는 clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE)를 이용하여 3점 이상이면 나쁜 예후를 시사하고, 1점 이하이면 안전한 군으로 분류하여 항암치료를 받는 외래 암 환자에서 심한 합병증을 미리 예측할 수 있는 모형으로 활용하는 시도들이 있다.⁴ Table 5에서와 같이 CISNE는 MASCC에 비하여 보다 간편하게 측정을 할 수 있다.

심한 호중구 감소에서 granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)는 위약군과의 무작위배정 비교 연구에서 중성구 감소 기간(2일, 4일 $p<0.001$)을 줄여주지만, 중성구 감소에 의한 입원율(9/71, 11/67)이나 균배양 양성 감염의 발생(5/71, 5/67)에서 차이가 없었다.⁵ 발열이 없는 심한 호중구 감소증 환자에서 전체 사망률이나 감염과 관련된 사망률에 있어서는 항생제만을 사용한 군과 비교하였을 때, G-CSF의 사용이 통계적으로 유의하게 사망률을 낮추지 못하였고(hazard ratio [HR] 0.74; 95% confidence interval [CI] 0.47 to 1.16; $p=0.19$), 이에 반하여 뼈나 관절통, 감기 유사 증상의 발생 등의 부작용이 많아진다고 알려졌다(risk ratio [RR] 1.59; 95% CI 1.04 to 2.42; $p=0.03$).⁶ 그럼에도 불구하고, 호중구 감소성 발열에 있어서는 입원율을 줄이고(RR 0.65; 95% CI 0.44 to 0.95; $p=0.03$), 중성구 감소기간이 줄어들며(standardized mean difference [SMD] -1.70; 95% CI -2.65 to -0.76; $p=0.0004$), 항생제 사용기간이 짧아지고(SMD -1.50; 95% CI -2.83 to -0.18; $p=0.03$), 발열에서 빠르게 회복을 보였다(SMD -0.49; 95% CI -0.90 to -0.09; $p=0.02$).⁶

결국 호중구 감소성 발열에서는 G-CSF의 사용이 당연하지만, 호중구 감소만이 관찰되는 경우에는 여러 가이드라인마다 의견이 다양하다. 매우 불량한 예후가 예측되는 경우인 1) 매우 심한 중성구 감소증(100/uL)이나, 2) 10일 이상 지속될 것으로 예측되는 중성구 감소증 환자, 3) 65세 이상인 환자, 4) 폐렴 등 임상적으로 확인된 감염이 있는 경우, 5) 패혈증후군, 6) 침습성 곰팡이 감염, 7) 이전 열성 호중구

감소증의 병력, 8) 발열 시 입원해 있는 경우에는 G-CSF 사용을 대체적으로 권장한다.⁷ 최근 G-CSF에 중합체를 접합하여 변형한 pegylated G-CSF가 개발되어 G-CSF에 비하여 심한 골수억제가 예상되는 환자에서의 일차 예방에서 보다 효과적이며 편리하고 우수한 결과를 보였다.^{8,9} 하지만 췌장암, 담낭 및 담도암에서는 골수억제가 심하게 발생하는 환자가 적어서 보험 급여가 되지 못하지만 환자 사례별로 유용한 환자군이 있을 수 있다.

2. 오심 및 구토

오심 및 구토는 항암제 치료와 관련하여 발생하는 소화기 관련 부작용 중 가장 흔하고 적절히 대응을 하지 못하면 환자들의 치료 의지를 약하게 만들어 궁극적으로 치료를 지속하지 못하는 가장 흔한 이유로, 항암 치료 후 반드시 잘 살펴보아야 한다. 소화기 독성의 정도는 Table 6과 같다.

오심과 구토 증상은 1) 항암제 투여로 인하여 위장관 세포 파괴에 의한 경우, 2) 연수에 위치한 chemoreceptor trigger zone과 vomiting center에 직접 영향을 미치는 경우, 3) 대뇌피질에 학습에 의한 반응에 의해 발생한다고 알려져 있다. 항암제 치료 후 발생 시점에 따라 Fig. 1과 같이 각각 치료

Table 3. Poor prognosis predictors of neutropenic fever⁷

Patient
Age (particularly 65 years or more)
Female sex
High BSA
Poor performance status based upon pre-existing active cardiovascular, renal, endocrine, or pulmonary comorbidities
Poor nutritional status
Disease
Elevated LDH in patients with lymphoreticular diseases
Myelophthisis (BM failure due to replacement of hematopoietic tissue by abnormal tissue)
Lymphopenia
Advanced stage of the underlying malignancy
Anti-cancer treatment
Administration of the planned dose intensity or dose density of high-dose chemotherapy regimens
Failure to administer prophylactic hematopoietic growth factor support to patients receiving high-risk regimens

BSA, body surface area; LDH, lactate dehydrogenase; BM, bone marrow.

