

CASE REPORT

유방암의 항암화학요법으로 Docetaxel 치료 중
발생한 심한 체액정체 1예

전영산 · 강수환 · 이수정

영남대학교 의과대학 외과학교실

Docetaxel-induced Severe Fluid Retention in a Breast Cancer Patient:
A Case Report

Young San Jeon, Su Hwan Kang, Soo Jung Lee

Department of Surgery, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Among many adverse effects of docetaxel, fluid retention is a well recognized, cumulative side effect, but severe fluid retention is rare. We report here on a case of docetaxel-induced severe fluid retention with peripheral edema, pleural effusion, severe ascites and pericardial effusion in a 41-year-old woman. She had been treated with 3 cycles of docetaxel 9 days previously and she was admitted to our hospital due to abdominal distention and mild dyspnea. Radiologic studies revealed pleural effusion, severe ascites and a small pericardial effusion. Diuretics were given for 21 days. The pleural

effusion was resolved after treatment with diuretics for 2 days, but the ascites wasn't resolved until 14 days of diuretics. After treatment with diuretics for 21 days, all the symptoms of the patient were completely resolved. Early detection is mandatory and diuretics are very effective for patient suffering with docetaxel-induced severe fluid retention.

Key Words: Adverse effects, Breast neoplasms, Docetaxel, Fluid shifts

중심단어: 부작용, 유방암, 도세탁셀, 체액이동

서 론

도세탁셀(docetaxel)은 *Taxus baccata*라는 주목나무의 잎에서 추출한 반합성유도체로 튜불린(tubulin)과 결합하여 튜불린의 중합화(polymerization)를 촉진하고, 생성된 미세관(microtubule)의 탈중합화를 방해하여 세포 분열의 중기와 말기 사이에 세포 분열을 정지시켜 세포 독성을 나타낸다. (1)

도세탁셀은 파클리탁셀(paclitaxel), 안트라사이클린(anthracycline)과 함께 유방암의 수술 후 보조 항암화학요법 및 전이성 유방암의 항암화학요법으로 가장 많이 이용되고 있는 세포독성

항암화학약물 중 하나로 특히 안트라사이클린 치료에 실패한 재발 및 전이 유방암에서 우수한 치료 성적을 보고하고 있다. (2) 하지만 도세탁셀도 세포독성 항암화학약물이기 때문에 다른 항암화학약물처럼 많은 혈액학적 또는 비혈액학적 부작용이 발생할 수 있다. 그 중 체액정체는 도세탁셀의 독특한 부작용 중 하나로 말초 부종 및 체중 증가에서부터 심한 경우 흉수 또는 복수가 발생할 수 있다. 부신피질호르몬 전처리로 체액정체의 발생 빈도를 낮추고 발생시기를 지연시킬 수 있으며 (3) 대부분의 환자들은 무증상의 경한 체액정체를 경험할 뿐 특별한 치료가 필요 없다. (4) 그러나 흉수, 복수, 심낭 삼출 및 전신 부종이 동시에 나타나는 심한 체액정체는 드물며, 국내에서는 아직 보고된 예가 없다.

이에 저자들은 내원 5개월 전 침윤성 유방암으로 수술한 환자에서 수술 후 항암화학요법으로 도세탁셀 투여 중 부신피질호르몬 전처치에도 불구하고 체중 증가, 말초 부종, 복수, 흉수 및 심낭

