

렌바티닙 사용과 관련된 고혈압과 단백뇨의 관리: 증례 보고

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비내과

송의연, 김원구

Management of Hypertension and Proteinuria after Treatment with Lenvatinib for Radioiodine Refractory Papillary Thyroid Carcinoma: a Case Report

Eyun Song and Won Gu Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Lenvatinib, an oral multi-kinase inhibitor, is a valuable treatment option for advanced differentiated thyroid carcinoma. However, severe treatment-related adverse events occur up to 30% of the patients receiving lenvatinib, making it a challenge for clinicians to maintain this drug and therefore affecting the outcome of therapy. Blood vessel related events, such as hypertension or proteinuria, are among the most frequent adverse events. We present a case of 65-year-old man with radioactive iodine refractory papillary thyroid carcinoma with cervical lymph node metastasis and tracheal invasion receiving lenvatinib who developed proteinuria and worsening of hypertension. Management with repeated dose reductions and using supportive medications allowed this patient to continue lenvatinib with his disease stably controlled. Early detection of patients at risk for these adverse events and cautious administration of lenvatinib at appropriate level are crucial in managing patients receiving lenvatinib.

Key Words: Papillary thyroid carcinoma, Lenvatinib, Proteinuria, Hypertension

서 론

렌바티닙(lenvatinib)은 vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1-3, fibroblast growth factor receptor 1-4, platelet-derived growth factor receptor α , RET, KIT에 대한 억제 효과를 가진 경구용 약제로서,^{1,2)} 방사성요오드 치료에 불응성인 분화갑상선암 환자들을 대상으로 lenvatinib의 효과를 확인하기 위해 진

행된 3상 연구(SELECT trial) 결과 무진행 생존율(progression free survival) 18.3개월 및 반응을 64.8%로 대조군과 비교하여 유의한 증가를 보여 그 효과가 입증되었다.³⁾ 이후 진행된 갑상선분화암 환자의 치료에서 중요한 치료 옵션으로 자리 잡았으나, 치료와 관련된 부작용이 lenvatinib 투약 받는 환자의 30%까지 비교적 흔하게 발생하여 실제 임상에서 투약을 유지하는데 있어 큰 장애물로 작용하고 있다. 고혈압, 설사, 피로감, 손발바닥 홍반성 감각이상(palmar-plantar cry-

Received October 17, 2018 / Revised November 19, 2018 / Accepted November 22, 2018

Correspondence: Won Gu Kim, MD, PhD, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: 82-2-3010-5883, Fax: 82-2-3010-6962, E-mail: wongukim@amc.seoul.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.

throdysesthesia), 단백뇨 등이 흔한 부작용 중 하나이다. 본 증례에서는 이들 중 단백뇨와 고혈압 악화가 모두 발생한 상황과 이에 대한 치료 및 관리에 대해 보고하고자 한다.

증 례

5년 전 주 기관지를 침범하는 4.6 cm 갑상선유두암으로 갑상선전절제술 및 기관지절제술을 받은 65세 남자가 추적관찰 중 기관지 후벽의 재발 및 경부 림프절 전이 소견에 대하여 추가적인 치료를 위해 내원하였다 (Fig. 1A, B). 처음 수술 당시 병리소견상 pT4N1bM1으로 다발성 척추 전이가 동반되어 있었고, 이에 따라 약 1년 간격으로 세 차례 200 mCi의 방사성요오드 치료를 받은 바 있다. 이후 3년 전 한 차례 경부 림프절 전이 소견에 대해 고주파 열치료(radiofrequency ablation)와 1개월 전 기관지 후벽에 점점 진행하는 재발 소견에 대해 기관지 내시경하 냉동요법(cryotherapy)을 시행 받았으나 병변은 더욱 악화되었다. 당시 고주파 열치료와 냉동요법을 선택한 이유는 수술적인 치료가 어려웠기 때문이다. Thyroglobulin (Tg) 수치는 94.7 U/mL로 상승되어 있었다. 이에 대하여 2018년 1월 환자에게 렌바티닙 20 mg 하루 1회 투약을 시작하였다. 기저 질환으로 당뇨병이 있었으나, 시작 전 환자의 사구체 여

