

## 기관고유연구사업 결과 보고

결	과제 책임자	과 장	부 장
재			

※ 협조 :

- 사업단 소속 연구직의 경우 국가암관리사업단장
- 연구(의사직), 의사직, 의학물리학직의 경우 소속 센터장

본인이 수행한 2009~2010년도 기관고유연구사업 과제 연구결과를 붙임과 같이 보고합니다.

과제명	항암화학요법 유발 말초신경병증
과제 책임자 (소속, 성명)	지원진료센터 의사직(연구과) 김호진
총연구비	100,000천원 (2009년: 50,000천원, 2010년: 50,000천원)
총연구기간	2009년 1월 1일 ~ 2010년 12월 31일

붙임 : 기관고유연구사업 최종보고서 1부

2010년 12월 29일

과제 책임자 김 호 진

# 기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호: NCCCTS-08-372)

항암화학요법 유발 말초신경병증

Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy (CIPN)

과제책임자 : 김 호 진

국 립 암 셴 터

(뒷면)

(측면)

<div data-bbox="250 1039 1125 1603"><ol style="list-style-type: none"><li>1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구 사업 최종보고서입니다.</li><li>2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.</li></ol></div>	<p>↑ 5cm ↓</p> <p>과 제 명</p> <p>국 립 암 센 터</p> <p>↑ 3cm ↓</p>
---	---

↑  
6cm  
↓

# 제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “항암화학요법 유발 말초신경병증” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2010. 12. 30

국립암센터

과제책임자 : 김호진

연구원 : 김대현

” : 정승현

” : 노정실

” : 이근석

” : 김선영

” : 김우준

” : 김수현

# 목 차

## < 요약 문 >

(한글) 항암화학요법 유발 말초신경병증

(영문) Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN)

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌

## < 요약 문 >

연구분야(코드)			과제번호	NCCCTS-08-37	
과제명	항암화학요법 유발 말초신경병증				
연구기간/연구비 (천원)	합계	2009년1월1일 ~ 2010년 12월 31일		100,000,000	
	1차년도	2009년1월1일 ~ 2009년 12월 31일		50,000,000	
	2차년도	2010년1월1일 ~ 2010년 12월 31일		50,000,000	
과제책임자	성명	김 호 진	주민등록번호		
	전화번호	2438	전자우편	hojinkim@ncc.re.kr	
색인단어	국문	항암화학요법 유발 말초신경병증			
	영문	Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN)			

### ◆ 연구목표

<최종목표>

1. 항암화학요법에 의해 발생하는 신경병증의 임상상과 전기생리학적 병태를 이해하고 심리적, 신체적 기능과 삶의 질에 미치는 영향을 평가.
2. 신경병증의 새로운 진단기준을 제시하고 포괄적인 진단체계를 수립.
3. 예방과 교육, 증상완화치료, 재활에 대한 기본 진료 지침을 개발.

<2010년도 목표>

1. 대장암과 유방암 환자에서 oxaliplatin, paclitaxel 항암 화학 요법 유발 신경병증의 발생을 조사를 위한 신경학적 진찰과 신경전도검사, 삶의 질 평가를 위한 시기별 검사 수행.
2. 수집된 자료를 토대로 CIPN의 발생율과 중증도에 대한 interim analysis 시행하고, 현재 진행 중인 자료 수집의 문제점 및 보충해야 할 항목 조사

### ◆ 연구내용 및 방법

- 대장암 환자와 유방암 환자에서의 Oxaliplatin, Paclitaxel 유발 신경병증의 전향적 연구
  - 유방암과 대장암으로 항암화학요법을 시행하는 환자에서 임상상과 전기생리학적인 신경병증 진단을 전향적으로 시행
  - 유방암과 대장암으로 항암화학요법을 시행하는 환자에서 신체 기능과 삶의 질 전향적 평가
- 환자 모집현황
  - 대장암 (Oxaliplatin induced peripheral neuropathy) 등록: 100명
    1. 항암치료 종결 후 6개월까지 추적관찰: 25명
    2. 12차 항암치료 종결까지 추적관찰 한 환자(6개월 후까지 지속 추적 관찰 예정): 30명
    3. 현재 항암치료 중 추적관찰 중인 환자: 26명
    4. 신경병성 통증 때문에 중간에 oxaliplatin 치료 종결하였으나, 예정대로 추적관찰중: 3명
    5. 조기 종결: 16명 (사망 1명, 전원 2명, 항암치료 중단 3명, 검사 거부 10명)

