

부인암 항암화학요법에서 항구토제 효과에 대한 비교 연구

이천준, 김원규

고신대학교 복음병원 산부인과

Comparison of Efficacy for Antiemetic Drug in Gynecological Cancer

Chun-June Lee, Won-Gue Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are major adverse effects of cancer chemotherapy. The serotonin [5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃)] receptor antagonists (RAs)(ondansetron) significantly advanced antiemetic therapy for cancer patients, but despite treatment with a 5-HT₃ RA plus a corticosteroid according to published guidelines. The 5-HT₃ RAs prevent vomiting in the first 24 hour after chemotherapy when coadministered with steroids but they appear to lack efficacy in the delayed phase. We compared the impact of acute (during the first 24 hours postchemotherapy) and delayed (days 2 through 5 postchemotherapy) CINV on patients of an aprepitant regimen with an ondansetron regimen, for antiemetic efficacy after highly emetogenic chemotherapy (HEC).

Materials and Methods: The study was performed prospective on 61 patients who is diagnosed initially the gynecological cancer during chemotherapy at Gospel hospital of Kosin university between March 2007 and October 2007. The study was divided according to an aprepitant regimen use 30 patients and an ondansetron regimen 31 patients. The efficacy of controlling acute/delayed nausea, vomiting and adverse effects were compared. Statistical analysis was performed using the chi-square test.

Results: The efficacy of controlling nausea with an aprepitant regimen and an ondansetron regimen was 86.7%, 83.9% in acute periods and 99%, 83.9% in delayed periods respectively. The efficacy of controlling vomiting with an aprepitant regimen and an ondansetron regimen was 93.3%, 90.3% in acute periods and 96.7%, 83.9% in delayed periods respectively. The efficacy of controlling delayed vomiting with an aprepitant regimen reported significantly(p value=0.034). The common adverse effects in both groups were not statistical significantly in incidence and severity.

Conclusions: The regimen including aprepitant was superior in preventing CINV as compared with a regimen in which both ondansetron and dexamethasone were given delayed periods in patients receiving chemotherapy.

Key words : Chemotherapy-induced nausea and vomiting(CINV), Aprepitant, Ondansetron

서 론

항암화학요법으로 인한 오심과 구토는 급성(24시간내)에 일차적으로 serotonin과 관련되어 있는 것으로 알려져 있고 serotonin [5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃)] 길항제인 ondansetron은 항암화학요법치료 중인 암환자에서의 오심과 구토에 가장 효과적으로 corticosteroid와 함께 사용하는 것이 1997년 이후 국제적인 권고안으로 되어 있

다.¹⁻³⁾ 그러나 고용량의 cisplatin과 같은 심한 오심 및 구토 유발 약물치료 환자에서 기존의 serotonin 길항제로도 50%이상 오심과 구토가 유발되며 corticosteroid와 함께 사용하여도 항암화학요법치료 첫 24시간(급성기)에만 73-92%의 효과가 있고 그 이후(만성기)는 떨어진다.⁴⁾

만성기의 오심과 구토의 병리생태는 다양한 기전이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있고 최근 연구에서 뇌에서 neurokinin-1 (NK1)수용체가 만성기 오심과 구토의 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 NK1 수용체 길항제인 aprepitant약제가 기존 오심과 구토 권고안에 추가되었는데 심한 오심 및 구토유발 약물치료에서 급성기에는 11-14%, 만성기에는 20% 정도의 항오심 및 구토 효과

고신저자 : 이 천 준
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 복음병원 산부인과
TEL : 051-990-6463, 017-547-9547
FAX : 051-244-6939
E-mail : 11000jun@naver.com

가 있는 것으로 연구 발표되었다.⁵⁻⁸⁾ 따라서 항암화학요법 중인 부인암환자에서도 aprepitant 사용이 급성 및 만성기의 항오심 및 구토 효과가 있는지 알아보고자 본 연구를 하게 되었다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