책임저자: 이수정

705-717 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대학교병원 외과

Tel: 053-620-3587, Fax: 053-624-1213

E-mail: crystalllee@medical.yu.ac.kr

접수일: 2009년 12월 21일 게재승인일: 2010년 3월 15일

삼출 등이 동시에 발생한 심한 체액정체 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

41세 여자가 3일간의 복부팽만과 신체활동 시 심해지는 호흡곤란을 주소로 응급실을 내원하였다. 환자는 내원 5개월 전 좌측 유방암으로 진단받았으며 당시, 수술 전 검사상 동측의 경부림프절 이외에는 다른 원격 전이의 소견은 보이지 않았다. 다른 부위의 원격 전이 없이 동측의 경부림프절 단독 전이가 있는 경우, 경부림프절과척술이 예후에 미치는 효과는 명확히 밝혀진 결과가 없으나 본원에서는 변형경부림프절과척술을 시행하고 있기 때문에 좌측 변형 근치적 유방절제술 및 동측 변형 경부림프절 과척술을 시행하였다. 수술 후 조직 검사 결과, 종양의 크기와 액와부림프절의 병기는 T2N3였으며 좌측 경부의 림프절 전이는 level III에 총 18개의 림프절 중 2개, level IV에 5개의 림프절 중 5개, 그리고 level V에 6개의 림프절 중 6개에 전이가 있어 최종 병기는 4기였다. 환자는 수술 후 항암화학요법으로 AC (adriamycin 50 mg/m²+cyclophosphamide 600 mg/m²) 병용요법을 시행하여 3주마다 한번씩 4주기 완료 후 3주마다 한번씩 3주기의 도세탁셀(75 mg/m²)을 완료하고 9일이 지난 상태였으며 4주기의 도세탁셀 투여를 기다리는 중이었다. 매 주기의 도세탁셀 투여 전에는 덱사메타손(dexamethasone) 10 mg과 H₂-수용체 차단제를 정맥주사로 전처치하였으며 도세탁셀 투여 후 3일 동안 덱사메타손 5 mg을 하루에 두 번씩 경구 복용하였다. 이 외의 약물 복용력에는 특이한 사항이 없었다.

응급실 내원시 시행한 신체검진상 복부팽만과 함께 복수이동(fluid shifting)이 관찰되었으며 양측 팔과 다리의 함요성 부종(pitting edema) 소견을 보였다. 체중은 수술 전 47 kg, 4주기의 AC 병용요법 후 42 kg, 3주기의 도세탁셀 치료 후 46 kg이었던 것이 응급실 내원시에는 53 kg으로 수술 전 보다 6 kg, 마지막 항암화학요법 직후 보다 7 kg 증가하였으며, 배꼽을 기준으로 측정한 복부 둘레는 81.5 cm이었다. 검사실 소견에서는 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase)가 800 U/L (150-550 U/L)로 상승한 것과 혈청 알부민치가 3.1 g/dL (3.5-5.0 g/dL)로 정도의 저알부민혈증을 보인 것 이 외에는 혈청 전해질, 혈청 총단백 및 간기능 수치 등은 모두 정상범위였다. 응급실에 내원했을 때 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 많은 복수가 관찰되었으나 타장기의 전이 소견은 보이지 않았으며(Figure 1A, B), 흉부 X선 촬영에서도 양측 폐에 흉수가 관찰되었다(Figure 2A). 심인성 흉수의 저류를 배제하기 위해 시행한 심장 초음파촬영에서는 좌심실 박출률이 68%로 심부전의 징후는 없었으나 우심방과 우심

실 근처의 심낭에 심낭 삼출이 우연히 발견되었다(Figure 3A). 복수 및 흉수에서 각각 5 cc의 체액을 흡인하여 시행한 세포검사에서는 모두 음성 소견을 보였으며 추가적인 복수 및 흉수의 배액은 시행하지 않았다.

도세탁셀에 의한 체액정체 의심 하에 응급실 내원 첫날 furosemide 10 mg과 텍사메타손 10 mg을 정맥 주사하였으며 이 후 하루에 두 번씩 furosemide 10 mg을 경구 투여하였고, furosemide 투여 7일 후 혈청 갈륨이 정상치 보다 낮게 측정되어 spironolac-