- 유방암 (Paclitaxel induced peripheral neuropathy) 등록: 32명

1. 항암치료 종결 22차까지 추적관찰: 2명
2. 8차 항암치료 종결까지 추적관찰: 12명
3. 8차 항암치료 미만 시행: 8명
4. 조기 종결: 10명(사망 3명, 항암치료 중단 1명, 기타 6명)

○ 검사 및 평가 시기

- 대장암 환자에서 oxaliplatin 사용 전 및 매 4주기와 치료 종료 후 6개월에 다음과 같은 임상평가 및 검사를 시행.
- 유방암 환자에서는 paclitaxel 사용 전 및 매 2주기별로 동일한 검사를 시행.
- 검사내용 ; 임상평가(NCI-CTC, ECOG, NPSI, BPI, EORTC QLQ CIPN20), 신경학적 검사, 전기진단 검사(nerve conduction study), 삶의 질 평가(EORTC QLQ C30), 상지기능 및 일상생활동적 검사

○ 기존에 3개년으로 계획되었던 전향적 연구의 중간단계로 대장암의 환자의 경우

oxaliplatin에 사용에 따른 CIPN은 전체 환자의 약 98%에서 발생하였으며, 18%의 환자가 감각 저하에 의한 기능저하를 초래하는 severe CIPN을 보임. 또한 CIPN의 발생 및 진행은 투여된 oxaliplatin 누적 용량과 밀접한 관련을 보이고 있었으며, severe CIPN은 약 750~850mg/m<sup>2</sup>에서 나타남. CIPN 환자는 신경전도검사상에서 원위부 감각 신경의 이상 소견을 보였으나, 임상적 증상의 발생에 비해 현저히 떨어지는 민감도를 보임. 항암치료 종결 후 6개월까지 추적 검사한 결과 상당수의 환자들이 증상의 호전 없이 지속되는 CIPN의 증상을 보여, CIPN의 호전여부를 파악하기 위해 보다 장기간의 추적이 필요한 것으로 생각됨. 유방암 환자의 경우 연구 시작 전에 다른 항암제를 투여한 기왕력이 있는 환자가 많고, 치료 과정 중 다른 합병증으로 지속적인 추적관찰의 어려움이 있어 환자가 충분하지 않아 아직 정확한 분석이 어려운 상태임.

◆ 연구성과

- 기존에 3개년으로 계획된 전향적 연구의 2년제로 추가 연구비 신청 없이 향후 1년은 기존 환자의 장기 추적만 진행할 예정이며, 논문 등 정량적 성과는 장기 추적이 완료되는 시점에 이루어질 예정임

- 현재까지의 정량적 성과

구분	달성치/목표치
SCI 논문 편수	없음/없음
기타 성과	* 2010년 대한신경과학회 추계학술대회 초록발표 * 2010년 3회 국립암센터 연구 페스티벌 포스터 발표

- 정성적 성과

• oxaliplatin의 경우 항암 4주기, paclitaxel의 경우 항암 2주기 후에도 신경학적 통증 및 신경학적 이상이 다수의 환자에서 관찰되고 있음을 확인하였으며, 항암제유발신경병증의 병태생리를 분석할 수 있는 전향적 체계가 구축됨.

• 항암제유발말초신경병증에 대한 환자교육과 예방적 운동요법이 시작됨.

<b>◆ 참여연구원</b> (최종연도 참여인원)	성 명	김호진, 김대현, 정승현, 노정실, 이근석, 김선영, 김우준, 김수현
	주민등록번호	
<b>◆ 중심단어</b> (key words)	대장암, 유방암, Oxaliplatin, Paclitaxel, 말초신경병증	