1-2시간 내에 시작하여 4-6시간째 최고조에 이르는 급성 구토(acute emesis), 치료 24시간 이후에 발생하게 되는 지연 구토(delayed emesis), 구토를 심하게 경험한 환자에서 다음 치료를 시행하기 전에 발생하는 예측 구토(anticipatory emesis)로 나눌 수 있다.^{10,11}

2004년 Perugia International Antiemetic Consensus에서는 약제별로 투여 후에 아무런 조치를 하지 않았을 경우, 구토를 일으키는 정도를 측정하여 90% 이상에서 구토가 발생하는 고위험군(high risk), 30-90%에서 구토가 발생하는 중등도 위험군(moderate risk), 10-30%에서 구토가 발생하는 저위험군(low risk), 10% 이하에서 발생하는 최저 위험군(minimal risk)으로 구분하였다.¹² 췌장암, 담낭 및 담도암에서 사용하는 흔히 사용하는 항암제 중에서는 고위험군에 cisplatin, 중등도 위험군에 oxaliplatin, irinotecan, liposomal irinotecan이 해당하며, 저위험군에 etoposide, fluorouracil, gemcitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel이 대표적이다.

Table 4. Multinational association for supportive care in cancer risk index (MASCC)^{2,3}

Burden of illness (the general clinical status of the patient at the time of presentation with neutropenic fever)	
No or mild symptoms	5
Moderate symptoms	3
Severe symptoms or moribund	0
No hypotension (systolic blood pressure >90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor or hematologic malignancy with no history of previous fungal infections	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Outpatient status at the time of onset of the neutropenic fever syndrome	3
Age <60 years	2

Table 5. Clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE)⁴

ECOG performance status ≥ 2	2
COPD	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis of grade ≥ 2	1
Monocytes <200/ μ L	1
Stress-induced hyperglycemia	2

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

구토 예방제로는 neurokinin-1 receptor (NK1R) antagonists, serotonin (5-HT₃) receptor antagonists, glucocorticoid, dopamine antagonist (metoclopramide), olanzapine, benzodiazepine 등이 사용된다.

예측 구토 예방과 관련한 연구로는 유방암 보조항암요법을 대상한 이중 맹검 임상시험에서 저용량의 alprazolam (0.5-2 mg/day) 사용한 경우(0%)가 사용하지 않은 위약군(18%)에 비하여 현저하게 효과를 보였다($p=0.038$).¹³

췌장암에서 folinic acid, fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin 병합요법과 같이 여러 날에 걸쳐서 항암제를 투약하는 경우에는 구토가 단일요법제 투여 시보다 훨씬 심하게 유발될 수 있어서 병합요법제 중 가장 심하게 구토를 유발하는 약제를 기준으로 항구토제를 투여하도록 해야 한다. 담낭암, 담도암에서 흔히 사용하는 gemcitabine/cisplatin 병합요법과 같이 주마다 용량을 나누어 투여하는 경우, 보험기준에서는 매주 일괄적인 투약은 하지 않도록 권고하고 있지만 구토가 조절되지 않는 경우에는 투여기준을 초과하여 항구토제를 투약할 수는 있도록 하고 있으며, 이 경우 약값은 환자가 전액을 부담해야 한다.

5-HT₃ receptor antagonists는 1세대 약제들 간에 급성 혹은 지연 구토를 예방하는 효과가 차이 없이 모두 효과적이었으며,¹⁴ 각 약제별로는 치료 효과 측면에서 플레토현상을 보였다.¹⁵⁻¹⁷ 또, 한 번 용량을 사용한 경우와 나누어서 여러 번 사용한 경우 효과면에서 차이가 없었고,^{18,19} 스테로이드와 병합해서 사용하는 경우에는 효과가 향상되었으며, 경구제와 주사제에서는 그 차이가 거의 없었다.^{20,21} 이러한 연구 결과들과

흔하지는 않지만 ondansetron에서의 QT 연장의 위험성을 포함한 약제 부작용이라는 측면을 고려하여 약제 선택을 하는 것이 좋다. 즉, 동일계열 내의 다른 성분의 약제를 동시에 투여하거나 혹은 투여 경로가 다른 경구제와 주사제를 동시에 병용 투여하거나 또는 용량을 적정 용량 이상으로 추가 사용하여도 치료 효과를 더 높게 기대하기는 어렵다. 다만 항암 치료 주기 동안 구토 예방효과가 기대에 미치지 못하였던 경우, 다음 주기에서는 동일 계열의 다른 성분의 항구토제로 변경하는 것이 바람직하다.

