폐 샘암종에서 Gefitinib (Iressa[®])에 의하여 발생한 종양용해증후군 1 예

김규진 · 박원종 · 유성근 · 신경철 · 정진홍 · 현명수 · 이관호
영남대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Gefitinib (Iressa[®])-associated Tumor Lysis Syndrome in Adenocarcinoma of the Lung

Kyu Jin Kim, Won Jong Park, Sung Ken Yu, Kyeong Cheol Shin,
Jin Hong Chung, Myung Soo Hyun, Kwan Ho Lee

*Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

The tumor lysis syndrome has been described as biochemical disturbances associated with rapid destruction of tumor cells and subsequent synchronized massive release of cellular breakdown products sufficient to overwhelm excretory mechanisms and the body's normal reutilization capacity. The cardinal signs of the tumor lysis syndrome are hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia and hyperuricemia. Gefitinib (Iressa) is an oral, selective epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor that has activity in female, non-smoker and non-small cell lung cancer with an EGFR mutation. Gefitinib is a well tolerated drug with few side effects. It has been associated with skin rash, diarrhea, nausea, a decrease in liver function and interstitial lung disease. However, there is no prior report of the tumor lysis syndrome associated with gefitinib. We report a case of a 54 year-old woman who developed tumor lysis syndrome that might have been induced by gefitinib after the treatment of adenocarcinoma of lung with an EGFR mutation.

Key Words: Gefitinib, Adenocarcinoma, Epidermal Growth Factor Receptor Mutation, Tumor Lysis Syndrome

서 론

종양용해증후군 (tumor lysis syndrome)은 항암치료에 의한 종양의 급격한 괴사로 세포 내 이온과 대사산물이 혈액으로 유출되어 신기능저하, 부정맥, 경련 등이 발생하며 적절하게 치료하지 않을 경우 사망에 이르게 되는 응급 질환이다. 종양용해증후군은 세포크기가 크고, 세포분열이 빠르며, 항암치료에 민감한 종양에서 흔히 발생하는데 림프종이나 급성 혹은 만성 골수성 백혈병이 대표적이다. 고형암에서 종양용해증후군의 발생은 흔하지 않으며, 혈액암보다는 경미한 것이 일반적이다.

Gefitinib (Iressa[®])은 EGFR (epidermal growth factor receptor)의 tyrosine kinase를 선택적으로 억제하는 항암제로 최근 폐암치료에 널리 사용되고 있다.¹⁾

Gefitinib의 부작용으로 발진, 설사, 간기능저하, 구역, 간질성 폐질환 등이 널리 알려져 있으며,²⁻⁴⁾ 이 약제 때문에 종양용해증후군이 발생한 보고는 아직 찾을 수 없다.

저자들은 1, 2차 항암치료에서 치료효과가 없었던 폐 샘암종 (adenocarcinoma) 환자를 gefitinib으로 치료한 후 종양용해증후군이 발생한 1 예를 경험하여 보고한다.

증 례

환 자: 54세 여자

현병력: 3일 전부터 구역 및 구토가 몹시 심하여 응급실에 왔다. 환자는 18개월 전 폐 샘암종 (adenocarcinoma)으로 진단받았으며, 당시 양측 폐와 전신의 뼈로 전이되어 항암치료를 시작하였다. Docetaxel (75 mg/m^2)과 cisplatin

(60 mg/m^2)을 병합하여 1차 6주기 치료하였으나 뇌전이가 확인되어 gemcitabine (1000 mg/m^2)으로 2차 6주기 치료하였다. 그러나 추적검사에서 종양이 다시 커져, 2.5개월 전 부터 3차 치료약물로 gefitinib (250 mg)을 복용하고 있었다.

약 2개월 동안 gefitinib 을 복용하였을 때 가끔씩 구토와 전신쇠약감이 있었고 내원 10일 전 시행한 혈액검사상에서 BUN/Cr $70/3.3 \text{ mg/dL}$ 으로 증가되어 있었으며 입원 대기 동안 구역과 구토는 점점 심해지고 전신무력감과 근육경련이 동반되었으며 소변량이 급격히 감소되었다. 환자가 응급실에 도착하였을 때 의식은 명료하였으나 하지를 포함한 전신의 부종이 있었다.

과거력: 18개월 전 폐 샘암종으로 진단되었다.

사회력: 흡연 및 음주는 하지 않았다.

가족력: 특이사항 없었다.

신체검사: 혈압은 $120/80 \text{ mmHg}$, 호흡수 20회/분, 맥박 72회/분, 체온 36.8°C 이었다. 환자는 급성병색을 보였으나 의식은 명료하였고 호흡음과 심음은 정상이었다. 경부의 림프절 종대는 없었으나 하지 부종이 있었다.