## Project Summary

<b>Title of Project</b>	Chemotherapy induced peripheral neuropathy(CIPN)
<b>Key Words</b>	Chemotherapy induced peripheral neuropathy, oxaliplatin, paclitaxel
<b>Project Leader</b>	Ho Jin Kim
<b>Associated Company</b>	none
<p>○ <b>The aim of this prospective study</b> is to investigate the incidence and severity of chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OXALIPN) and to determine its clinical and electrophysiological pattern.</p> <p>○ <b>Patients</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Patients with advanced colon cancer, scheduled to receive 12 courses of the formal oxaliplatin-based regimen, FOLFOX-4 or FOLFOX-6 at National Cancer Center.</li> <li>-They were clinically and electrophysiologically evaluated by neurologists at baseline and repeated every 4 cycles of chemotherapy and six months after completing oxaliplatin therapy.</li> <li>-Patients with breast cancer treated with paclitaxel were evaluated at baseline and repeated every 2 cycles of chemotherapy.</li> </ul> <p>○ <b>Assessment of neurotoxicity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-The clinical evaluation was based on the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) and European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaires-chemotherapy induced peripheral neuropathy20 (EORTC QLQ-CPIN20)</li> <li>-National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) (version 3.0) (range from 0 being normal to 3 being most severe affected) were utilized to assess severity of neurotoxicity based on neurological examination.</li> <li>-Nerve Conduction Study (NCS): Standard nerve conduction studies of the median, ulnar, tibial, peroneal, sural and plantar nerves were undertaken to obtain peak amplitude, conduction velocity and distal motor latency as appropriate.</li> </ul> <p>○ Clinical and/or electrophysiological evidences of oxaliplatin induced peripheral neuropathy were disclosed in 98% of patients and severe chronic neurotoxicity had developed in 18% of patients (NCI grade 3). The oxaliplatin induced peripheral neuropathy is strongly dose-dependent and severe neurotoxicity occurred at cumulative doses of 750-850mg/m<sup>2</sup>. Nerve conduction study revealed decreased or abolition of sensory action potential of sural nerve with gradual decline of sensory conduction velocities. No evidence of distal motor neuropathy was found. Six months after completion of chemotherapy, oxaliplatin induced peripheral neuropathy persisted in 52% of patients without improvement.</p>	

## 1. 연구의 최종목표

- 항암화학요법에 의해 발생하는 신경병증의 임상상과 전기생리학적 병태를 이해하고 심리적, 신체적 기능과 삶의 질에 미치는 영향을 평가.
- 신경병증의 새로운 진단기준을 제시하고 포괄적인 진단체계를 수립.
- 예방과 교육, 증상완화치료, 재활에 대한 기본 진료 지침을 개발.

## 2. 연구의 내용 및 결과

○ 기존에 3개년으로 계획된 전향적 연구의 2년째로, 기존의 계획대로 대장암 환자에서 항암제의 장기적 영향에 대한 평가를 위해 항암 완료 후 장기 추적 중이며, 다른 암종으로 확대해서 진행하려던 연구 계획은 인력 부족으로 정상적인 연구 수행이 어려워 추가 연구비 신청 없이 향후 1년은 기존 환자의 장기 추적만 진행할 예정임

○ Oxaliplatin induced peripheral neuropathy (OXALIPN)

### 1) 환자 현황

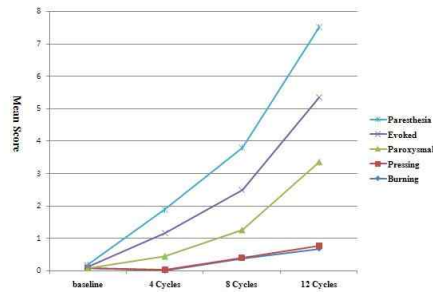
-2010년 12월, oxaliplatin 항암 치료 12차까지 종결한 환자가 55명(남자 28명, 여자 27명, 평균 연령 52.6세), 그 중 치료 종결 6개월 후 까지 추적 관찰한 환자 25명

Variable	Study sample n=55
<b>Gender</b>	
Male	28 (51%)
Female	27 (49%)
<b>Age±SD (range)</b>	52.6 ±9.1 (35-68)
<b>Stage at diagnosis</b>	
III	33 (60%)
IV	22 (40%)
<b>Regimen</b>	
FOLFOX4	23 (42%)
FOLFOX6	32 (58%)
<b>Diabetes meatus</b>	
Yes	2 (4%)
No	53 (96%)
<b>Oxaliplatin (mg) single doses per course median value (range)</b>	74.4 (63.9-84.7)