2세대 약제인 palonosetron은 고위험군 항암제 치료 후 구토 예방에서 ondansetron에 비교하여 동일한 효과(59.2%, 57.0%)를 보였고, 지연 구토 예방에서는 우월한 결과(42.0%, 28.6%)를 보였다.²² 그러나 granisetron과의 비교 3상 연구에서는 palonosetron에서 272/414 (65.7%)에서 조절되었고, granisetron군에서는 244/413 (59.1%)에서 조절되어 비슷한 결과($p=0.0539$)를 보여 palonosetron이 우월하다는 결과를 보여주지 못하였다.²³

또, 수일간 고위험군 혹은 중등도 위험군의 항암치료를 받는

Fig. 1. Types of emesis related with chemotherapeutic agents.

Table 6. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities⁴²

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anorexia	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake altered without significant weight loss or malnutrition	Significant weight loss or malnutrition	Life-threatening consequences
Nausea		Oral nutritional supplements indicated	Tube feeding or TPN indicated	Urgent intervention indicated
Vomiting	Intervention not indicated	Outpatient IV hydration Medical intervention indicated	Tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Life-threatening consequences
Oral mucositis	Asymptomatic or mild symptoms	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake Modified diet indicated	Severe pain Interfering with oral intake	Life-threatening consequences
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline	Increase of 4-6 stools per day over baseline	Increase of ≥7 stools per day over baseline Hospitalization indicated Limiting self care ADL	Urgent intervention indicated

ADL, activities of daily living; TPN, total parenteral nutrition.

환자에서 항암제 치료 24시간 전부터 마지막 치료 24시간 이후까지 팔뚝에 부착을 하는 granisetron transdermal patch (Sancuso®)를 이용하면 60%의 환자에서 구토를 예방할 수 있고 경구용 granisetron을 사용한 경우 65%의 환자에서 구토를 예방하여 두 군 간 차이가 없어서 경구제 복용량을 줄이면서도 효과적으로 구토를 예방할 수 있다.²⁴

NK1R antagonists인 aprepitant와 fosaprepitant는 고위험군 항암치료 후 발생하는 급성 및 지연 구토에서 매우 효과적인 약제였으며, 중등도 위험군의 항암치료 후에도 역시 좋은 결과를 보여주었다(odds ratio [OR] 0.51, 95% CI 0.46 to 0.57, $p < 0.001$).²⁵ 중등도 위험군 항암치료 후 구토 예방에서 5-HT3 receptor antagonist/dexamethasone 투여군(83.6%)과 5-HT3 receptor antagonist/dexamethasone/NK1R antagonist를 추가로 투여한 경우(95.7%)에서 구토가 전혀 발생하지 않는 완전 반응을 보여서 구토 예방이 향상되는 결과를 보여주었다.²⁶

경구용 항구토제로 NK1R antagonist인 netupitant 300 mg과 5HT3RA인 palonosetron 500 µg의 복합제인 NEPA (Akynzeo®)가 개발되어 고위험군 항암제 치료 후에 사용할 수 있게 되었다.²⁷ NEPA 사용군은 75%에서 구토가 전혀 발생하지 않았고, 대조군인 aprepitant/granisetron을 사용한 경우에는 74.0%에서 효과를 보였다.²⁷

이러한 예방 노력에도 불구하고 구토가 발생하는 경우 구제 요법 중 zupinolane은 5-hydroxytryptamine (5-HT2) receptor와 dopamine (D2) receptor를 저해하는 기전을 가지고 있는 2세대 항정신병 약물로 5-10 mg을 3일간 투여하면 된다.²⁸ Olazapine은 고위험군 항암치료 후 구토에서 기존의 3제 요법(5-HT3 receptor antagonist/dexamethasone/NK1R antagonist)에 추가 투약하였을 경우에 구토가 전혀 발생하지 않는 완전 반응군이 74%로 위약군에서 45%에 비해 현저히 많아지는 결과를 보여주었다($p = 0.002$).²⁹

중등도 위험군과 고위험군 항암치료 후 구토 예방 및 치료에서는 다양한 방법들을 사용할 수 있다. 한편, 저위험군 항암 치료 후 발생하는 구토의 경우에는 우선 스테로이드 단독요법을 사용하고 예방치료에도 불구하고 구토가 발생한 경우, 다음 치료일부터 중등도 위험군에 준하여 5-HT3 receptor antagonist를 단독요법으로 시행할 수 있도록 보험에서 고지하고 있다.

