



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

옥살리플라틴 과민반응:
전처치와 탈감작 효과

Oxaliplatin hypersensitivity:
Efficacy of premedication
and desensitization

2013 년 2 월

서울대학교 대학원

의학과 협동과정 임상약리학 과정

이 서 영

A thesis of the Master' s degree

Oxaliplatin hypersensitivity:
Efficacy of premedication
and desensitization

옥살리플라틴 과민반응:
전처치와 탈감작 효과

February, 2013

The Department of Clinical Pharmacology,

Seoul National University

College of Medicine

Suh Young Lee, M.D.

초 록

서론: 옥살리플라틴은 3세대 플라티늄 제제로 제 3기 결장직장암종의 보조화학요법으로 흔히 사용되는 항암제이다. 옥살리플라틴 과민반응은 약 12-15%로 보고되고 있으며 적절히 조절되지 않을 경우 대체약물 선택이 어려워 치료에 어려움을 겪게 된다. 이 연구에서는 위장관 암환자에서 옥살리플라틴에 대한 과민반응의 특징을 살펴보고 과민반응을 조절하기 위한 전처치 및 탈감작 요법의 효과를 평가하고자 한다.

방법: 2008년 5월부터 2012년 4월까지 옥살리플라틴 제제가 포함된 항암 효법을 투여 받은 위장관 암환자 중에서 옥살리플라틴에 과민반응을 보여 서울대학교병원 약물유해반응 자발신고 사례 데이터베이스에 신고된 환자가 연구에 포함되었다. 과민반응의 중증도는 Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE)를 이용하여 평가하였다. 이전 옥살리플라틴 투여력, 항암제 투약 전 전처치 여부, 과민반응의 중증도와 나타난 항암주기, 다음 항암치료 전 사용한 예방적 방법과 그 결과에 대해

분석하였다.

결과: 총 157명의 환자가 옥살리플라틴이 포함된 항암제에 대하여 과민반응을 보였다. 옥살리플라틴에 대한 과민반응은 평균 6.4 ± 3.5 번째 항암주기에서 처음 발생하였다. 27명의 환자(17.2%)가 CTCAE 3/4등급의 중증 과민반응을 나타냈다. 157명의 환자 중 131명의 환자에서 다음 항암치료 지속을 위해 전처치를 시행하였고 전처치 성공율은 73.3%였다. 탈감작 요법은 전처치에 실패한 17명을 포함한 22명의 환자에서 시행되었는데 그 성공율은 90.9%였다. 과민반응의 중증도가 심할수록 탈감작 요법을 시행한 비율이 높았다.

결론: 이 연구를 통하여 과민반응 중증도에 따라 탈감작 요법을 적용할 때 옥살리플라틴 과민반응을 보이는 암환자에서 안전하게 옥살리플라틴 항암요법을 사용할 수 있는 가능성을 제시하였다.

주요어: 옥살리플라틴, 과민반응, 전처치, 탈감작

학 번: 2011 - 21921

목 차

초록.....	i
목차.....	iii
표 및 그림 목록	iv
서론.....	1
연구 재료 및 방법.....	3
결과.....	6
고찰.....	11
참고문헌	15
초록 (영문)	24

List of tables and figures

Table 1. Grading of hypersensitivity reactions according to National Cancer Institute criteria (CTC v 3.0)	18
Table 2. Baseline characteristics of study populations.....	19
Table 3. Success rate of premedication and desensitization according to grade of hypersensitivity reaction to oxaliplatin.....	20
Figure 1. Cycles of chemotherapy when first hypersensitivity reactions occurred and severity of hypersensitivity	21
Figure 2. Diagram of study population	22

서 론

옥살리플라틴, 시스플라틴, 카보플라틴은 플라티늄을 포함하고 있는 항암제 군으로 이러한 계통의 항암제는 과민반응 발생을 흔하게 유발하는 것으로 알려져 있다 [1]. 옥살리플라틴은 3세대 플라티늄 제제로 1,2 diaminocyclohexane carrier와 oxalate ligand를 지니고 있으며 [2] 디옥시리보핵산 중합효소반응과 디옥시리보핵산 합성을 억제하여 세포주기 정지와 세포자멸사를 일으킴으로써 항암 작용을 나타내게 된다 [3]. 옥살리플라틴은 플루오로우라실, 루코보린과 함께 사용되어 제 3기 결장직장암종의 보조화학요법과 전이성 결장직장암종의 고식화학요법으로의 효과를 인정받아 널리 쓰이고 있으며 [4], 그 밖에도 국소적으로 진행된 직장암종, 췌장, 쓸개, 위장, 부인과 암에 사용되는 항암제이다.

옥살리플라틴의 부작용으로 가장 흔한 것은 혈액학적 독성인데 호중구 감소증이 주로 나타난다. 또한 경한 오심, 구토, 설사 등이 나타날 수 있는데 보존적 치료로 조절이 잘 되며 신경독성이 3/4의 환자에서 보이는데 이는 대부분 가역적이다 [5]. 또 하나의 중요한 옥살리플라틴의 부작용으로 과민반응을 들 수 있다. 옥살리플라틴 항암치료를 받는 환자에서 발생하는 과민반응의 빈도는 12%에서 15%로 비교적 빈번하다 [6-8]. 옥살리플라틴이 포함된 항암요법이 위장관 암의 치료에 점차 보편적으로 쓰이게 됨에 따라 옥살리플라틴에 의한 과민반응 발생 역시 증가하고 있다 [9].