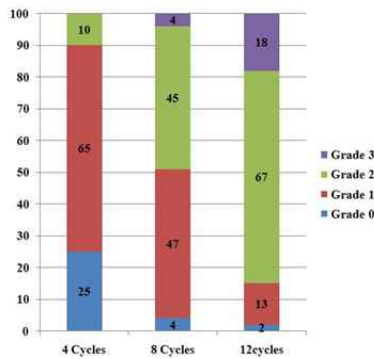
### 2) 임상적 특징

- Oxaliplatin induced peripheral neuropathy는 전형적으로 원위부의 이상 감각 증상을 보였으며, 특징적으로 차가운 것에 노출되었을 때 발작적 통증이 유발됨. 또한 원위부의 감각 저하 및 발목 반사의 저하가 관찰되었고, 감각 저하는 온도감각의 이상 보다는 진동감각 및 10g monofilament 검사에서 이상 소견을 보임.

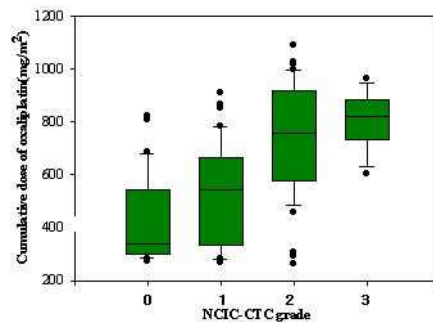
### Patterns to Neuropathic Pain Scale Items



- Oxaliplatin 치료 종결 후 98%의 환자에서 oxaliplatin induced peripheral neuropathy가 발생하였으며, 18% 환자가 감각 저하로 인한 기능 이상을 동반한 심한 neurotoxicity를 보임.

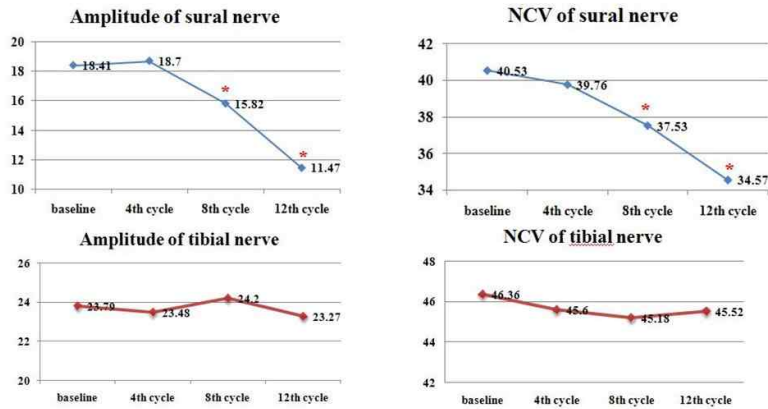


- Oxaliplatin induced peripheral neuropathy의 중증도는 oxaliplatin의 누적 용량과 밀접한 관련을 보였으며, 심한 신경병증은 누적 용량 750-850 mg/m<sup>2</sup>에서 관찰됨 (r=0.613, p<0.001).



### 3) 전기 생리학적 특징

- 신경전도검사(nerve conduction study, NCS)에서 가장 뚜렷한 이상 소견은 비복신경의 진폭이 낮아지거나 소실되는 것이며, 점진적인 비복신경의 전달속도의 감소가 동반됨. 그러나 원위부 운동신경의 이상 소견은 관찰되지 않음.



- 그러나, 이러한 신경전도검사상의 이상 소견은 임상적 증상의 발현보다 현저히 뒤에 나타나 oxaliplatin induced peripheral neuropathy의 진단에 낮은 민감도를 보임.

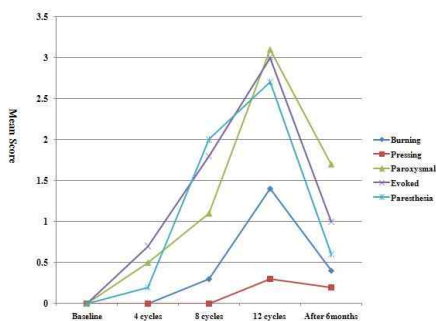
Amplitude of sural nerve	4 <sup>th</sup> cycle	8 <sup>th</sup> cycle	12 <sup>th</sup> cycle
Normal	100%	96.4%	81.8%
Grade I	0%	1.8%	9.1%
Grade II	0%	1.8%	7.3%
Grade III	0%	0%	1.8%