3. 설사

설사는 항암제 치료 후 발생하는 소화기 관련 부작용 중 환자의 삶의 질에 가장 영향을 많이 미친다. 설사는 Table 6과 같이 독성이 분류된다.

췌장암, 담낭암 및 담도암에서 사용되는 fluoropyrimidine (capecitabine, 5-fluorouracil [5-FU])과 irinotecan에 의하여 흔하게 발생하는 부작용으로 약제 사용 용량에 제한이 발생하게 되는 원인이 된다. 5-FU와 irinotecan이 모두 직접 장점막의 손상을 주어서 장상피세포 소실로 인해 분비성 설사가 생긴다.³⁰ 5-FU를 사용한 약 10%의 환자들에서는 장세포에서 lactase의 발현 정도가 감소하고 이로 인해서 유당불내성이 발생하여 이로 인한 삼투성 설사가 생긴다.³¹ Irinotecan에 의해서는 1) 약제 투입 후 수시간 이내에 발생하는 초기 설사는 콜린성에 의한 것이고, 2) 후기에 발생하는 설사는 장 운동 이상과 장상피세포 독성에 의하거나 분비기능 등에 의한 다양한 원인에 의한다.³²

합병증이 동반되지 않은 1-2등급의 경한 설사의 경우에는 입원 필요 없이 장에 부담이 적은 banana, rice, applesauce, toast (BRAT) 식단, 충분한 수분 섭취와 loperamide를 사용하는 지사요법을 통해 우선 치료를 하는 것을 원칙으로 한다. 이에 비해 3등급 이상이나 심한 복통, 2등급 이상의 구토, 일상생활 수행능력의 악화, 발열, 패혈증, 호중구 감소, 장 출혈, 탈수가 발생하는 경우에는 합병증이 있는 설사로 구분하여 보다 적극적인 치료를 해야 한다.³³

식이 조절로 앞서의 BRAT 식이를 권하는 한편, 신선 과일이나 채소는 설사를 악화시킬 수 있어서 피하고, 고농도의 식사 보충제도 피하도록 해야 한다. 또, 일시적으로 유당불내성이 발생할 수 있어서 유제품은 삼가는 것이 좋다.³⁴

약물요법으로는 loperamide를 사용하는 지사요법의 경우, 경한 설사에는 표준요법으로 대개 4 mg을 투여한 이후, 무른 변이 있을 때마다, 그렇지 않으면 4시간마다 2 mg을 복용하도록 한다. 24시간이 경과한 이후에 증상이 더 악화되는 경우에는 고용량요법으로 설사가 없는 상태가 12시간 이상이 될 때까지 2시간마다 2 mg을 복용하도록 한다. 이러한 방법에도 호전이 되지 않는 경우 octreotide를 100 µg을 8시간마다 주사할 수 있다.³⁵ 보험에서는 이러한 치료를 5일 이내에서 인정하고 있다.

Table 7. Chemotherapy induced neurotoxicities⁴²

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Peripheral motor neuropathy				Life-threatening consequences
Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic	Moderate symptoms	Severe symptoms	Urgent intervention indicated
Paresthesia	Mild symptoms	Limiting instrumental ADL	Limiting self care ADL	

ADL, activities of daily living.

4. 말초신경병증

말초신경병증은 항암제 치료 후 생존기간이 길어지면서 삶의 질 측면에서 심각한 영향을 미치는 부작용이다. 부작용의 정도에 따른 정도는 Table 7과 같다. 장기간 지속되는 말초신경병증은 암 생존자가 많아지면서 심각한 부작용으로 자리매김하고 있다.³⁶

말초신경병증의 빈도는 항암제 종류, 용량, 투약기간과 진단 방법에 따라 빈도가 다양하며 체장암, 담낭암 및 담도암과 관련된 항암제로는 cisplatin, oxaliplatin, nab-paclitaxel이 대표적이다. 대부분 항암제를 중단하면 증상이 완전히 호전되지 않을 수는 있지만 호전된다. 그러나 cisplatin을 사용한 환자의 30%에서는 약제 중단 후 수개월간 증상이 악화될 수 있다. Oxaliplatin에 의한 독성 역시 약제 중단 후 수개월간 악화되기도 하였지만, 신경병증을 나타낸 환자의 80% 정도가 부분적이라도 호전되었고, 절반의 환자들은 8개월 이내에 완전히 호전되었다.³⁷ Paclitaxel에 의한 독성은 치료 종료 4-6개월 후 절반의 환자에서 호전되었지만, 25%의 환자에서는 심한 손발의 감각 소실과 불편함을 호소하기도 하였다.³⁸