옥살리플라틴에 의한 과민반응은 발진, 홍반, 가려움, 발열 같은 가벼운 증상에서부터 호흡곤란, 혈관부종, 드물게는 쇼크, 사망까지 보고되고 있다 [9]. 과민반응이 적절히 조절되지 않을 경우 항암치료를 더 이상 진행하지 못하게 되어 다른 대체약물을 선택하게 되는데 대부분의 경우에서 항암효과가 옥살리플라틴보다 떨어지며, 또 때로는 대체약물이 없어 치료에 어려움을 겪게 된다. 이 연구는 위장관 암환자에서

옥살리플라틴에 대한 과민반응의 특징을 살펴보고 과민반응을 조절하기 위한 전처치 및 탈감작 요법의 효과를 평가하려는 목적을 가지고 설계되었다.

연구 재료 및 방법

1. 연구대상

서울대학교병원 약물유해반응 자발신고 사례 데이터베이스를 검색하여 2008년 5월부터 2012년 4월까지 원내에서 옥살리플라틴 제제가 포함된 항암 요법을 받은 위장관 암환자 중에서 옥살리플라틴에 과민반응을 보인 환자들을 연구에 포함하였다. 옥살리플라틴을 포함한 항암요법은 FOLFOX(Folinic acid, Fluorouracil and Oxaliplatin)와 XELOX(Capecitabine and Oxaliplatin) 두 가지가 포함되었다. 과민반응을 다음과 같은 방법으로 판정하였다. 옥살리플라틴 투여 후 두드러기, 발진 등의 피부반응, 호흡곤란, 기도수축 등의 호흡기 증상, 혈관부종, 위장관 증상, 어지럼증, 의식저하 등의 신경계 증상, 저혈압이나 아나필락시스가 발생하였을 때 옥살리플라틴 과민반응으로 정의하였다. 옥살리플라틴 투여 중, 또는 다음 단계의 약물이 투여되기 전 발생한 과민반응의 경우 그 원인 약물로 옥살리플라틴을 진단하였고, 다음 단계의 약물이 투여되기 시작하고 난 뒤에 반응이 발생한 경우에는 다른 의심되는 약물을 제외하고 항암치료를 지속하여 반응이 재연되는 경우 옥살리플라틴 과민반응을 확인하였다. 전자의무기록을 이용하여 이전 옥살리플라틴 투여력, 항암제 투약 전 처치 여부, 과민반응의 종류, 과민반응이 나타난 항암주기, 과민반응 이후 항암치료 지속 여부, 항암치료를 지속한 경우 사용한 예방적 치료 방법과 그 결과 등을 후향적으로 분석하였다.

2. 연구방법

1) 옥살리플라틴이 포함된 항암요법

이 연구에서 사용된 옥살리플라틴 포함 항암요법은 다음과 같다. FOLFOX는 2주 간격으로 체표면적(/m²) 당 85 mg의 옥살리플라틴을 투여하는 방법이며, XELOX는 3주 간격으로 체표면적(/m²) 당 130 mg의 옥살리플라틴을 투여하는 방법이다. FOLFOX는 옥살리플라틴, folinic acid, fluorouracil의 순서로 약이 투여되며, XELOX는 옥살리플라틴, capecitabine의 순서로 항암제가 투여된다.

2) 과민반응의 중증도 평가

과민반응의 중증도는 Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE)를 이용하여 평가하였다 (Table 1).

3) 전처치

옥살리플라틴 과민반응이 발생하였던 환자들이 다음 번 항암치료를 받을 때에 과민반응 예방을 위하여 옥살리플라틴 주입 1시간 전 하이드로코르티손(hydrocortisone) 100 mg, 염산 페니라민 (chlorpheniramine) 20 mg을 투여하였다. 탈감작을 시행하는 환자에게도 항암제 투여 전 동일한 전처치를 적용하였다.

4) 옥살리플라틴 탈감작

항암제 지속이 어려울 정도의 심한 과민반응이 있었거나 전처치로 조절되지 않는 과민반응이 지속되는 경우 옥살리플라틴 탈감작을 시행하였다. 본 연구에서 사용한 탈감작 프로토콜은 두 가지이다. 첫 번째 방법은 옥살리플라틴 1:100 희석 용액부터 첫 주입을 시작하여 매 15분마다 투여속도를 2배씩 증량하고 매 시간마다 투여농도를 10배씩 증량하여 총 12회에 걸쳐 투여하는 방법이다 [10]. 두 번째 방법은 옥살리플라틴을 1:10000으로 희석하여 첫 주입을 시작한 이후에 매시간마다

투여농도를 매시간 10배씩 증량하여 4시간 동안 투여하고 나머지 양을 4시간동안 투여하는 방식이다 [11].