고신의과대학 복음병원에서 2007년 3월부터 2007년 10월까지 처음 부인암으로 진단받고 항암화학요법으로 치료 중 본 연구에 동의한 65명을 대상으로 연구하였다. 부인암의 종류나 항암화학요법과는 관계없이 나이가 18세 이상이고, Karnofsky performance status 0-2이며, 각 장기의 기능 및 혈액학적 검사상 정상이면서 항암화학요법을 처음 시행받는 환자만을 대상으로 컴퓨터로 무작위 선정하였다. 항암화학요법 이외의 다른 원인으로 발생한 오심 및 구토, 뇌 전이가 있는 경우, 항암화학요법과 동시에 방사선치료를 받는 경우, 임신부 및 수유부, 중추신경계 작용약물 또는 마취성 진통제를 사용하는 경우 그리고 심장기능, 신장 및 간기능 이상으로 등으로 본 연구에 영향을 줄 수 있는 환자는 제외하였다. 전체 연구대상 중 aprepitant요법군은 30예이고 ondansetron요법 군은 31예이었고 항구토제투여가 정상적으로 이루어지지 않은 경우와 환자가 치료를 중단한 4예는 연구대상에서 제외되었다. 자궁경부암은 FP(일일 cisplatin 50 mg/m², 이일부터 오일까지 5-FU 1000 mg/m² 21일 주기) 항암화학요법을 하였으며, 난소암은 PT(일일 carboplatin 450 mg/m²와 paclitaxel 175mg/m² 21일 주기) 또는 CT(일일 50 cisplatin mg/m²와 paclitaxel 175mg/m² 21일 주기) 항암화학요법을 시행하였다.

2. 연구 방법

1) Aprepitant와 Ondansetron의 투여방법

Aprepitant요법군에서는 항암화학요법 제1일 Aprepitant 125mg 를 아침에 일어나자마자 혹은 아침식사 전에 경구 투여하였고, 제2일과 제3일은 Aprepitant 80mg를 경구 투여하였으며 제1일 Cisplatin 항암화학요법 투여 45분 전에 Corticosteroid 정맥주사한 후 Cisplatin 항암화학요법 투여 30분 전에 Ondansetron 8mg을 정맥주사한 후, Cisplatin 항암화학요법 투여 후 4시간, 8시간 후에 각각 8mg를 추가 정맥주사하였다.

Ondansetron 요법군에서는 항암화학요법 제1일부터 제3일까지 Ondansetron 8mg을 하루에 2번 경구 투여하였고, 제1일 Cisplatin 항암화학요법 투여 45분 전에 Corticosteroid정맥주사한 후 Cisplatin 항암화학요법 투여 30분 전에 Ondansetron 8mg을 정맥주사한 후, Cisplatin 항암화학요법 투여 후 4시간, 8시간 후에 각각 8mg를 추가 정맥주사하였다.

2) Aprepitant와 Ondansetron요법간의 오심 및 구토에 대한 평가방법

항암화학요법 개시 전일과 종료일 그리고 차기 항암화학요법 개시 전일에 병력청취, 이학적 검진, 일반혈액 검사, 소변검사, 간기능검사, 신기능검사 그리고 심전도검사, 흉부방사선촬영을 시행하였다. 항암화학요법 시작 제1일부터 제5일까지 환자에게서 발생하는 오심, 구토 및 부작용에 대하여 관찰하였고 관찰 방법은 환자나 보호자가 구토 횟수, 오심기간 부작용을 기록하고 주치의와 간호사가 확인하여 정확히 기록하도록 하였다.

항구토제 투여 제1일에 발생하는 오심 및 구토를 급성 오심 및 구토로 정의하였고 항구토제투여 제2일부터 제5일째 발생하는 오심 및 구토를 지연성 오심 및 구토로 정의하였다. 오심 및 구토의 효과에 대한 분류 및 평가는 1999년도에 발표한 GOG 소화기계 부작용 기준을 역이용하여 오심(0: 없음, 1: 적당량을 먹을 수는 있음, 2: 섭취량이 심각하게 감소되었으나 먹을 수는 있음, 3: 섭취량이 없음)은 0:완전조절(total control, grade 0), 1:주조절(major control, grade 1), 2:부분조절(minor control, grade 2), 3:조절실패(no control, grade 3)로 정의하고 급성 오심 및 지연성 오심의 조절 효과를 구분하여 평가하였다.