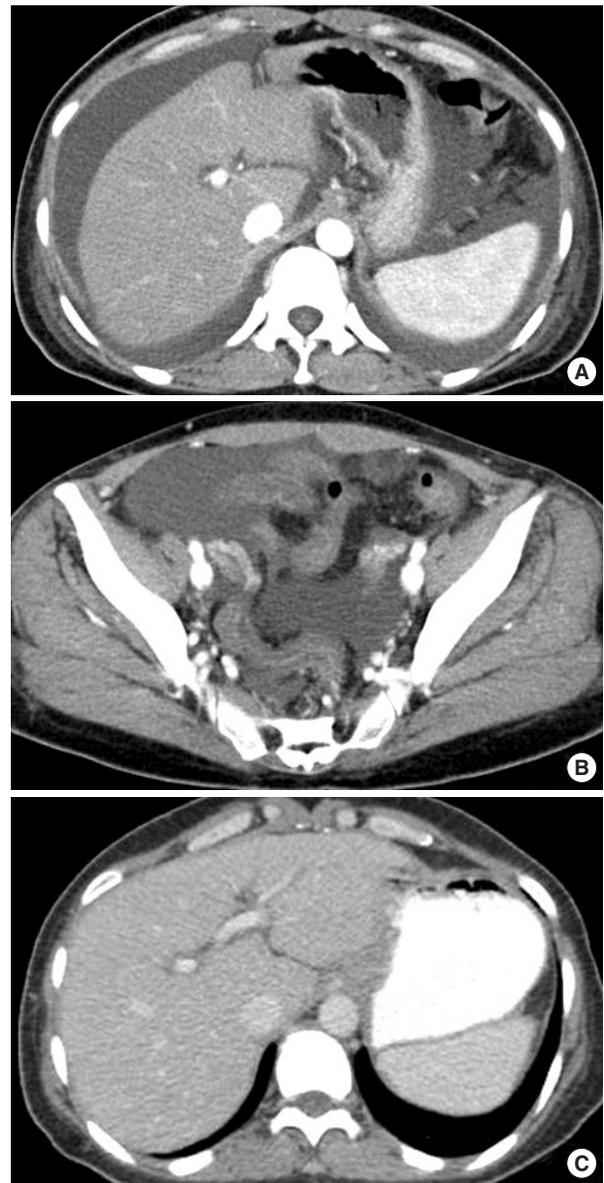


Figure 1. Large amount of ascites in the lower and upper abdomen are demonstrated on abdominal computerized tomography scan (A, B). After medication of diuretics for 21 days, previous noted ascites are not visible (C).