5) 통계분석

분석된 자료는 연속형 변수의 경우 평균±분산으로 정리하였으며 범주형 변수는 빈도와 분율로 정리하였다. FOLFOX와 XELOX 항암요법 간 첫 과민반응이 발생한 평균 항암주기의 비교와 과민반응의 중증도 비교에는 T-검정이 사용되었다. 전처치를 새로 도입한 경우와 용량을 증량한 경우의 성공율 비교에는 T-검정이 사용되었으며, 과민반응의 중증도에 따른 성공율의 경향성 분석에는 카이제곱 검정의 선형대선형결합이 사용되었다. 통계 처리는 SPSS (version 19, SPSS Inc, Chicago, IL) 프로그램을 이용하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

서울대학교 약물유해반응 데이터베이스에서 확보된 총 157명의 환자에 대한 임상 정보를 확인하였다. 환자들의 평균 연령은 57.0 ± 0.8 세였으며 남자가 93명을 차지했다. 치료대상 암종은 대장암이 135명, 위암이 22명이었으며, 항암치료의 목적 측면에서는 보조요법이 55명, 고식적인 치료가 102명이었다. 옥살리플라틴은 143명에서는 FOLFOX 요법에 따라 투여 받았고, 나머지 14명은 XELOX 요법에 따라 투여 받았다(Table 2).

2. 과민반응이 나타난 항암주기와 과민반응의 중증도

전체적으로 과민반응이 처음으로 나타난 평균 시기는 6.4번째 항암주기였다. 이전에 옥살리플라틴을 포함한 항암치료에 노출된 적이 없었던 환자들의 경우 평균 7.2번째 항암주기에 과민반응이 발생하였으며, 첫 과민반응은 7번째부터 10번째 항암주기에 많이 발생하였고(40.8%), 특히, 4등급의 중증 반응은 모두 7-8주기에 발생하였다. 반면 이전에 옥살리플라틴이 포함된 항암요법을 시행받은 적이 있었던 환자들은 평균 2.7번째 주기에서 과민반응을 경험하였으며, 2번째 주기가 60.7%로 가장 많았고, 4등급 과민반응도 1번째에서 3번째 항암주기에 집중되어 있었다(Figure 1).

과민반응의 중증도는 2등급이 105명(67.5%)으로 가장 많았으며, 이 밖에 1등급은

25명 (15.9%), 3등급과 4등급은 각각 16명(10.2%), 11명(7.0%)이었다.

3. 항암요법의 종류에 따른 과민반응이 나타난 항암주기와 과민반응의 중증도

FOLFOX 를 투여 받은 환자의 경우 전체적으로 평균 6.8 번째 항암주기에서 처음 과민반응이 나타났고, XELOX 를 투여 받은 환자는 평균 3.0 번째 항암주기에서 과민반응이 나타나 두 항암요법 간에 차이가 있었다($p < 0.001$). 이전에 옥살리플라틴이 포함된 항암요법에 노출이 된 적이 없었던 환자들만 비교하였을 때에도 FOLFOX 7.3 번째 항암주기, XELOX 4.2 번째 항암주기로 역시 두 항암요법 간에 차이를 보였다($p = 0.021$). 그러나, 나타난 과민반응의 중증도에는 항암요법간에 유의한 차이를 보이지 않았다(FOLFOX 2.07 ± 0.06 등급, XELOX 2.21 ± 0.24 등급).

4. 과민반응 발생 이후 주기에서의 과민반응 예방과 그 결과

1) 전처치

과민반응이 마지막 항암주기에 발생(10 명)하였거나 다른 이유로 항암치료가 더 이상 필요하지 않다고 판단된 경우(9 명)를 제외하고 실제 과민반응 치료가 필요했던 환자는 138 명이었다(Figure 2). 이들 중 다음 주기에 탈감작 요법을 도입하였거나(5 명), 항암요법을 변경한 경우(2 명)를 제외한 나머지 131 명(94.9%)은 다음 주기에서 과민반응을 예방하기 위해서 전처치를 시행하거나(72 명) 이전보다 용량을 증가한 전처치를 받았다(59 명). 과민반응의 중증도에 따른 전처치 시행율은 1 등급

94.9%(19 명중 18 명), 2 등급 98.9%(92 명중 91 명), 3 등급 87.5%(16 명중 14 명), 4 등급 72.7%(11 명중 8 명)로 중증도가 낮은 경우 대부분 전처치를 도입하거나 증량하는 방법을 선택했음을 알 수 있었다.

전처치로 이전 과민반응이 완전히 소실되거나 증상이 경감되어 향후 항암치료가 가능했던 환자는 96 명으로 전처치 성공율은 73.3%였는데, 이를 세분해서 비교해보면 전처치를 새로 도입한 경우 전처치 성공율은 79.2%였으나 전처치의 용량을 증량한 경우 전처치 성공율은 66.1%로 상대적으로 낮았다($p=0.069$). 전처치 성공율은 과민반응의 중증도가 증가할수록 감소하는 경향을 보였다($p<0.001$, linear-by-linear association)(Table 3).

전처치 후에도 과민반응이 재발했던 35 명(26.7%)에 대해서는 이후 탈감작(17 명)을 시행하거나, 항암제를 중단 또는 변경하였고(10 명), 과민반응이 매우 경하였던 경우(2 명)는 대중적인 치료를 병행하며 항암제 투여를 완료하였다. 나머지 6 명은 다음 주기의 항암치료를 필요로 하지 않아 더 이상 옥살리플라틴에 노출되지 않았다(Figure 2).