\*Grade I: 76-95% of lower limit of normal value  
 Grade II: 26-75% of lower limit of normal value  
 Grade III: 0-25% of lower limit of normal value

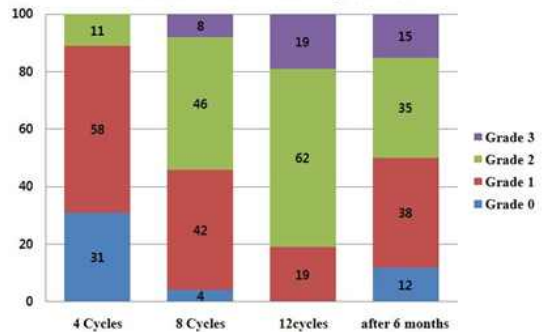
#### 4) 치료 종결 6개월 후 신경병증의 변화

- 저린감, 이상 감각 등의 신경병증 통증은 치료 종결 6개월 후 현저히 감소된 양상이 관찰되나, 감각 저하 및 그로 인한 기능 저하는 치료 종결 후에도 큰 호전이 없어, 치료 종결 6개월 째, 50%의 환자에서 중등도 이상의 임상적 신경병증이 지속됨.

Patterns to Neuropathic Pain Scale Items



Incidence of clinical neurotoxicity during treatment and follow-up (n=25)

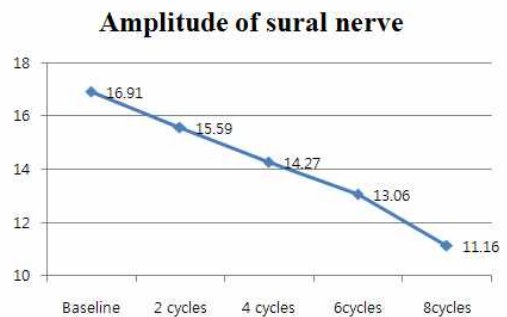
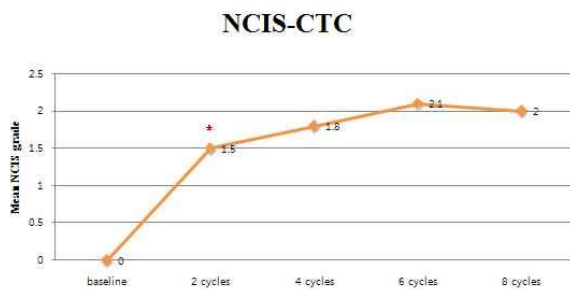


○ Paclitaxel induced peripheral neuropathy

1) 유방암 환자의 경우 연구 시작 전에 다른 항암제를 투여한 기왕력이 있는 환자가 많고, 치료 과정 중 다른 합병증으로 지속적인 추적관찰의 어려움이 있어 환자가 충분하지 않아 아직 정확한 분석이 어려운 상태임.

Variable	Study sample n=14
<b>Age±SD (range)</b>	49.0 ±11.8 (33-64)
<b>Previous Chemotherapy</b>	
YES ( <u>Letrozole, oxaliplatin, Tamoxifen, 5-FU, adriamycin</u> )	7(50%)
No	7(50%)
<b>Diabetes meatus</b>	
Yes	1 (7%)
No	13(93%)

2) 8차 항암 치료를 종결한 14명의 환자를 대상으로 하였을 때, 2차 항암 치료부터 통계적으로 유의한 신경병증 통증의 변화 및 임상적, 전기생리학적 이상 소견이 나타났으나, 그 이후 항암제의 누적에 따른 유의한 신경병증의 진행 소견은 뚜렷하지 않음.