Oxaliplatin에 의한 급성 신경병증은 매우 특이적인데, 약제 투여 수시간에서 수일 내에 차가운 것에 민감해지고, 인후두 불편감, 근경련, 입 주위 감각소실과 같은 증상이 발생하게 되며, 수일이 지나면 회복하게 된다. 이러한 급성 신경병증이 심하였던 환자들이 향후 만성 신경병증의 발생 또한 높다고 알려져 있다.

Nab-paclitaxel에 의한 급성 신경병증도 약제 투여 수시간에서 수일 내에 생기며, 관절통과 근육통이 나타나는데, 매주 분할하여 약제를 맞는 경우가 3주마다 고용량으로 투여 받는 경우에 비하여 적게 나타난다.³⁹

치료 약제로는 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine), 항우울제(amitriptyline, venlafaxine), amifostine, nimodipine, vitamins, minerals, 식이 보충제 등은 효과가 없었고, 운동

요법이 예방적인 측면에서 효과적일 수 있고, 증상 완화에도 도움이 될 수 있다는 결과를 보였다.⁴⁰ 한편 통증이 심한 말초신경병증 환자를 대상으로 한 다기관 이중맹검 교차 임상시험에서 duloxetine을 사용하면 평균 통증 경감이 1.06 (95% CI 0.72-1.40)이었고, 위약군에서는 통증 경감이 0.34 (95% CI 0.01-0.66)로 효과적이라는 결과를 보였다($p=0.003$).⁴¹ 치료 1주째는 30 mg을 사용하고 이후 4주간 60 mg을 사용하는 방법이 권고된다.⁴¹

결론

체장암, 담낭암 및 담도암에서 사용하는 항암제 치료에서의 주요 부작용과 이에 대처하는 적절한 치료법을 정리하면, 골수기능 억제 중 호중구 감소성 발열에서는 G-CSF의 사용을 권하며 호중구 감소만 있는 경우에는 G-CSF를 환자의 상태에 따라 사용해야 한다. 호중구 감소가 장기간 지속되는 경우에는 pegylated G-CSF가 도움이 된다. 오심 및 구토는 급성 구토(acute emesis), 지연 구토(delayed emesis), 예측 구토(anticipatory emesis)로 NK1R antagonists, serotonin (5-HT₃) receptor antagonists, glucocorticoid, metoclopramide, olanzapine, benzodiazepine 등이 사용된다. 합병증이 동반되지 않은 1-2등급의 경한 설사의 경우에는 입원 필요 없이 장에 부담이 적은 BRAT 식단, 충분한 수분 섭취와 loperamide를 사용하는 지사요법을 원칙으로 한다. 하지만 합병증이 동반된 설사는 보다 적극적인 치료를 해야 한다.³³ 암 생존자가 많아지면서 말초신경병증은 삶의 질 측면에서 심각한 영향을 미치는 부작용으로 항경련제, 항우울제, amifostine, nimodipine, vitamins, minerals, 식이 보충제 등을 사용하더라도 효과가 없고, 운동 요법은 예방에서 효과가 있고 증상완화에도 도움이 된다.⁴⁰ 한편 duloxetine은 통증이 심한 말초신경병증에서 효과적이다.⁴¹