과율은 정상이었으며 소변 검사상 단백뇨는 검출되지 않았다. 환자는 고혈압으로 olmesartan 20 mg 하루 1회 복용 중이었으며 혈압은 평균 120/60 mmHg 정도로 잘 조절되던 상태였다. 렌바티닙 투약 시작 후 2개월이 지난 시점에 소변 검사상 단백뇨 2+가 확인되었고, 3개월 시점에 단백뇨 3+로 증가하였고 혈압도 141/74 mmHg로 상승하였다. 같은 기간에 시행한 경부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT) 상 기관지 재발 병변과 경부 림프절은 이전 CT와 큰 차이 없이 안정적으로 유지되고 있었으며 Tg 수치는 40.6 U/mL로 감소하는 추세를 보이고 있었다. 이에 렌바티닙을 하루 14 mg으로 감량하였으며 혈압약은 기존의 olmesartan 20 mg에 amlodipine 5 mg을 추가하였다. 렌바티닙 감량 후 4주 가량 경과 시 혈압이 지속적으로 높아 (153/89 mmHg) thiazide 12.5 mg 하루 1회 추가하였다. 6주 정도 지난 시점에 환자는 거품뇨를 호소하였고 당시 확인한 요중 단백질/크레아티닌 비는 2355 mg/g로 상승되어 있었다. 수축기 혈압도 143/81 mmHg로 측정되어 렌바티닙을 1주일간 중단하였으며, 이후 하루 10 mg으로 다시 한번 감량하였고, 혈압약도 bisoprolol 2.5 mg 하루 1회 추가하였다. 감량 후 한 달 경과한 시점에 촬영한 CT상 병변은 악화 소견 없이 잘 조절되었으며 (Fig. 1C, D), Tg 수치는 28.9 U/mL로 확인되었다. 요중 단백질/크레아티닌 비는 1872 mg/g으로 감

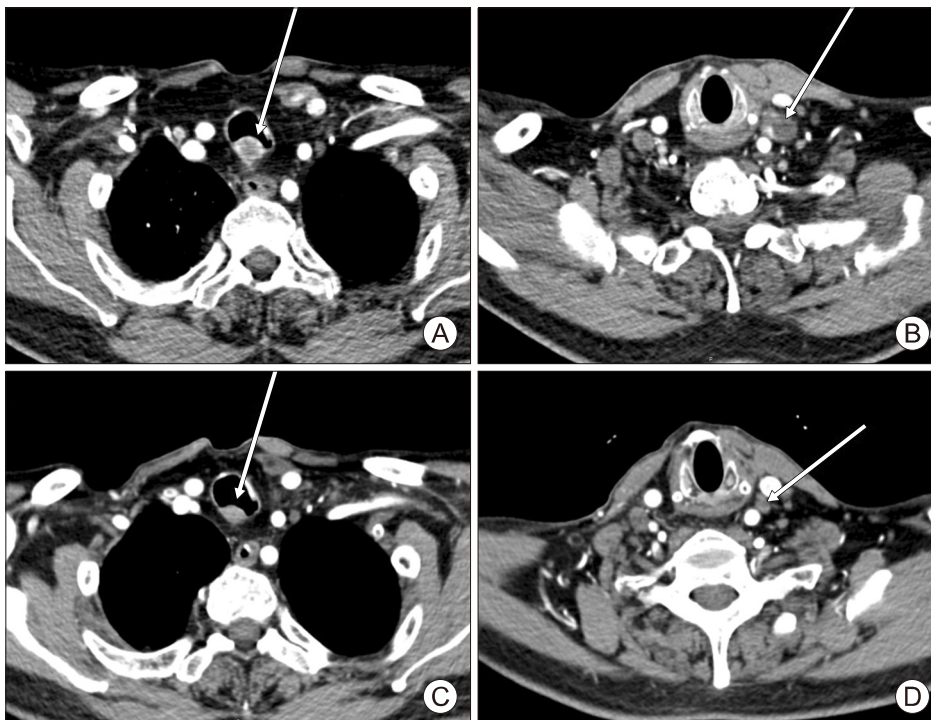


Fig. 1. The radiologic findings of the recurrent tumor in posterior wall of upper thoracic trachea and metastatic cervical lymph nodes. (A, B) Baseline images before initiation of lenvatinib. (C, D) Images of eight months after show decreased extent of the lesions. Arrows pointing for the tracheal lesion (A, C) and cervical lymph node (B, D).