검사소견: 말초혈액 내 백혈구 $16,920/\text{mm}^3$ (다핵구 89.9%, 임파구 6.4%, 단핵구 3%, 호산구 0.2%), 혈색소 15.6 gm/dL , 혈소판 $458,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강속도는 14 mm/hr 이었다. 동맥혈 가스검사에서 pH 7.367, pCO_2 22 mmHg , pO_2 109 mmHg , BE -9.7 mmol/L , HCO_3^- 12.8 mmol/L , O_2 포화도 98 %이었다. 혈청 총단백 7.85 gm/dL , 알부민 4.77 gm/dL , 총빌리루빈 0.6 mg/dL , AST 19 U/L , ALT 26 U/L 로 간기능은 정상이었다. 혈 중 요산 11.45 mg/dL

Fig. 1. Chest x-ray before A and after B treatment of gefitinib. Chest x-ray shows about 10cm sized mass with spiculated appearance at right upper lung field before gefitinib treatment (A). Chest x-ray show nearly disappeared previous mass lesion after treatment of gefitinib (B).

(2.2-7.8), 칼슘 8.4 mg/dL (8.5-10.5), 인산염 6.9 mg/dL (2.5-4.5), 칼륨 6.6 mEq/L (3.5-5.5), LDH 636 U/L (150-550), BUN/Cr 159/6.7 mg/dL (BUN/Cr=23), FENa 4.6 (>1), Ccr 8.9 mL/sec로 급성신부전에 합당한 소견이었다. 소변 내 수소 이온 농도는 5.5이었으나 마이오글로빈은 없었다.

병리소견: 18개월 전 우상엽의 종괴를 경피적 세침생검(trans-thoracic needle biopsy)으로 검사하여 샘암종으로 진단되었으며, 파라핀에 고정된 조직을 이용하여 EGFR의 돌연변이 여부를 확인하였는데 exon 19에서 돌연변이가 확인되었다(exon 19 : del 5'-GGAATTAAGAG AAGC (nucleotide 2235-2249)).

방사선 소견: Gefitinib으로 3차 항암치료를 시작할 때 촬영한 단순흉부촬영에서 우상엽에 10 cm 정도의 종양과 여러 개의 전이성 결절

이 관찰되었다(Fig. 1-A). Gefitinib을 2개월 동안 복용하면서 우상엽의 종괴는 거의 사라졌으며, 전이성 결절 역시 거의 사라져 임상적으로 완전관해 상태에 도달하였다(Fig. 1-B).

치료 및 경과: Gefitinib을 복용한 후 크기가 큰 폐암 병변이 사라지면서 고칼륨혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증 그리고 고요산혈증이 동반되어 항암치료에 따른 종양용해증후군을 의심하고 환자가 복용하고 있는 모든 약제를 중단하였다. 수액공급, 이노제사용 및 allopurinol을 투여한 후 환자의 증상은 호전되었으며, 혈 중 요산 2.34 mg/dL (2.2-7.8), 칼슘 10.1 mg/dL (8.5-10.5), 인산염 3.1mg/dL (2.5-4.5), 칼륨 4.4 mEq/L (3.5-5.5), BUN/Cr 10.53/1 mg/dL (BUN/Cr=10)으로 검사소견 역시 호전되었다.

고 찰

종양용해증후군은 흔히 항암치료나 방사선 치료 후 나타나는 고칼륨혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증, 고요산혈증, 신기능저하 등 다양한 형태의 대사 이상을 보인다. 이 질환의 생화학적 이상과 이에 따른 임상증상은 암세포의 급격한 파괴로 세포 내 이온이나 대사산물 등의 암세포내용물이 혈액 내로 유리됨에 따라 정상적인 제거능력을 초과하여 발생한다. 종양용해증후군의 이러한 특징은 림프종이나 백혈병을 포함한 혈액암처럼 증식속도가 빠른 종양을 항암 치료할 때 흔히 나타나며, 항암치료 후 48~72시간이 지나 발생하는 경우가 대부분이다.⁵⁾ 일부에서는 항암치료를 하지 않아도 저절로 종양괴사가 일어나 종양용해증후군이 발생한다는 보고가 있지만 일반적으로 유방암이나 생식계암 등 고형암에서 종양용해증후군이 발생하는 경우는 드물다. 왜냐하면 이들 고형암은 항암치료를 하더라도 항암제에 민감하지 않아 종양의 괴사가 급격하게 일어나지 않기 때문이다.

폐암은 항암치료에 민감하지 않아 종양용해증후군은 잘 생기지 않으며 소세포폐암이 항암치료에 비교적 민감하지만 종양용해증후군의 발생은 역시 드물다.