2) 탈감작

총 22 명의 환자에서 옥살리플라틴에 대한 탈감작을 시행하였다(Figure 2). 17 명은 과민반응에 대한 전처치에도 불구하고 옥살리플라틴을 재투여받았을 때 과민반응이 발생했었던 환자였고, 5 명은 과민반응 발생 후 바로 탈감작 요법을 선택한 경우였다. 실제 과민반응 치료가 필요했던 환자 중 탈감작을 시행한 시행한 비율은 1 등급에서 5.3%(19 명중 1 명), 2 등급에서 9.8%(92 명중 9 명), 3 등급에서 43.8%(16 명중 7 명), 4 등급에서 45.5%(11 명중 5 명)으로, 중증도가 증가할수록 탈감작을 시행한 비율이 높았다.

탈감작을 시행한 결과 총 22 명의 환자 중 20 명(90.9%)의 환자는 옥살리플라틴에 대한 탈감작 요법으로 과민반응을 극복할 수 있었다. 탈감작 요법에 실패한 2 명의 환자는 2, 3 등급 각각 한 명이었고 탈감작 요법에도 불구하고 옥살리플라틴에 대한 과민반응이 재발하여 옥살리플라틴 항암요법을 중단하였다.

3) 과민반응 중증도별 경과

1 등급의 과민반응이 발생했던 환자 19 명 중 대부분(18 명)은 전처치를 받은 후 옥살리플라틴을 지속하였으며 모두가 성공적으로 옥살리플라틴을 투여받았다. 그 중 1 명은 전처치 후 과민반응이 소실되었다가 마지막 항암투여에서 과민반응이 재발하였으나 옥살리플라틴 투여는 완료하였다.

2 등급 과민반응 환자(92 명) 중 91 명은 다음 항암주기에서 과민반응에 대한 대처로 전처치를 시행하였으며, 이 중 74 명이 옥살리플라틴 재투여에 성공하였다. 재투여에 성공한 사람들은 대부분 과민반응 증상이 없었으나, 이 중 1 명은 전처치에도 불구하고 여전히 옥살리플라틴에 대한 과민반응(Grade 2)이 발생하였으나 증상이 발생할 때 추가로 증상 조절을 위한 투약을 지속하면서 남은 3 회 투여를 마쳤다. 2 등급 환자 중 1 명은 과민반응 발생 후 다음주기에서 바로 탈감작 요법을 시행받았으며, 전처치로 과민반응 예방에 실패한 18 명 중 8 명도 탈감작 요법을 시행받았다. 2 등급 과민반응으로 탈감작 요법을 시행 받은 9 명 중 8 명에서 성공적으로 옥살리플라틴을 재투여하였다. 전처치로 과민반응 예방에 실패한 환자 중 탈감작 요법을 받지 않은 10 명과 탈감작 요법을 실패한 1 명은 이후 결국 옥살리플라틴 투여를 중단하였는데, 이 중 6 명에서는 과민반응이 항암제를 중단 또는 변경한 이유였으며, 4 명은 과민반응과 더불어 기저 위장관암의 진행으로 옥살리플라틴 투여의 이점이 없다고 판단된 경우였다.

3 등급 과민반응 환자(16 명) 중 14 명은 전처치를 시행하여 그 중 5 명이 성공하였다. 전처치에 실패한 9 명의 환자 중 5 명과 처음부터 전처치를 시행하지 않은 2 명의

환자가 탈감작 요법을 시행하여 이 7 명 중 6 명이 성공적으로 옥살리플라틴을 투여할 수 있었다. 탈감작 요법을 시도하지 않거나 실패한 나머지 5 명중 3 명은 항암제를 중단 또는 변경하였다. 나머지 2 명은 질환의 진행과 자의중단으로 추가적인 옥살리플라틴 투여가 필요하지 않았다.

4 등급 환자(11 명) 중 8 명이 전처치를 시행하여 그 중 1 명이 성공하였고 실패한 7 명 중 4 명에게 탈감작 요법이 시행되었다. 그 4 명과 처음부터 바로 탈감작 요법을 시행한 1 명 모두 탈감작 요법으로 옥살리플라틴을 투여할 수 있었고 탈감작 요법을 시도하지 않은 나머지 5 명은 항암제를 중단 또는 변경하였다.

고 찰

옥살리플라틴 과민반응에 대한 병태생리적 기전이 완전히 밝혀진 것은 아니지만, 대부분은 IgE에 매개되는 제 1형 알레르기 반응에 의하여 발생하는 것으로 추정된다 [9]. 옥살리플라틴 과민반응이 옥살리플라틴에 대한 여러 번의 노출 이후 발생하는 점과 과민반응 증상 대부분이 옥살리플라틴 주입 직후에 발생하는 점은 옥살리플라틴에 의해 감각된 비만세포와 호염구가 IgE와 결합 후 탈과립하여 과민반응을 일으키는 제 1형 알레르기 반응임을 뒷받침한다. 다만 아직까지 옥살리플라틴 특이 IgE 항체가 규명된 바는 없어 향후 이에 대한 후속연구가 필요하다. 이외에도 제 2형과 제 3형 과민반응도 일부 존재하는 것으로 보고되었는데 제 2형 과민반응의 경우 옥살리플라틴 투여시 발생하는 용혈이나 혈소판감소증과 관계되어 있고 [12] 제 3형 과민반응의 경우 옥살리플라틴이 포함된 항암치료시 만성적인 두드러기, 관절통, 단백뇨가 발생했던 예가 보고된 적이 있다 [13].