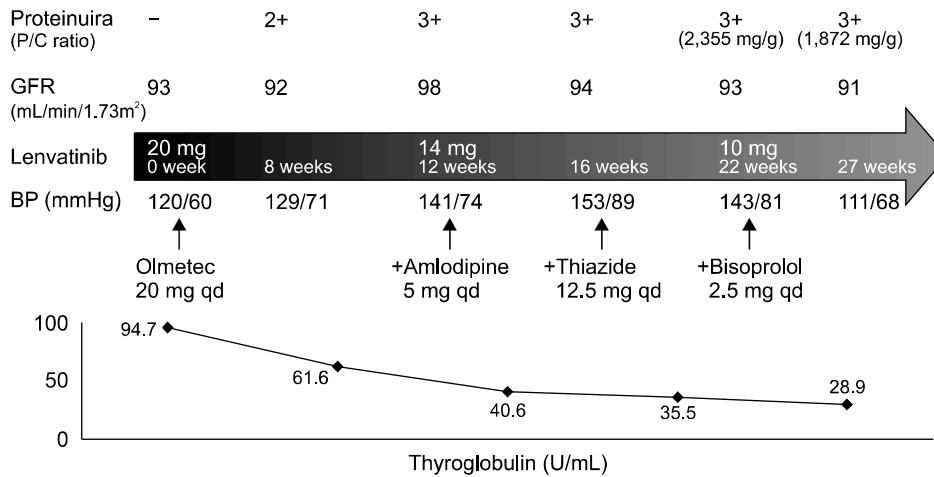


Fig. 2. Description of the patient's course. P/C: protein/creatinine, GFR: glomerular filtration rate

소하였고 사구체 여과율도 정상 범위로 유지되었으며, 혈압 또한 안정적으로 측정되었다(Fig. 2).

고 찰

렌바티닙 사용 시 다양한 약제 관련 부작용들이 발생하는데, 이는 VEGF 신호 전달 과정을 억제하는 다른 multi-kinase inhibitor에서 보고된 부작용들과 비슷한 양상이다. SELECT trial 결과 고혈압(67.8%), 설사(59.4%), 피로감(59.0%), 식욕 저하(50.2%), 체중 감소(46.4%), 구역감(41.0%), 구내염(35.6%), 손발바닥 홍반성 감각이상(31.8%), 단백뇨(31.0%) 등의 순으로 보고되었다.³⁾ 부작용 발생 시 치료 용량 감량, 약제 중단, 다른 보조 약제 추가 등의 적극적인 개입이 필요하다.

VEGF가 nitric oxide 생성과 혈관 생성을 촉진함으로써 혈관 저항에 영향을 미치기 때문에, VEGF 억제제 사용 시 고혈압은 흔히 발생한다. 렌바티닙 사용 시 고혈압 발생률은 소라페닙(sorafenib)으로 연구한 DECISION trial (40.6%)에서 보다 더 흔하게 발생하였다.⁴⁾ 또한, SELECT trial에 참여한 환자들 중 일본인 환자들만 분석한 연구에서 고혈압은 86.7%로 전체 환자에 비해 더 흔하게 나타났다.⁵⁾ 이처럼 고혈압은 흔하게 발생하기 때문에, 렌바티닙 치료 시작 전 환자들에게 이에 대한 위험성을 알리는 것이 무엇보다 중요하고 매일 집에서 자가 혈압을 측정할 수 있도록 교육하여야 한다. 수축기 혈압 140 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상으로 확인될 경우 항고혈압제 투약이 필요하다. 어떤 계열의 약제가 우월한지는 아직 밝혀진 바 없으나, 신장 보호 효과를 고려하여 안지오텐신 II 수용체 차단제나 안지오텐신 전환 효소 억제제가 일차적으로 고려될 수 있다. 만약 수축기 혈압

이 160 mmHg 이상이거나 이완기 혈압이 100 mmHg 이상으로 상승한다면 이것은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 상 grade 3에 해당하기 때문에 렌바티닙 사용의 일시적인 중단이 필요하고, 혈압이 떨어지면 용량을 감량하여 재시작을 고려하여야 한다. 실제로 SELECT trial의 경우 항고혈압 약제 투약에도 수축기 혈압 160 mmHg 이상이거나 이완기 혈압 100 mmHg 이상인 경우 렌바티닙 용량을 감량하도록 연구가 디자인되었고, 용량은 20 mg, 14 mg, 10 mg 순으로 순차적으로 감량을 하도록 하였다.