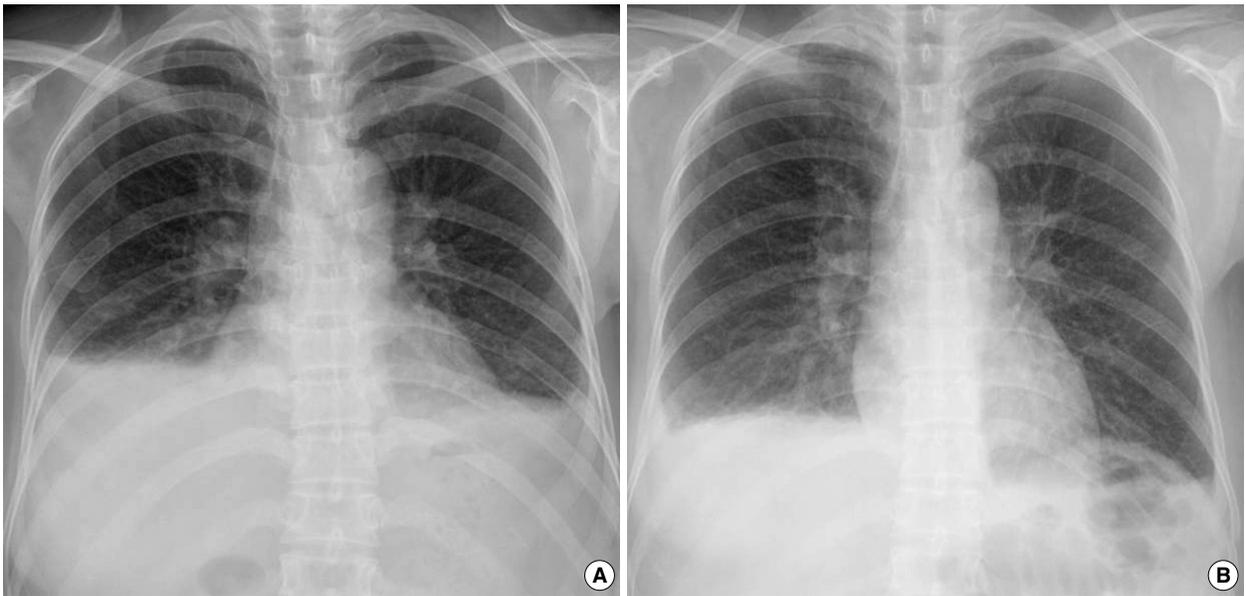


Figure 2. A posteroanterior chest radiograph shows pleural effusion with blunting on costophrenic angle at both sides (A). After treatment of diuretics for 2 days, decreased amount of pleural effusion are noted at both sides (B).

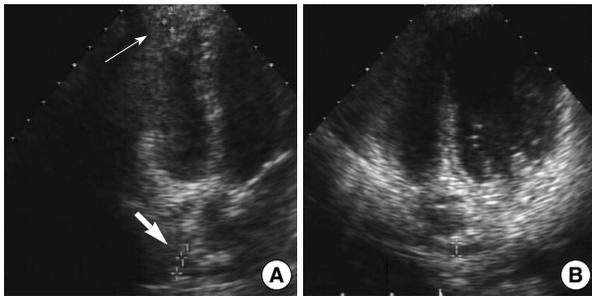


Figure 3. Small amount of pericardial effusion is demonstrated at pericardial space of right atrium (thick arrow) and right ventricle (thin arrow) on echocardiogram (A). On following echocardiogram after treatment of diuretics for 9 days, amount of pericardial effusion in the right atrium is decreased and pericardial effusion in the right ventricle is not demonstrated (B).

tone 25 mg을 하루에 두 번씩 추가하여 14일간 경구 투여하여 총 21일 동안 이노제를 투여하였다. 이노제의 효과 판정을 위해 매일 환자의 몸무게와 복부 둘레를 측정하였다. 이노제 복용 이틀 후 시행한 흉부 X선 촬영에서는 이 전에 보이던 흉수는 현저히 감소하였고 호흡근관도 호전을 보였지만(Figure 2B), 복부 둘레는 80 cm, 체중은 52.9 kg으로 복수의 호전은 흉수만큼 좋아지지 않았으며 여전히 환자는 복부 팽만감을 호소하였다. 이노제 투여 9일째에 심낭 삼출의 경과관찰을 위해 시행한 심장초음파 검사에서는 이전에 보이던 우심방 근처의 심낭 삼출은 모두 소실되었으며 우심방 근처에 보이던 심낭 삼출은 감소하였다(Figure 3B). 이노제 투여 14일째에 더 이상의 복부 팽만감을 호소하지 않았으며

당시 측정된 체중과 복부 둘레는 각각 48 kg과 74 cm이었다. 이후 7일 동안 이노제 투여를 지속하였으며 총 21일간의 이노제 투여 후 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 복수는 관찰되지 않았다(Figure 1C). 더 이상의 항암화학치료는 시행하지 않았으며 5개월이 지난 현재까지 복수 또는 흉수에 대한 재발 징후는 보이지 않고 있다.

고 찰

도세탁셀은 진행성 또는 전이성 유방암에서 가장 많이 사용되는 항암화학약물 중 하나이나, 치료에 따른 혈액학적 또는 비혈액학적 독성 또한 많이 동반된다. 혈액학적 독성으로는 호중구 감소증, 빈혈 및 혈소판 감소증 등이 있으며 그 중 가장 흔한 것은 일시적인 호중구 감소증이다.(5,6) 비혈액학적 독성으로는 탈모, 말초신경염, 체액정체, 과민성반응, 간기능이상, 조갑변형, 설사 및 구토 등이 있으며 탈모가 가장 흔하게 보고되고 있고(6) 체액정체 또한 드물지 않게 보고 되는 비혈액학적 독성이다.(5)