구토 (0: 안 함, 1: 24시간에 1회, 2: 24시간에 2-5회, 3: 24시간에 6-10회, 4: 24시간에 10회 이상 또는 비경구 요법 필요)도 0:완전조절(total control, grade 0), 1:주조절(major control, grade 1), 2:부분조절(minor control, grade 2), 3:조절실패(no control, grade 3)로 정의하고 급성 구토 및 지연성 구토의 조절 효과를 구분하여 평가하였다.

항오심 및 항구토의 효과는 모두에서 완전조절(grade 0)과 주조절(grade 1)을 조절효과가 있다고 판정하였다.

3) Aprepitant와 Ondansetron요법간의 부작용에 대한 평가방법

Aprepitant와 Ondansetron요법간 부작용에 대한 평가방법은 치료기간 중에 나타나는 환자의 증상과 검사소견을

바탕으로 평가하였다. 부작용의 분류 및 평가는 1999년도에 발표한 GOG 기준을 이용하였고, 부작용 없음(no, grade 0), 경중(mild, grade 1), 중등중(moderate, grade 2), 중증(severe, grade 3)로 구분하여 평가하였다.

4) 통계 분석 방법

자료 분석은 SPSS (version 12.0)을 이용하여 chi-square test를 이용하여 실시하였다. 모든 분석에서 유의수준은 p 값이 0.05 이하일 때로 하였다.

결 과

1. 연구대상 환자의 임상병리학적 특성

Aprepitant요법군 30예에서 환자의 평균나이는 41-75세(평균 57.1세), ondansetron요법군 31예에서 환자의 평균나이는 35-71세(평균 55.3세)이었다. Aprepitant요법군 중 자궁경부암이 21예(70%)이고 난소암은 9예(30%)이었고, ondansetron요법군 중 자궁경부암이 20예(64.5%)이었고 난소암은 11예(35.5%)이었다. Aprepitant요법군 중 FP항암화학요법이 21예(70%), CT항암화학요법이 6예(20%), PT항암화학요법이 3예(10%)이었고, ondansetron요법군 중 FP항암화학요법이 20예(64.5%), CT항암화학요법이 5예(16.1%), PT항암화학요법이 6예(19.4%)이었다. Aprepitant요법군 중 Karnofsky performance status는 0이 18예(60%), 1이 10예(33.3%), 2가 2예(6.7%)이었고, ondansetron요법군 중 Karnofsky performance status는 0이 20예(64.5%), 1이 10예(32.3%), 2가 1예(3.2%)이었다. 두 군간의 임상병리학적 특성은 통계학적 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Clinicopathologic characteristics of study subjects

Characteristics		Type of antiemetic therapy(%)		p-value
		Aprepitant regimen (N=30)	Ondansetron regimen(N=31)	
Age(years)	Mean	57.1	55.3	NS
Type of cancer(%)				NS
	Cervix	21(70)	20(64.5)	
	Ovary	9(30)	11(35.5)	
Chemotherapy regimen(%)				
	FP*	21(70)	20(64.5)	
	CT†	6(20)	5(16.1)	
	PT‡	3(10)	6(19.4)	
Karnofsky performance status(%)				NS
	0	18(60)	20(64.5)	
	1	10(33.3)	10(32.3)	
	2	2(6.7)	1(3.2)	

* : Cisplatin and 5-FU

† : carboplatin and Paclitaxel

‡ : isplatin and Paclitaxel

2. Aprepitant와 Ondansetron요법간 치료 효과 비교

1) 항구토제에 따른 오심의 조절효과

오심에 대한 조절효과는 급성 오심의 경우 Aprepitant요법에서 완전조절 20예(66.7%),와 주조절 6예(20%), 부분조절 4예(13.3%), 조절실패 0예(0%)이었고, Ondansetron요법에서 완전조절 20예(64.5%), 주조절 6예(19.4%), 부분조절 5예(16.1%), 조절실패 0예(0%)이었다. 지연성 오심의 경우 Aprepitant요법에서 완전조절 21예(70%), 주조절 6예(20%), 부분조절 3예(10%), 조절실패 0예(0%)이었고, Ondansetron요법에서 완전조절 19예(61.3%),와 주조절 7예(22.6%), 부분조절 4예(12.9%), 조절실패 1예(3.2%)이었다. 급성 오심과 지연성 오심에서 두 군간의 통계학적으로 유의성이 없었다($p > 0.05$)(Fig. 1)(table 2).