본 연구에서 옥살리플라틴에 의한 과민반응은 주로 항암주기 7번째부터 10번째 주기에 많이 발생하여, 항암투여 빈도에 따라 과민반응의 확률이 증가하고 대개 7-9번째 항암주기에서 과민반응을 보고했던 다른 연구와 일치한다 [14]. 옥살리플라틴을 투여 받은 환자 중 과민반응의 빈도는 전체 12-15%, 3-4등급 과민반응의 빈도는 0.5-2%였다고 보고되었다[6-8]. 본 연구는 자발신고 사례들을 분석한 것으로 과민반응의 빈도는 알 수 없었으나, 전체 과민반응 중 3-4등급 과민반응의 비율이 17%로 비교적 높았다.

항암요법(FOLFOX 또는 XELOX)에 따라 옥살리플라틴 과민반응이 처음 나타난 항암주기의 차이는 다른 연구에서 아직 언급된 바가 없다. FOLFOX요법에서는 2주마다 옥살리플라틴 투여를 반복하는데 반해, XELOX요법에서는 옥살리플라틴을 3주마다

FOLFOX의 약 1.5배 용량으로 투여하게 되는데, 이러한 용량 및 주기의 차이가 과민반응의 발생율을 증가시켰을 가능성이 있다. 그러나 본 연구에서 XELOX를 투여 받은 환자의 수가 적고, XELOX를 시행한 환자의 경우 이전 옥살리플라틴에 이미 노출된 환자의 비율이 57.1%로 FOLFOX를 시행한 환자의 경우(13.3%)보다 높아 양군을 직접 비교하기에 제한 점이 있었다. 그러나, 처음 노출된 사람들만 비교했을 때에도 두 군간 과민반응이 처음 발생한 주기에 차이를 보여, 이러한 차이점이 이전 노출력에 따른 차이는 아닐 가능성이 높다. 향후 XELOX요법에서 효과적으로 과민반응을 예방하기 위하여서는 XELOX요법에서의 과민반응 발생 시점에 대한 체계적인 전향적 연구가 필요하겠다.

옥살리플라틴 과민반응 환자에서 항히스타민제와 스테로이드 투여, 그리고 옥살리플라틴 투여속도를 늦추는 전처치 요법의 효과에 대한 연구 결과들은 현재까지 일관되지 않은 상태이며, 성공율이 매우 다양하게 보고되고 있다. 전처치 성공률은 CTCAE 1-2등급을 대상으로 한 연구들에서 37.5-90.4% [14-16], CTCAE 3-4 등급을 대상으로 42% [18]로 보고된 바 있는데, 본 연구에서는 CTCAE 1-2등급에서 전처치 성공율은 82.6%, CTCAE 3-4등급에서는 27.3%이었으며, CTCAE 등급이 높을수록 전처치 성공률이 감소하여 중증 과민반응에서는 전처치 외에 탈감작을 심각하게 고려할 필요가 있음을 시사하였다. 또한, 고용량의 스테로이드를 이용한 전처치(덱사메타손 20 mg)가 통상용량의 스테로이드를 이용한 전처치(덱사메타손 8 mg)에 비하여 옥살리플라틴에 대한 과민반응의 발생률과 항암제 투여 중단율을 의미있게 감소시킨 사례를 고려할 때[19] 중증도의 옥살리플라틴 과민반응 환자에서 적절한 스테로이드 전처치 용량에 대해서도 추후 정립이 필요하다.

항암제에 대한 탈감작 요법은 매우 적은 양의 약제를 주입하기 시작하여 점차적으로 양을 늘려 치료용량까지 주입함으로써 항암제 치료 시 과민반응이 발생하지 않도록 해당 약제에 대한 일시적인 내성을 유도하는 것이다. 최소한의 시작용량을 얼마로 할 것인지,

점차 어느 정도로 늘려갈 것인지, 약제가 주입되는 속도가 어떠한지 등이 탈감작 요법의 성공 여부에 중요한 요소이다. 본 연구에서는 탈감작을 시행한 22명의 환자 중 13명에서는 옥살리플라틴을 1:100으로 희석하여 첫 주입을 시작한 이후에 매회 15분 동안 투여량과 투여속도를 2배씩 증량하여 12회에 걸쳐 투여하는 방식을 사용하였고, 나머지 9명에서는 옥살리플라틴 1:10000 희석액을 주입하기 시작하여 매시간마다 투여농도를 매시간 10배씩 증량하여 4시간 동안 투여하고 나머지 양을 4시간동안 투여하는 방식을 사용하였다. 실패한 두 명의 환자는 모두 첫 번째 방법으로 탈감작을 시행하던 중 과민반응이 발생하여 항암치료에 실패하였으나 통계적인 분석을 하여 비교하기에는 대상환자의 수가 부족하여 향후 더 많은 자료의 수집이 필요하겠다.