체액정체는 다른 항암제에서는 거의 볼 수 없는 도세탁셀만의 특이한 부작용 중 하나이며 도세탁셀의 제 1상 임상시험에서 처음 보고 되었다.(7) 도세탁셀에 의한 체액정체의 정확한 기전은 아직 명확히 밝혀진 것이 없으나 도세탁셀 투여 전과 투여 후의 혈장 및 간질액의 교질삼투압(colloid osmotic pressure)을 비교하였을 때, 도세탁셀 투여 후 혈장 교질삼투압은 의미 있게 감소하는 반면, 간질의 교질삼투압은 거의 변화가 없는 것으로 보아 모세혈관

을 통한 간질로의 단백 누출로 인해 간질의 교질삼투압이 증가하고 이로 인한 간질로의 체액 이동이 체액정체의 주요 기전으로 알려져 있다. 체액정체의 증상을 보이는 대부분의 환자들에서 저알부민혈증을 나타내는 것도 이러한 기전을 뒷받침하며, (8) 본 예의 환자에서도 혈청알부민 수치가 정상보다 낮게 측정되었다. 임상 증상의 경-중 정도는 도세탁셀의 누적 용량에 따라 차이가 나는 것으로 보고되고 있다. 즉, 누적 용량이 400 mg/m² 이상일 때 체중의 증가와 하지 부종이 먼저 나타나며 500 mg/m² 이상일 때 흉수 또는 심낭 삼출 등의 심한 체액저류가 동반된다는 것이다. (5) 체액저류에 대한 임상증상의 중증도 평가는 보통 항암화학약물의 부작용 평가에 참고되는 미국 국립암학회 이상반응 표준용어기준 (common terminology criteria for adverse events)의 평가 항목에 속해 있지 않기 때문에 이전의 여러 2상 임상시험들에서 정해 놓은 기준을 이용하여 평가한다. (2,5) 즉, 무증상의 치료가 필요 없는 경우 경도, 증상은 있지만 치료가 거의 필요 없는 경우 중증도, 증상으로 인해 일상생활에 장애가 있어 체액저류에 대한 치료를 피할 수 없는 경우 심한 체액정체로 나누며 본 예의 경우 신체 활동이 심해지는 호흡 곤란을 동반하여 치료를 피할 수 없었기 때문에 심한 체액정체로 분류하였다. 도세탁셀에 의한 체액정체의 빈도는 보고자에 따라 약간의 차이는 있으나 도세탁셀 제2상 임상시험에 의하면 도세탁셀 투여 환자의 54%에서 체액정체의 임상 증상이 나타났으며 이들 도세탁셀 투여 환자의 46%에서 체중 증가와 말초 부종의 증상이, 34%의 환자에서 흉수가 동반되었고 심낭 삼출은 2%에서 동반되어 매우 드물다고 하였다. (9)

도세탁셀에 의한 체액저류의 예방은 도세탁셀 투여 전 전처치로 부신피질호르몬의 투여를 반드시 권장하고 있으며 그 이유는 약제에 의한 과민성반응을 예방할 뿐만 아니라 체액정체의 발생률을 낮추고 발생 시기를 늦추며 임상증상의 중증도도 낮추기 때문이다. (10,11) 정맥질환 치료제인 hydroxyethylrutosiden도 체액저류의 예방을 위해 처방되기도 하나 이에 대한 예방 효과는 객관적으로 밝혀진 것이 없다. (12) 체액저류의 치료는 발견 즉시 이노제의 투여를 권장하고 있다. (4) 본 예의 경우에도 이노제의 투여로 좋은 효과가 나타났으며, 또한 본 예를 통해서 체액정체에 의한 흉수는 이노제 투여에 빠르게 반응하여 빠른 호전을 보였지만 복수의 경우 그 회복 속도가 흉수에 비해 느리다는 것을 알 수 있었다. 도세탁셀에 의한 체액정체 시 이노제의 반응에 대한 연구 발표는 저자들의 노력에도 찾을 수 없었으며, 따라서 비록 1예지만 본 예의 경험을 통해 복수의 조절을 위해서는 지속적인 이노제 사용을 권장하는 바이다.