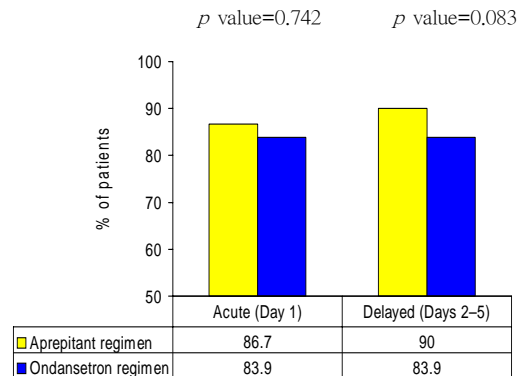


Fig. 1. The graph for comparison of the effect of controlling nausea between aprepitant regimen and ondansetron regimen after chemotherapy

Table 2. The comparison of the effect of controlling nausea between aprepitant regimen and ondansetron regimen after chemotherapy

	Grade	Aprepitant regimen (N=30)(%)	Ondansetron regimen (N=31)(%)	p-value
Acute	0	20(66.7)	20(64.5)	0.742
	1	6(20)	6(19.4)	
	2	4(13.3)	5(16.1)	
	3	0(0)	0(0)	
Delayed	0	21(70)	19(61.3)	0.083
	1	6(20)	7(22.6)	
	2	3(10)	4(12.9)	
	3	0(0)	1(3.2)	

2) 항구토제에 따른 구토의 조절효과

구토에 대한 조절효과는 급성 구토의 경우 Aprepitant요법에서 완전조절 21예(70%), 주조절 7예(23.3%), 부분조절 2예(6.7%), 조절실패 0예(0%)이었고, Ondansetron요

법에서 완전조절 21예(67.7%),와 주조절 7예(22.6%), 부분조절 3예(9.7%), 조절실패 0예(0%)이었다. 지연성 구토의 경우 Aprepitant요법에서 완전조절 24예(80%), 주조절 5예(16.7%), 부분조절 1예(3.3%), 조절실패 0예(0%)이었고, Ondansetron요법에서 완전조절 19예(61.3%), 주조절 7예(22.6%), 부분조절 4예(12.9%), 조절실패 1예(3.2%)이었다. 급성 구토는 통계학적으로 유의하지 않았지만 지연성 구토에서 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.034$)(Fig. 2)(table 3).

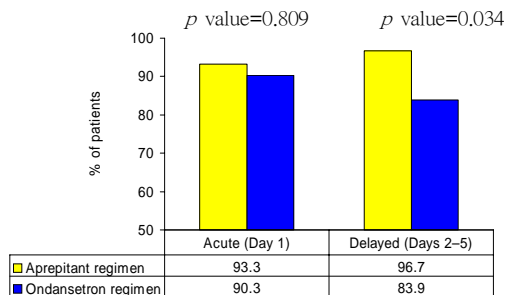


Fig. 2. The graph for comparison of the effect of controlling vomiting between aprepitant regimen and ondansetron regimen after chemotherapy

Table 3. The comparison of the effect of controlling vomiting between aprepitant regimen and ondansetron regimen after chemotherapy

	Grade	Aprepitant regimen (N=30)(%)	Ondansetron regimen (N=31)(%)	p-value
Acute	0	21(70)	21(67.7)	0.809
	1	7(23.3)	7(22.6)	
	2	2(6.7)	3(9.7)	
	3	0(0)	0(0)	
Delayed	0	24(80)	19(61.3)	0.034
	1	5(16.7)	7(22.6)	
	2	1(3.3)	4(12.9)	
	3	0(0)	1(3.2)	

2. Aprepitant와 Ondansetron요법간의 부작용에 대한 평가

Aprepitant요법군에서 부작용으로 경증(mild, grade 1)의 전신피로감이 4예(13.3%)와 ondansetron요법에서 3예(9.7%)가 발생하였으나 통계학적으로 유의성이 없었다. Aprepitant요법군에서 부작용으로 경증의 어지러움증이 1예(3.3%)와 ondansetron요법에서 0예(0%)가 발생하였으나 통계학적으로 유의성이 없었다.