본 연구에서 옥살리플라틴 과민반응으로 탈감작 요법을 시행한 환자에서 과민반응의 재발 없이 항암치료를 마친 비율은 90.9%이었고, 과민반응 중증도와 상관 없이 모든 등급에서 높은 성공률을 보였다. 지금까지 옥살리플라틴 탈감작 요법의 성공적인 치료는 대부분 5-10명 미만에서 개별적으로 보고되었다 [9]. 21명에서 탈감작 요법을 시행한 보고에서는, 옥살리플라틴 재투여 시 17명에서 과민반응이 억제되었으며 과민반응이 재발된 4명에서도 경증의 과민반응이 발생하였다 [20]. 이상을 종합하여 볼 때 옥살리플라틴에 대한 탈감작 요법은 안전하며 및 탈감작 성공율이 80-90%로 높다고 판단된다. 다만 옥살리플라틴 탈감작 요법 시행 도중 발생한 심각한 과민반응이 보고된 적이 있고 [21], 여러 가지 다양한 탈감작 프로토콜이 사용되었던 점을 고려하여야 하겠다.

본 연구는 몇 가지 제한점들이 있다. 첫째, 전처치 요법의 경우 대부분의 환자가 하이드로코르티손(hydrocortisone) 100 mg과 염산 페니라민 (chlorpheniramine) 20 mg을 사용하면서 필요한 경우 옥살리플라틴 주입속도를 감소하였으나 모든 환자가 통일된 프로토콜에 따르지 않았다. 둘째, 이전에 옥살리플라틴을 포함한 항암치료를 받은 적이 있으면서 상당 시간 경과 후 옥살리플라틴에 재노출된 환자들 중 일부는

이전의 과민반응 발생 여부가 확인이 되지 않았다. 이들은 대부분 과거 항암치료를 다른 기관에서 시행 받고 경과를 보던 중 재발하여 전원된 경우로, 이전 기록을 정확하게 확인하는 것이 불가능한 경우였다. 셋째, 옥살리플라틴에 대한 탈감작 요법을 시행한 환자들에서 피부반응검사를 시행하지 않아, 옥살리플라틴에 의한 과민반응의 발생기전에 대한 정확한 평가가 이루어지지 않았다는 점이다. 그러나 옥살리플라틴 투여 직후 과민반응 증상이 나타났으며, 모든 증례에 대해 알레르기 전문의가 충분한 임상 정보를 고려하여 옥살리플라틴을 원인약제로 진단하였다. 실제 중증과민반응에서는 피부반응검사만으로도 심각한 과민반응을 일으킬 수 있다는 점을 고려하여 피부반응검사 결과없이 임상적인 판단에 근거하여 탈감작 요법을 시행하였다. 마지막으로, 전처치만으로 억제가 어려운 또는 3-4등급 옥살리플라틴 과민반응 환자 중 일부에서만 탈감작을 시행하였는데, 탈감작 요법 없이 항암제를 중단하거나 변경한 대부분의 환자에서도 탈감작 요법이 효과적일 것으로 예상되기는 하지만, 본연구의 높은 탈감작 요법 성공율이 표본선택편의(selection bias)의 영향을 받았을 가능성을 본 연구에서 배제할 수 없다. 따라서 보다 정확한 탈감작 요법 성공률은 향후 대규모 전향연구를 통해 밝혀질 수 있을 것으로 기대한다.

결론적으로 본 연구에서는 옥살리플라틴 과민반응은 전처치 만으로 조절되는 경우가 많았지만, 과민반응의 중증도가 증가할수록 전처치가 효과적이지 않았다. 반면, 과민반응의 중증도가 증가할수록 탈감작 요법의 필요성이 증가하였고 탈감작으로 3,4등급 과민반응의 90%가 억제되었다. 이 연구를 통하여 과민반응 중증도에 따른 탈감작 요법의 적용으로 옥살리플라틴 과민반응을 보이는 암환자에서 안전한 옥살리플라틴 항암요법의 사용의 가능성을 제시하였다.

참 고 문 헌

1. Lenz HJ: Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007; 12:601-609.
2. Kelland L: The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:573-584.
3. Faivre S, Chan D, Salinas R, et al.: DNA strand breaks and apoptosis induced by oxaliplatin in cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:225-237.
4. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al.: Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2059-2069.
5. Cassidy J, Misset JL: Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management. *Semin Oncol* 2002;29:11-20.
6. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:179-187; quiz 187-179, 222.
7. Syrigou E, Syrigos K, Saif MW: Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:56-62.
8. Pagani M: The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin North Am* 2010;94:835-852, xiii.
9. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, et al.: Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010; 2010:207084.
10. Liu A, Fanning L, Chong H, et al.: Desensitization regimens for drug allergy: state of

