

방사성요오드 불응성 갑상선암에서 티로신кина아제 억제제 투여로 유발된 중증 피로감의 관리

경북대학교 의과대학 핵의학학교실

안병철

Management of Severe Fatigue Induced by Tyrosine Kinase Inhibitor in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer

Byeong-Cheol Ahn

Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Tyrosine kinase inhibitor is known to prolong progression free survival in radioiodine refractory thyroid cancer patients. Fatigue/asthenia/malaise is one of most common adverse events by the tyrosine kinase inhibitor treatment, and management of the adverse event is important to keep the drug medication longer which is essential for the survival benefit. In the case report, a radioiodine refractory thyroid cancer patient receiving tyrosine kinase inhibitor experienced severe fatigue, and a pathologic fracture of right humerus occurred by slipping down which was tightly linked with the adverse event of the drug. The pathologic fracture was surgically well managed and the adverse event was well controlled by supportive managements combined with dose reduction of the tyrosine kinase inhibitor. The drug administration to the patient was kept more than 1 year without progression of the disease.

Key Words: Radioiodine refractory thyroid cancer, Tyrosine kinase inhibitor, Adverse events, Fatigue

서론

티로신кина아제 억제제(Tyrosine kinase inhibitor)는 기존의 전신치료법에 반응하지 않는 방사성요오드 불응성 갑상선암 환자의 생존 기간을 연장시켜 줄 수 있는 치료약제로, 현재 한국에서는 경구투여 약제인 sorafenib과 lenvatinib이 식약청 허가를 통과하여 임상 진료에 사용되고 있다.¹⁻³⁾ 이러한 티로신кина아제 억제제는 기전적으로 악성 종양 세포의 사멸 효과(cytotoxic effect)보다는 증식억제 효과(cytostatic effect)를 가지고 있어 장기간 투여되게 되는데, 이로 인하여 다양한 부

작용이 높은 빈도로 발생한다.^{4,5)} 피로감/무력증/권태감(fatigue/asthenia/malaise)은 티로신кина아제 억제제의 부작용 가운데 하나로 매우 흔히 발생되나 환자의 주관적인 증상의 호소에 의존하여 발견되는 부작용으로 객관적인 지표가 없어 임상에서 쉽게 간과될 위험성이 있다.^{6,7)} 본 증례는 티로신кина아제 억제제 투여 후 발생한 심한 피로감으로 넘어져 이차적으로 상완골 병적 골절이 발생한 경우로, 이 증례를 통하여 티로신кина아제 억제제 투여 후 발생하는 피로감에 의한 이차적 상해 위험성을 살피고, 티로신кина아제 억제제에 의한 피로감의 발생빈도, 자연 경과 및 적절한 처치법에 관하여 문헌검토를 통하여 고찰하고자 한다.

Received October 15, 2018 / Revised October 28, 2018 / Accepted October 29, 2018

Correspondence: Byeong-Cheol Ahn, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: 82-53-420-5583, Fax: 82-53-422-0864, E-mail: abc2000@knu.ac.kr

Copyright © 2018, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

66세 여자 환자가 13년 전 여포성 갑상선암으로 갑상선전절제술 후 5차례 고용량 방사성요오드 치료(누적용량; 850 mCi)를 받았으나, 이에 반응하지 않는 방사성요오드 불응성 갑상선암의 다발성 폐 및 뼈 전이로 sorafenib 800 mg 투여를 시행 받았다. Sorafenib 투여 시작 3개월 후 시행된 추적 영상검사에서 뼈 전이 병변의 진행이 관찰되어 lenvatinib 24 mg으로 교체 투여되었다(Fig. 1). 티로신키나아제 억제제 투여 초기부터 식욕부진과 피로감이 간헐적인 설사와 동반되어 발생하였고, 설사는 지사제에 비교적 잘 반응하는 양상이었으나 식욕부진 및 피로감은 지속되었다. Lenvatinib으로 약물 교체 후 피로감이 심해졌으며, 이로 인하여 일상활동 중 넘어져 우측 상완골 뼈 전이 부위에 병적골절이 발생하였다. Lenvatinib 투여는 일시 중지되었으며 골절 발생 10일 후 관혈적정복 및 내고정술(open reduction and internal fixation)이 시행되었다(Fig. 2). 수술 10일 후 lenvatinib 24 mg이 다시 투여되었으며 재투여 시작 7일 후 오심, 구토, 식욕부진, 피로감 및 고혈압 발생으로 투여용량이 20 mg으로 감량되었으며, 용량조절 후 오심 및 구토는 소실되었고, 식욕부진 및 피로감도 호전되었다. 이후 단백뇨 발생으로 투여용량이 14 mg으로 감량되어 1년 이상 현재까지 안정적으로 투여되고 있으며, 일상생활이 제한되는 정도의 중등도



Fig. 1. F-18 FDG PET obtained at just before lenvatinib treatment revealed multiple hypermetabolic lesions at chest, abdomen and extremities due to lung and osseous metastases. Arrow indicates a bone metastatic lesion at right humerus.

이상의 피로감 호소는 없는 상태이며 종양도 진행 없이 유지되고 있다.