Aprepitant요법군에서 부작용으로 변비가 경증 3예(10%), 중등증(moderate, grade 2) 1예(3.3%)발생하였고 ondansetron요법에서 경증 5예(16.1%)가 발생하였으나 통계학적으로 유의성이 없었다.

Aprepitant요법군에서 부작용으로 설사가 경증 2예(6.7%), 중등증이 3예(10%)와 ondansetron요법에서 경증 3예(9.7%)가 발생하였으나 통계학적으로 유의성이 없었다.

Aprepitant요법군에서 부작용으로 속쓰림이 경증 2예(13.3%)와 ondansetron요법에서 경증 3예(9.7%)가 발생하였으나 통계학적으로 유의성이 없었다.

Aprepitant요법군에서 부작용으로 식욕부진이 3예(10%)와 ondansetron요법에서 3예(9.7%)가 발생하였으나 통계학적으로 유의성이 없었다.

Aprepitant요법군에서 부작용으로 경증의 두통이 2예(6.7%)와 ondansetron요법에서 3예(9.7%)가 발생하였으나 통계학적으로 유의성이 없었다.

두 군 간에 부작용발생에 대한 빈도차이는 없었고 부작용의 정도도 차이가 없었으며 심각한 부작용이 발생하여 항구토제 투여가 중단된 경우는 없었다(Table. 4).

Table 4. The comparison of the adverse effects of between aprepitant regimen and ondansetron regimen after chemotherapy

adverse effects	Grade	Aprepitant regimen (N=30)(%)	Ondansetron regimen (N=31)(%)	p-value
Fatigue	1	4(13.3)	3(9.7)	NS
	2			
Dizziness	1	1(3.3)	0(0)	NS
	2			
Constipation	1	3(10)	5(16.1)	NS
	2	1(3.3)		
Diarrhea	1	2(6.7)	3(9.7)	NS
	2	3(10)		
Epigastric soreness	1	2(13.3)	3(9.7)	NS
	2			
Anorexia	1	3(10)	3(9.7)	NS
	2			
Headache	1	2(6.7)	3(9.7)	NS
	2			

고 찰

암은 전 세계적으로 인간에게 통증과 죽음에 대한 공포를 주는 질환으로 최근 치료법의 최근 예방 및 치료법의 발달에도 불구하고 지속적으로 증가하는 추세에 있다.⁹⁾ 암의 치료 중 특히 항암화학요법이 눈부시게 발달하였는데 이에 나타나는 부작용 중 가장 빈도가 높고 심각한 것이 오심과 구토이다. 이는 환자에게 탈수, 전해질의 불균형뿐 아니라, 치료용량의 감소, 치료기간의 연장, 치료거부 등 여러 문제점을 야기하게 된다.¹⁰⁾

항암화학요법에 의한 오심과 구토는 여러 가지 경로를 통해 부득이하게 발생하며 현재까지 오심과 구토를 조절하기 위한 많은 약제가 개발되어 있으나 아직까지는 부작용이 없고 완벽하게 오심과 구토를 조절할 수 있는 약제는 알려져 있지 않다.^{1,2,10)}

항암화학요법에 의한 오심과 구토의 종류는 항암제 투여 후 첫 24시간 이내에 나타나는 급성, 24시간 후부터 나타나는 지연성, 그리고 다음 항암화학요법 전에 나타나는 기대 오심과 구토로 구분하고 있다.¹²⁾ 이들 중 기대 오심과 구토는 급성 및 지연성과 발생기전이 달라서 일반적인 항구토제로는 조절이 어려운 것으로 알려져 있다.^{5,12)} 따라서 본 연구에서는 다음 항암화학요법 전에 나타나는 기대 오심과 구토에 의한 결과의 오차를 피하고자 처음으로 항암화학요법을 받는 환자만을 연구의 대상으로 하였다.

1970년대 이후 Cisplatin이 여러 가지 고형암에 효과가 탁월하다고 알려져 유용성이 넓어지고 복합항암화학요법에 많이 쓰이고 있으나 반면 가장 심한 오심과 구토를 유발하는 약제로 거의 대부분 환자들이 처음 치료부터 오심과 구토가 유발하는 것으로 알려져 있다.^{7,8,13)} 이 때문에 Cisplatin이 포함된 복합항암화학요법에서의 오심과 구토의 조절이 중요한 관심사이고 본 연구에서도 Cisplatin이 포함된 복합항암화학요법이 대부분이다.