- the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-1689.
11. Nozawa H, Muto Y, Yamada Y: Desensitization to oxaliplatin with two stages of premedication in a patient with metastatic rectal cancer. *Clin Ther* 2008;30:1160-1165.
 12. Garufi C, Vaglio S, Brienza S, et al.: Immuno-hemolytic anemia following oxaliplatin administration. *Ann Oncol* 2000;11:497.
 13. Ichikawa Y, Goto A, Hirokawa S, et al.: Allergic reactions to oxaliplatin in a single institute in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:616-620.
 14. Siu SW, Chan RT, Au GK: Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Ann Oncol* 2006;17:259-261.
 15. Shibata Y, Ariyama H, Baba E, et al.: Oxaliplatin-induced allergic reaction in patients with colorectal cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 2009;14:397-401.
 16. Siu SW, Chan WL, Liu KY, et al.: Re-challenging patients with oxaliplatin allergy: the successful use of a standardised pre-medication protocol in a single institute. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:558-559.
 17. Syrigou EI, Karapanagiotou EM, Alamara CV, et al.: Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a retrospective study and the development of a desensitization protocol. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8:106-109.
 18. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, et al.: Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology* 2009;76:36-41.
 19. Kidera Y, Satoh T, Ueda S, et al.: High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin. *Int J Clin Oncol* 2011;16:244-249.
 20. Cortijo-Cascajares S, Nacle-Lopez I, Garcia-Escobar I, et al.: Effectiveness of oxaliplatin desensitization protocols. *Clin Transl Oncol* 2012 Jul 25;[Epub ahead of print]
 21. Gottlieb GR BR, Lawhead RA Jr, Feinberg BA: Successful outpatient desensitization of cancer patients with hypersensitivity reactions to chemotherapy. *Community Oncol*

2010;7:452–457.

Tables and figures

Table 1. Grading of hypersensitivity reactions according to National Cancer Institute criteria (CTC v 3.0)

Grade	Hypersensitivity reactions
1	Transient flushing or rash Drug fever <38 °C
2	Rash Flushing Urticaria Dyspnea Drug fever ≥38 °C
3	Symptomatic bronchospasm with or without urticaria Parenteral medication or medications indicated Allergy-related edema/angioedema Hypotension
4	Anaphylaxis
5	Death

Table 2. Baseline characteristics of study populations

Age, year		57.0±0.8
Sex, male		93/157 (59.2%)
Type of cancer	Colorectal	135/157(86.0%)
	Gastric	22/157 (14.0%)
Purpose of chemotherapy	Adjuvant	55/157 (35.0%)
	Palliative	102/157 (65.0%)
	First round	74/157 (47.1%)
	Second round	28/157 (17.8%)
Chemotherapy regimen	FOLFOX	143/157 (91.1%)
	XELOX	14/157 (8.9%)

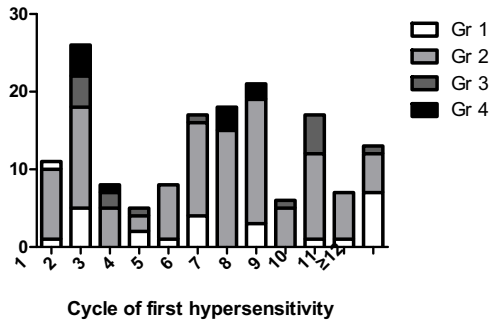
Note – FOLFOX=Folinic acid, Fluorouracil and Oxaliplatin. XELOX=Capecitabine and Oxaliplatin.

Table 3. Success rate of premedication and desensitization according to grade of hypersensitivity reaction to oxaliplatin

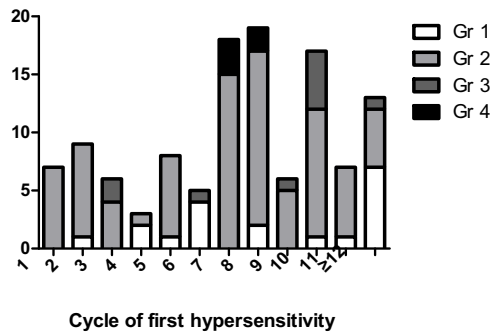
Grade	Total Number needed	Premedication		Desensitization		
		Number to HSR treatment	Number	Success rate	Number	Success rate
1	25	19	18	94.4%	1	100.0%
2	105	92	91	80.2%	9	88.9%
3	16	16	14	35.7%	7	85.7%
4	11	11	8	12.5%	5	100.0%
Total	157	138	131	73.2%	22	90.9%

Note – HSR=hypersensitivity reaction

A. Total patient



B. Never exposed to oxaliplatin



C. Ever exposed to oxaliplatin

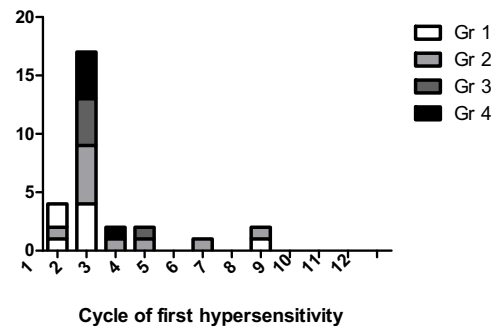


Figure 1. Cycles of chemotherapy when first hypersensitivity reactions occurred and severity of hypersensitivity. A, The total number of patients. B, Patients never exposed to oxaliplatin containing chemotherapy regimen previously. C, Patient ever exposed to oxaliplatin containing chemotherapy regimen at any time in the past.