VEGF 억제제에서 단백뇨가 발생하는 기전에 대해서는 아직 명확하게 알려진 바 없다. 한 가지 가능한 기전으로는 족세포(podocyte)에서 발현되는 VEGF가 사구체 혈관 내피세포의 생존에 필수적이며 메산지움세포의 형성과 분화에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있어 이와 관련된 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)이 단백뇨를 유발하는 것이다.^{6,7)} SELECT trial에서 단백뇨는 전체 환자에서 31.0%, 일본 환자에서 63.3%로 발생하였다. 렌바티닙 사용 시작 후 단백뇨가 발생하기까지 기간의 중앙값은 6.1주 정도로 비교적 빠르게 발생한다.⁸⁾ 렌바티닙 사용 시 정기적인 소변 검사가 필요하다. CTCAE 기준에 따라 단백뇨 1+ 또는 2+까지는 렌바티닙을 동일 용량 그대로 유지할 수 있지만, 요중 단백질/크레아티닌 비율이 3500 mg/g을 넘으면 렌바티닙을 일시적으로 중단하고 향후 감량된 용량으로 재시작하는 것이 바람직하다. 본 증례에서는 렌바티닙을 시작한 지 22주가 경과된 시점에 요중 단백질/크레아티닌 비율이 2355 mg/g 측정되었는데, 당시 환자의 증상 및 혈압을 같이 고려하여 1주 간 렌바티닙을 중단한 후 감량된 용량으로 재시작하였다.

SELECT trial의 경우 단백뇨가 grade 2 이상(1000-3400 mg/g)인 경우 렌바티닙을 잠시 중단하고 2주 간격으로 추적하여 grade 0 또는 1로 호전되면 낮은 용량으로 다시 시작하였다. 이 경우 마찬가지로 20 mg, 14 mg, 10 mg 순으로 순차적으로 감량을 하였다. 렌바티닙과 관련하여 신부전이 발생한 경우도 보고되어,⁹⁾ 치료 중 장기간 동안 주기적인 소변 검사를 하여 비가역적인 신부전 상태로 진행하지 않도록 하는 것이 중요하다.

본 증례는 렌바티닙 사용 시 흔하게 발생하는 고혈압과 단백뇨의 부작용이 모두 발생한 증례로, 렌바티닙 치료 용량의 조절과 함께 항고혈압 약제의 적절한 투여가 부작용을 최소화하는 데에 중요하다는 것을 보여주고 있다. 흔하게 발생하는 고혈압, 단백뇨와 같은 혈관과 관련된 부작용들에 대한 주기적인 검사와 이에 대한 적극적인 개입은 중양 혈관신생을 표적으로 하는 항암 치료에 있어서 가장 중요한 부분 중의 하나이기 때문에 본 증례를 보고하는 바이다.

중심 단어: 갑상선유두암, 렌바티닙, 단백뇨, 고혈압.

References

- 1) Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (E7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
- 2) Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14(17):5459-65.
- 3) 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.
- 4) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.
- 5) Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Sci* 2015;106(12):1714-21.
- 6) Eremina V, Cui S, Gerber H, Ferrara N, Haigh J, Nagy A, et al. Vascular endothelial growth factor a signaling in the podocyte-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):724-35.
- 7) Bollee G, Patey N, Cazajous G, Robert C, Goujon JM, Fakhouri F, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):682-5.
- 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.
- 9) Cavalieri S, Cosmai L, Genderini A, Nebuloni M, Tosoni A, Favales F, et al. Lenvatinib-induced renal failure: two first-time case reports and review of literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(4):379-85.