항암화학요법시 이용되는 항구토제로는 1970년대 이전까지는 주로 phenothiazine계 제제가 주로 사용되었으나 그 후 antihistamines, anticholinergics, corticosteroids dopamine antagonist가 사용되었고 1980년대에 고용량의 metoclopramide가 임상에 도입되어 환자들의 오심과 구토를 조절하는데 있어서 획기적인 발전을 하였다. 그러나 항구토효과가 만족스럽지 못하여 다른 약제의 병합이 필요하고 고용량사용시 dopamine 길항작용으로 인한 추체외로 증상과 진정작용 등 부작용이 문제점으로 지적되

었다.¹⁴⁾ 1987년 serotonin receptor antagonist (5-HT₃-RA)가 개발되어 임상적으로 첫 적용되면서 오심과 구토의 이상적인 약제로 채택되었으며 1990년 초에 Roila 등이 corticosteroid를 병용투여시 5-HT₃-RA의 효과가 상승하는 것으로 연구발표하면서 현재까지 가장 많이 쓰는 오심과 구토의 표준약제로 되어있다.^{1,3,15)}

5-HT₃-RA는 항암화학요법의 자극으로 분비된 상부위 장관의 5-HT₃가 말초 5-HT₃수용체에 작용하여 발생한 구토신호를 전달하는 미주신경을 적절히 차단하여 항구토효과를 보이므로 항암화학요법을 시작한 후 첫 24시간 내 급성구토 조절에 효과적이나 그 이후는 다양한 기전이 구토에 관계되어 다소 효과가 떨어진다.¹⁶⁾ 상당수환자가 항암화학요법을 인한 오심과 구토로 고통 받고 특히 지연성 오심과 구토에 있어서 효과적인 조절에 필요하게 되어5-HT₃-RA와 다른 작용기전의 항구토제의 개발과 병합치료에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 뇌에서 Neurokinin-1 (NK1)수용체가 만성기 오심과 구토의 주요한 역할을 하는 것으로 알려진 NK1 수용체 길항제인 aprepitant약제가 개발되어 1997년에 첫 임상실험을 하고 성공적으로 만성기 오심과 구토를 줄이는 것으로 연구발표되면서 aprepitant가 관심의 대상이 되었다.¹⁷⁾ Aprepitant는 기존 치료법에 비하여 급성뿐만 아니라 지연성 항암약물치료로 인한 오심과 구토에 효과가 개선되고 반복 치료 주기에서 효과가 유지되며, NK1 수용체에 선택적이며, 세로토닌 5-HT₃ 수용체와 도파민 수용체에는 거의 활성을 나타내지 않는 것으로 알려져 있으며 구토효과가 강한 항암약물치료에서는 60.3%, 구토효과가 중간정도의 항암약물치료에서는 52.4%의 지연성 오심과 구토의 효과가 있는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ 구토효과가 강한 항암약물치료인 cisplatin을 고용량으로 사용한 군에서 기존의 ondansetron과 dexamethasone을 사용한 군과 aprepitant와 ondansetron과 examethasone을 사용한 군에서 급성 구토 조절이 81%와 89%, 지연성 구토 조절이 64%와 79%로 통계학적으로 의미있게 조절되는 것으로 조사발표 되면서 aprepitant를 포함한 3가지 약제의 사용이 강한 구토 유발의 항암화학약물에 대한 확실한 치료제로 자리잡게 되었다.¹⁹⁾ 2006년에는 미국암학회에서 강한구토 유발 항암화학약물치료시 항구토제의 표준권고안으로 채택되어 있다.²⁰⁾

본 연구에서도 aprepitant를 포함한 3가지 약제의 사용요법이 기존의 ondansetron요법보다 급성 구토에는 의미 있는 결과가 나오지는 않았지만 지연성 구토에서는

96.7% 대 83.9로 의미있는 결과가 나왔다. 따라서 앞으로의 항암화학약물치료시에는 aprepitant를 포함한 3가지 약제의 사용요법이 표준권고안으로 사용되어야 할 것으로 생각된다. 그러나 오심과 구토가 100% 해결된 것이 아니므로 새로운 약제개발이 이루어져야 할 것으로 생각되며 향후 많은 증례를 통하여 보다 활발한 연구가 시행되어야 할 것으로 생각되어진다.