고 찰

티로신키나아제 억제제는 다양한 종류의 부작용을 비교적 높은 빈도로 발생시키는데, lenvatinib을 투여 받은 방사성요오드 불응성 갑상선암 환자의 세 명 가운데 두 명 정도가 피로감을 느끼고, 열 명 가운데 한 명은 grade 3 이상 중증의 피로감을 경험한다고 보고된 바 있다.⁸⁾ 일본인을 대상으로 한 연구에서도 피로감 발생빈도가 이와 비슷하다고 보고되고 있어, 한국인에서 발생빈도가 유사할 것으로 예측된다.³⁾ 피로감은 약제 투여 후 비교적 초기인 3주 정도에 주로 발생되기 시작하나, 증상은 저절로 약해지며, 약 4개월 정도 후에는 별다른 조치 없이 소실되는 것으로 보고된 바 있다.⁸⁾

하지만 일부 환자에서는 피로감과 무력증이 심각하여 티로신키나아제 억제제의 용량 조절을 시행해야 할 수 있는데, 환자 및 보호자에게 약제 투여로 인해 심한 피로감이 발생할 수 있음을 약제 투여 전에 숙지시킨다면 용량 감소가 필요한 상황을 줄일 수 있다. 피로감 발생 가능성에 대한 사전 설명은 환자 스스로가 자신의 하루 활동량과 활동 강도를 사전에 조절하여, 피로감으로 인한 이차적인 손상을 막는 역할을 할 수 있다. 또한 투약 시기를 저녁 시간으로 조정하면 낮 시간 활동 시 피로감의 발생을 감소시킬 가능성이 있다.

다른 부작용들과 마찬가지로 피로감이 발생되면 세심하고 적극적인 조기 대처가 필요하며, 이는 티로신



Fig. 2. (A) Pathologic fracture of right humerus by slip down. (B) Open reduction and internal fixation of right humerus with intramedullary rod.

키나아제 억제제의 용량을 줄이거나 투여를 중지하여야 하는 빈도를 감소시킬 수 있다.⁴⁾ 충분한 음식물 섭취와 근육량을 회복 및 유지하게 해주는 운동이 피로감을 줄이는 데 도움이 되는 것으로 알려져 있으며, 티로신키나아제 억제제의 빈발하는 부작용 가운데 하나인 설사가 발생하면 피로감은 거의 동반되게 되므로 설사 발생을 억제하거나, 설사가 발생한 경우 이를 적절하게 치료하는 노력이 필요하다.⁴⁾ 또한 티로신키나아제 억제제가 갑상선기능저하 상태를 유도할 수 있으므로 이에 대한 세심한 주의도 요구된다.⁵⁾ 전해질 불균형과 빈혈 등은 피로감을 일으키거나 심하게 하므로 늘 관심 있게 지켜보고, 피로감이 장기간 지속되거나, 동일한 약제 용량에도 피로감의 심각도의 변동폭이 심하거나, 우울한 감정 등이 동반되는 경우 우울증 발생 여부에 대한 검토가 필요하다.⁴⁾

피로감은 티로신키나아제 억제제 투여 수개월 후에는 비교적 안정적으로 관리되는 경우가 많으므로 환자의 심리적 상태를 고려하면서 세심히 지켜보는 것이 좋다. 지속적으로 심한 피로감을 호소하는 환자에게는 티로신키나아제 억제제 투여 용량을 줄이거나, 일시적 혹은 영원히 중지하는 것이 필요할 수 있다.⁸⁾ 심한 피로감으로 약제를 중지하게 되더라도, 대부분 1주 이내에 증상이 소실되는 것으로 보고되고 있다.³⁾ 증상이 호전되면 다시 약제 투여를 시작할 수 있으며, 이전보다 낮은 용량으로 약제 투여를 시작하는 것이 일반적이나 증상을 경감시킬 보존적 처치가 마련되면 이전과 동일한 용량으로 투여도 가능하다.³⁾

방사성요오드 불응성 갑상선암 환자에서 티로신키나아제 억제제가 유일한 치료법인 경우가 많으므로 약제 투여 중에, 특히 부작용 발생빈도가 높은 약제 투여 초기에, 선제적으로 부작용 발생에 적절히 대처하여, 방사성요오드 불응성 갑상선암 환자의 생존 기간 연장을 포함한 최대 치료 효과를 얻을 수 있는 티로신키나

아제 억제제 투여량과 투여 기간을 유지할 수 있도록 하는 노력이 필요하다.⁸⁾

중심 단어: 방사성요오드 불응성 갑상선암, 티로신키나아제 억제제, 부작용, 피로감.

References

- 1) Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, et al. *Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol* 2016;17(9):1272-82.
- 2) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. *Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
- 3) Takahashi S, Kiyota N, Tahara M. *Optimal use of lenvatinib in the treatment of advanced thyroid cancer. Cancers of the Head & Neck* 2017;2:7.
- 4) Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. *Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. Semin Oncol* 2014;41 Suppl 2:S1-S16.
- 5) Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. *Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. Endocr Relat Cancer* 2015;22(6):877-87.
- 6) Chrisoulidou A, Mandanas S, Margaritidou E, Mathiopoulou L, Boudina M, Georgopoulos K, et al. *Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer. Onco Targets Ther* 2015; 8:2435-42.
- 7) Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, Granata R, Alfieri S, Bergamini C, et al. *Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3): 349-61.
- 8) Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, et al. *Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. Endocrine* 2017;56(1):121-8.