Note – Gr=grade

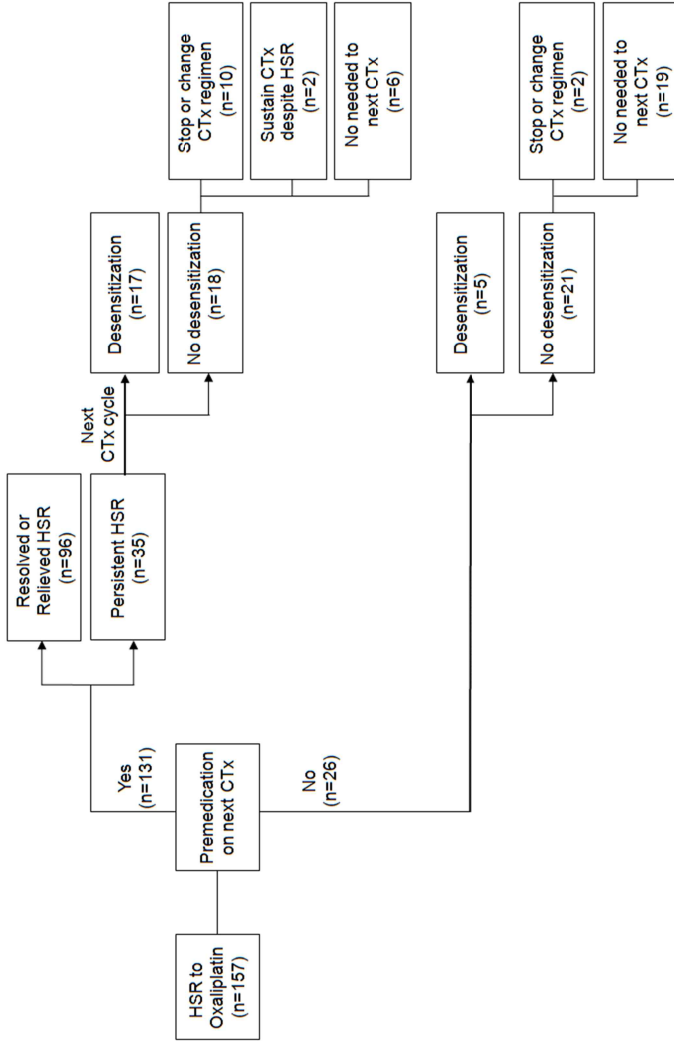


Figure 2. Diagram of study population

A total of 157 patients showed HSR to oxaliplatin. Among them, 131 patients underwent a premedication during the next cycle of chemotherapy. The symptoms of HSR were relieved or resolved in 96 patients but persistent in 35 patients. Among those with

persistent symptoms of HSR, 17 patients underwent a desensitization to oxaliplatin. In addition, a desensitization to oxaliplatin was attempted in 5 patients with HSR to oxaliplatin without undergoing a premedication. Note – HSR=hypersensitivity reaction, CTx=chemotherapy

Abstract

Oxaliplatin hypersensitivity: Efficacy of premedication and desensitization

Suh Young Lee
Clinical Pharmacology
College of Medicine
The Graduate School
Seoul National University

Introduction: Oxaliplatin is a platinum-containing antineoplastic agent and typically administered with fluorouracil and leucovorin in a combination known as FOLFOX for the treatment of gastrointestinal malignancy. It is often difficult to continue the administration of oxaliplatin due to hypersensitivity reactions. The incidence of hypersensitivity to oxaliplatin ranges between 12 and 15%, and that of serious reactions(grade 3-4) is less than 1%. The aim of this study is to investigate chemotherapy-related hypersensitivity reactions to oxaliplatin and evaluate the efficacy of

premedication and desensitization methods for controlling hypersensitivity reactions in patients with gastrointestinal malignancy.

Methods: All patients with gastrointestinal malignancy who had been reported to SNUH drug adverse reaction self reporting system on their hypersensitivity reaction to oxaliplatin from May 2008 through April 2012 were enrolled in this retrospective study. The hypersensitivity reaction was assessed using Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE). We analyzed drug histories of oxaliplatin, whether premedications were administered or not, the severity and the first cycle of hypersensitivity reactions, prophylactic measures and their outcomes.

Results: A total of 157 patients showed hypersensitivity to oxaliplatin-based chemotherapy. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin developed after a mean of 6.4 ± 3.5 cycles. Twenty-seven of 157 (17.2%) patients had CTCAE grade 3/4 hypersensitivity reactions. Of 157 patients who showed hypersensitivity reactions, a premedication was attempted in 131 patients and the success rate was 73.3%. A desensitization was attempted in 22 patients including 17 patients unsuccessful at premedications and the success rate was 90.9%. The more hypersensitivity reactions were severe, the more the rate of

undergoing desensitization therapy was increased.

Conclusions: The applicability of the desensitization therapy according to the severity of hypersensitivity reactions can make patients with oxaliplatin hypersensitivity reactions receive chemotherapy in safety.

Keywords: oxaliplatin, hypersensitivity, premedication, desensitization

Student number: 2011-21921