결 론

항암화학요법 중인 부인암환자에서 새로운 aprepitant 요법과 기존의 ondansetron요법을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 급성 오심과 지연성 오심에서 aprepitant요법과 ondansetron요법 두 군간의 통계학적으로 유의성이 없었다.

2. 급성 구토는 aprepitant요법과 ondansetron요법에서 통계학적으로 유의하지 않았지만 지연성 구토에서 aprepitant요법이 ondansetron요법보다 더 나은 조절효과를 보였으며 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이가 있었다.

3. aprepitant요법과 ondansetron요법에서 부작용으로 전신피로감, 어지러움증, 변비, 설사, 속쓰림, 식욕부진, 두통이 발생하였으나 두 군간의 통계학적으로 유의성이 없었다.

구토 유발이 심한 cisplatin 포함한 항암화학요법으로 치료하는 부인암 환자에서 aprepitant요법은 지연성 구토에 효과가 있고 기존의 ondansetron요법과 비교하여 별다른 부작용에 대해서도 안전하게 사용할 수 있다. 따라서 보다 많은 수의 증례를 통하여 aprepitant요법이 부인암의 항암화학요법시 항구토제의 표준으로 사용되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Leibundgut U, Lancranjan I: First results with ICS 205-930 (5-HT₃ receptor antagonist) in prevention of chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 23:1198, 1987
- 2) Ballatori E, Roila F, De Angelis V, Ciccarese G, Palladino MA, Tonato M, Del Favero A, Herrstedt J, Dicato M, du Bois A, Hesketh P, Kris M, Gralla RJ: Clinical and methodological issues in antiemetic therapy: a worldwide survey of experts' opinions. *Multinational Association of Supportive Care in*

- Cancer. Support Care Cancer* 5:269-273, 1997
- 3) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, Clark-Snow R, Gill DP, Groshen S, Grunberg S, Koeller JM, Morrow GR, Perez EA, Silber JH, Pfister DG: Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol* 17: 2971-1994, 2002
- 4) Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomised studies comparing 5-HT₃ receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *Eur J Cancer* 33:66-74, 1997
- 5) Roila F, Donati D, Tamberi S, Margutti G: Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer* 10: 88-95, 2002
- 6) Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ: Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* 39:1074-1080, 2003
- 7) Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ: Aprepitant Protocol 052 Study Group: The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 21: 4112-4119, 2003
- 8) Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F: Aprepitant Protocol 054 Study Group: Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 97: 3090-3098, 2003
- 9) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2007. *Cancer J Clin* 57:43-66, 2007
- 10) Gebbia V, Cannata G, Testa A, Curto G, Valenza R, Cipolla C, Latteri MA, Gebbia N: Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results of a prospective randomized trial. *Cancer* 74:1945-1952, 1994
- 11) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, Clarke-Pearson DL, Liao SY: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17:1339-1348, 1999
- 12) Gralla RJ, Tyson LB, Kris MG, Clark RA. The management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Med Clin North Am.* 71:289-301, 1987
- 13) Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316:1435-1440, 1987

- 14) Gralla RJ. Metoclopramide. A review of antiemetic trials. *Drugs* 1:63-73, 1983
- 15) Roila F, Tonato M, Cognetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangolo M, Amadori D, Bella MA, Gramazio V, Donati D: Prevention of cisplatin-induced emesis : a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 9:675-678, 1991
- 16) Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, Finn AL. Antagonism of serotonin S3 receptors with ondansetron prevents nausea and emesis induced by cyclophosphamide-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 8:1721-1727, 1990
- 17) Kris MG, Radford JE, Pizzo BA, Inabinet R, Hesketh A, et al. Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:817-18
- 18) Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim HK, Park K, Jordan K, von Pawel J, Giezek H, Ahmed T, Chan CY: Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 17:1000-1006, 2006
- 19) Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *Eur J Cancer* 41:199-205, 2005
- 20) Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 24:2932-2947, 2006