본 증례의 환자는 도세탁셀 투여 전과 투여 후에 텍사메타손을 빠짐없이 투여하였고 누적 용량도 225 mg/m²이었지만 흉수, 복수와 함께 심낭 삼출 등의 심한 체액정체가 발생하였다. 본 예의

경우, 저자들이 2주기의 도세탁셀 투여 후 체중 증가를 제대로 파악하여 정확한 신체검진이 이루어졌다면 계속되는 도세탁셀의 투여로 인해 체액정체가 심해질 것이라는 예상을 할 수 있었겠지만 그렇지 못하였기 때문에 환자에 대한 치료가 늦어지게 되었다. 그러므로, 보통 항암화학약물을 투여 중인 환자의 체중이 감소하는 것이 일반적인 현상이나 도세탁셀 투여 중 오히려 체중이 증가하는 경우에는 체액정체의 가능성을 염두에 두고 상지 또는 하지, 발목, 손가락 등의 부종이 없는지 신체검진을 빠짐없이 시행해야 할 것이며 향후 흉수의 동반 여부를 반드시 추적관찰 해야 할 것이다.

도세탁셀은 한국에서는 대개 진행성 유방암 또는 전이성 유방암에 사용된다. 본 예의 환자도 상부 경부림프절에 전이된 전이성 유방암 환자였다. 그러므로 체액정체에 대한 임상 경험이 적다면 도세탁셀 투여 중인 환자가 호흡곤란과 복부 팽만으로 내원한 경우 흉막 전이, 복강 내 전이와 같은 병의 진행을 먼저 생각할 것이다. 그러나 세심한 병력청취와 신체검진 및 추가적인 방사선학적 검사가 이루어 진다면 체액정체를 진단하는 데에는 큰 어려움이 없으리라 생각한다.

참고문헌

1. Yvon AM, Wadsworth P, Jordan MA. Taxol suppresses dynamics of individual microtubules in living human tumor cells. *Mol Biol Cell* 1999;10:947-59.
2. Valero V, Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, Esparza L, Fraschini G, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2886-94.
3. Piccart MJ, Klijn J, Paridaens R, Nooij M, Mauriac L, Coleman R, et al. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3149-55.
4. Baker J, Ajani J, Scotte F, Winther D, Martin M, Aapro MS, et al. Docetaxel-related side effects and their management. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13:49-59.
5. Ferraresi V, Milella M, Vaccaro A, D'Ottavio AM, Papaldo P, Nistico C, et al. Toxicity and activity of docetaxel in anthracycline-pretreated breast cancer patients: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2000;23:132-9.
6. Ryu DW, Jun CW, Lee CH. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and adriamycin in breast cancer: clinicopathologic factors influencing to response rate. *J Breast Cancer* 2008;11:89-94.

7. Tomiak E, Piccart MJ, Kerger J, Lips S, Awada A, de Valeriola D, et al. Phase I study of docetaxel administered as a 1-hour intravenous infusion on a weekly basis. *J Clin Oncol* 1994;12:1458-67.
8. Semb KA, Aamdal S, Oian P. Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:3426-32.
9. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, Lippman SM, Calayag M, Pang A, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1238-44.
10. McKeage K, Kearn SJ. Docetaxel in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Drugs* 2005;65:2287-94.
11. Massacesi C, Marcucci F, Rocchi MB, Mazzanti P, Piloni A, Bon-signori M. Factors predicting docetaxel-related toxicity: experience at a single institution. *J Chemother* 2004;16:86-93.
12. Pronk LC, van Putten WL, van Beurden V, de Boer-Dennert M, Stoter G, Verweij J. The venotonic drug hydroxyethylrutosiden does not prevent or reduce docetaxel-induced fluid retention: results of a comparative study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:173-7.