요약

본고에서는 체장암, 담낭 및 담도암에서 흔히 사용되는 항암치료와 관련된 골수기능억제, 오심 및 구토, 설사 및 신경병증에 대하여 설명하고 이에 대한 치료를 설명하였다. 골수기능억제는 질병의 정도, 저혈압의 발생 여부, 만성 폐쇄성 폐질환의 유무, 이전에 곰팡이 감염 유무, 정맥영양 필요 여부, 호중구 감소성 발열의 발생시점과 환자의 연령에 따라 예후가 많이 달라진다. 특히 호중구 감소성 발열에서는 G-CSF의 사용을 권하며, 호중구 감소만 있는 경우에는 G-CSF를 환자의 상태에 따라 사용해야 한다. 호중구 감소가 장기간 지속되는 경우에는 pegylated G-CSF가 도움이 된다. 오심 및 구토는 급성 구토(acute emesis), 지연 구토(delayed emesis), 예측 구토(anticipatory emesis)로 NK1R antagonists, serotonin (5-HT3) receptor antagonists, glucocorticoid, metoclopramide, olanzapine, benzodiazepine 등이 사용된다. 중등도 위험군과 고위험군 항암제를 사용한 경우의 구토 예방 및 치료에서는 많은 다양한 방법들이 사용되지만 대부분 5-HT3 receptor antagonist를 단독요법으로 우선 사용해 보는 것이 좋겠다. 한편, 저위험군 항암 치료 후 발생하는 구토의 경우에는 우선 스테로이드 단독요법을 사용하고, 예방치료에도 불구하고 구토가 발생한 경우에는 다음 치료일부터 중등도 위험군에 준하여 5-HT3 receptor antagonist를 단독요법으로 시행해 볼 수 있다. 합병증이 동반되지 않은 1-2등급의 경한 설사의 경우에는 입원 필요 없이 장에 부담이 적은 BRAT 식단, 충분한 수분 섭취와 loperamide를 사용하는 지사요법이 도움이 되며, 합병증이 동반된 설사의 경우에는 보다 적극적으로 설사를 조절해야 한다. 암 생존자가 많아지면서 말초신경병증은 삶의 질 측면에서 심각한 영향을 미치는 부작용으로 항경련제, 항우울제, amifostine, nimodipine, vitamins, minerals, 식이보충제 등을 사용하더라도 효과가 없고, 운동 요법은 예방에서 효과가 있고, 증상완화에도 도움이 되며 duloxetine은 통증이 심한 말초신경병증에서 효과적이다.

국문 색인: 약물 부작용 및 유해효과, 항암제

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-e93.
2. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006;24:4129-4134.
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
4. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol* 2015;33:465-471.
5. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997;336:1776-1780.
6. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD003039.
7. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199-3212.
8. Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenglenks M, Szabo Z. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015;23:525-545.
9. Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic review and meta-analysis of short- versus long-acting granulocyte colony-stimulating factors for reduction of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Adv Ther* 2018;35:1816-1829.
10. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v119-v133.
11. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:3240-3261.
12. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association Of Supportive Care in cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20-28.

13. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993;11:1384-1390.
14. del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer* 2000;89:2301-2308.
15. Seynaeve C, Schuller J, Buser K, et al. Comparison of the anti-emetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study. Ondansetron Study Group. *Br J Cancer* 1992;66:192-197.
16. Beck TM, Hesketh PJ, Madajewicz S, et al. 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.
17. Ettinger DS, Eisenberg PD, Fitts D, Friedman C, Wilson-Lynch K, Yocom K. A double-blind comparison of the efficacy of two dose regimens of oral granisetron in preventing acute emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 1996;78:144-151.
18. Harman GS, Omura GA, Ryan K, Hainsworth JD, Cramer MB, Hahne WF. A randomized, double-blind comparison of single-dose and divided multiple-dose dolasetron for cisplatin-induced emesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;38:323-328.
19. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, et al. Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1050-1057.
20. Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998;16:754-760.
21. Gralla RJ, Navari RM, Hesketh PJ, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:1568-1573.
22. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, 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;17:1441-1449.
23. Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Ann Oncol* 2016;27:1601-1606.
24. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, Howell JD, Grunberg SM; Sancuso Study Group. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011;19:1609-1617.
25. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1280-1292.
26. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2015;51:1274-1282.
27. Zhang L, Lu S, Feng J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol* 2018;29:452-458.
28. Sutherland A, Naessens K, Plugge E, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD012555.
29. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375:134-142.
30. Ikuno N, Soda H, Watanabe M, Oka M. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1876-1883.
31. Osterlund P, Ruotsalainen T, Peuhkuri K, et al. Lactose intolerance associated with adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:696-703.
32. Abigeres D, Chabot GG, Armand JP, Hérait P, Gouyette A, Gandia D. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:210-221.
33. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2014;15:e447-e460.
34. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22:2918-2926.
35. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-254.
36. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer* 2014;22:2261-2269.

37. Bennett BK, Park SB, Lin CS, Friedlander ML, Kiernan MC, Goldstein D. Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: a patient perspective. *Support Care Cancer* 2012;20:2959-2967.
38. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2013;18:132-138.
39. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer* 2012;118:5171-5178.
40. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-1967.
41. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-1367.
42. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2017 Nov 27. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.