### 3. 연구결과 고찰 및 결론

- 이상의 연구 결과를 토대로 항암화학 요법에 의한 말초신경병증이 치료의 초기부터 발생할 수 있으며, 특히 oxaliplatin에 의한 신경병증은 치료 과정에서 oxaliplatin의 누적 용량의 밀접한 관계를 가지며 치료 종결 시점에서 약 18%의 환자가 신경학적 기능 장애를 보이는 심한 독성을 보임.
- 이렇게 진행된 신경병증은 치료 종결 6개월 후 시점에서도 임상적, 전기생리학적으로 호전 소견이 관찰되지 않아, oxaliplatin induced peripheral neuropathy의 치료 종결에 따른 가역성 여부에 대해서는 보다 장기적인 추적 관찰이 필요함.
- 신경병증의 발생 및 중증도와 관련된 예후 인자로서 나이, 성, 당뇨 유무, 항암치료 투여 스케줄 등은 유의한 관련성을 보이지 않았으며, 치료 초기에 발생한 신경병증도 치료 종결 시점에서의 심한 신경병증을 예측하지 못함.
- 신경전도검사는 원위부 감각 신경의 이상 소견이 유의하게 나타났으나, 임상적으로 신경병증이 진행된 후에야 이상 소견을 보이기 시작하여, 임상 증상 발현 이전에 신경병증의 발생을 예측할 수 있는 전기생리학적 도구에 대한 연구가 필요함.
- 현재까지 보고된 국외의 대장암환자에서 oxaliplatin 치료에 따른 신경병증의 발생에 대하여, 심한 신경독성은 약 10~20% 정도로 본 연구 결과와 상응하는 결과를 보고하고 있음.
- 많은 국외 보고에서도 치료 종결 6개월까지 추적 관찰하였을 때, oxaliplatin에 의한 신경병증이 지속되어, oxaliplatin 약물에 의한 축삭 손상으로 가역적 회복의 어려움을 논의하고 있으나, 보다 장기적인 추적 관찰 연구는 아직 없는 상태임.
- 아직까지 국내 환자를 대상으로 oxaliplatin에 의한 신경병증의 발생에 대하여 자세한 임상적, 전기생리학적 도구를 이용하여 전향적으로 추적 관찰한 연구는 전무한 상태임.

#### 4. 연구성과 및 목표달성도

##### (1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

현재 환자 등록 완료하고 예정대로 항암 완료 후 환자에 대한 장기적인 영향에 대해 장기 추적 중이며, 논문은 장기 추적이 완료되는 시점에 작성 예정임

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역	지원과제번호
Clinical and electrophysiological features of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with advanced colon cancer: A pilot study.	Su-Hyun Kim, Woojun Kim, Seoung Hyun Chung, Sun Young Kim, Ho Jin Kim	대한신경과학회 추계학술대회	국내	

##### (2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
항암화학요법 유발 말초신경병증의 임상상과 전기생리학적 이해	1차년도	유방암과 대장암으로 인한 항암화학요법 환자의 전향적 종적 연구	환자 전달 시스템 구축 및 전향적 연구 수행	90%	30%
	2차년도	유방암과 대장암으로 인한 항암화학요법 환자의 전향적 종적 연구	환자 전달 시스템 구축 및 전향적 연구 수행	90%	80%
		연구의 중간 분석	연구의 중간 분석 및 문제점 평가		
	3차년도	유방암과 대장암으로 인한 항암화학요법 환자의 전향적 종적 연구	연구의 추적 관찰 및 종결		

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
항암제 유발신경병증 진단의 전향적 연구 구축	전향적 연구 구축되어 진행 중임

## 5. 연구결과의 활용계획

### (1) 연구종료 2년 후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	2	Journal of Neuro-Oncology(2.75) Journal of Clinical Neurology

### (2) 연구성과의 활용계획

- 국내 환자들에서 항암화학요법에 의한 신경병증의 높은 발생율과 심각성을 알려, 적극적인 평가와 치료가 필요하다는 것을 인식시키는데 활용될 것임.
- 본 연구 결과는 기존 임상 평가도구 (NCI-CTC, WHO, ECOG)의 타당성 및 신뢰성 평가 및 항암화학요법 유발 신경병증의 임상 평가 도구 개발에 사용될 것임.
- 보다 많은 수의 환자를 대상으로 중등도 이상의 신경병증의 위험인자를 파악하고, 임상적 증상의 발현 이전에 조기 진단 척도를 개발하는 것이 시급함.

## 6. 참고문헌

1. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2938-47.
2. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343-51.
3. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve.* 2005;32(1):51-60.
4. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(4):368-77.
5. Kemeny N, Garay CA, Gurtler J, Hochster H, Kennedy P, Benson A, et al. Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4753-61.