Gefitinib은 EGFR의 세포 내 tyrosine kinase에 선택적으로 작용하는 표적치료제로 최근 폐암치료에 많이 사용되고 있다. 폐암에 대한 gefitinib의 치료효과는 서양인보다는 동양인에서 뚜렷한데, 특히 여성으로서 비흡연자이며 분자생물학적으로 EGFR의 돌연변이가 있는 샘암종인 경우에 우수한 것으로 인정되고 있다. Gefitinib은 경구용 치료제로 복용 후 3~7시간에 최고 농도에 이르며 혈 중 반감기는 24

~58시간이다.⁷⁾ 주로 P450와 CYP3A4 효소에 의하여 간에서 대사되며 86%정도가 대변으로 배설된다.⁸⁾

Gefitinib의 부작용으로는 오심, 구토, 설사, 탈모, 통풍 등이 있으나 피부발진이 가장 흔한데,⁹⁾ 이는 EGFR이 상피 기저세포와 모낭에서 많이 발현되기 때문으로 이 약제의 주작용으로 나타나는 것이나¹⁰⁾ gefitinib과 관계된 종양용해증후군에 대한 논문은 없었다.

비소세포폐암의 치료에 있어 항암제와 병용되는 약제 중 종양용해증후군을 일으킬 수 있는 것으로 부신피질호르몬이 있다.¹¹⁾ 부신피질호르몬에 의한 종양용해증후군은 methylprednisolone, hydrocortisone, dexamethasone, prednisolone에서 모두 나타날 수 있으나 고용량을 사용할 때 주로 발생하며¹²⁾ prednisolone에 의하여 나타나는 경우는 매우 드물다. 본 증례에서 사용된 prednisolone은 뇌전이가 확인되어 dexamethasone으로 치료한 후부터 처방하였는데, 하루 10 mg 씩 약 1년간 복용하고 있었다. 그러나 prednisolone 10 mg 에서 종양용해증후군이 발생한 예는 보고된 바가 없었다.

지금까지 gefitinib에 의한 종양용해증후군에 대한 보고는 없었지만 본 증례는 gefitinib에 의하여 종양용해증후군이 발생한 첫 보고이며, 치료 후 2개월이 지나 비교적 늦게 발생한 것은 다른 항암치료제와는 다른 점이었다. 큰 고형암이 항암치료 후 방사선학적으로 호전되었으며 고칼륨혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증, 고요산혈증, 신기능저하가 일반적인 종양용해증후군의 치료방법으로 정상화되었는 것으로 보아 Gefitinib에 의해 발생한 종양용해증후군으로 생각되며 앞으로 많은 증례를 통하여 확인해야 할 것으로 생각된다.

요 약

최근 폐암치료에 널리 사용되는 gefitinib은 EGFR의 세포 내 tyrosine kinase에 선택적으로 작용하는 표적항암치료제로 여성으로서 비흡연자이며 EGFR의 돌연변이가 있는 폐 샘암증에서 치료효과가 좋은 것으로 인정되고 있다. Gefitinib에 의한 부작용은 피부발진과 설사가 비교적 흔한데, 이는 gefitinib의 주작용기전인 EGFR의 활성을 방해하여 생기는 현상이다. 저자들은 EGFR 돌연변이가 있는 폐 샘암증의 3차 항암치료로 gefitinib을 사용한 비흡연 여자환자에서 약 2개월 치료 후 중앙용해증후군이 발생하였고 일반적인 중앙용해증후군의 치료방법으로 호전된 환자를 경험하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Brehmer D, Greff Z, Godl K, Blencke S, Kurtenbach A, Weber M, et al. Cellular targets of gefitinib. *Cancer Res* 2005;65:379-82.
2. Fukuoka M, Giaccone G, Yano S, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46.
3. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-58.
4. Ochs J, Grous J, Warner KL. Final survival and safety results for 21,064 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who received compassionate use gefitinib (Iressa®) in a United States expanded access program (EAP) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:628.
5. Chasty RC and Liu-Yin JA. Acute tumor lysis syndrome. *Br J Hosp Med* 1993;49:7.
6. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 2003;44:77-83.
7. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, Tomii K, Aoe M, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:1167-73.
8. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, Kris M, Tullo A, Murray PI, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumor: results of phase I trial. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2217-9.
9. Sharma R, Boyer M, Clarke S, Millward M. Gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *Intern Med J* 2005;35:77-82.
10. Albanell J, Rojo F, Averbuch S, Feyereislova A, Mascaro JM, Herbst R, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibitor. *J Clin Oncol* 2002;20:110-24.
11. Persoms DA, Garst J, Vollmer R, Crawford J. Tumor lysis syndrome and acute renal failure after treatment of non-small cell lung carcinoma with combination irinotecan and cisplatin.

- Am J Clin Oncol 1998;21:426-9.
12. Yang SS, Chau T, Dai MS, Lin SH. Steroid-induced tumor lysis syndrome in a patient with preleukemia. Clin Nephrol. 2003 Mar;59(3):201-5.
-