

= 증례보고 =

Oxaliplatin에 의한 안독성의 1예

박한석 · 김양재 · 송수정 · 배정훈

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실

목적: Oxaliplatin (Eloxatin[®]) 투여 후 발생한 안독성의 예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례요약: 43세 여자 환자가 1달 전부터 발생한 양안의 시야 장애와 어두워 보이는 증상으로 의뢰되었다. 진행성 위암 4기로 Oxaliplatin을 포함한 XELOX 1차 항암치료 후 상기 증상이 발생하였으며, 시야 검사상 양안의 주변부 시야 장애가 관찰되었고, 망막전위도 검사상 전반적으로 심한 진폭감소가 있었다. Oxaliplatin에 의한 독성 반응이 의심되어 2차 항암치료 중 Oxaliplatin을 중단하였고, 1달 뒤 환자의 증상은 호전되었으며, 망막전위도 검사의 이상도 점차 회복되었지만 3달 후에도 지속적인 진폭감소가 관찰되었다.

결론: Platinum계 항암제인 Oxaliplatin은 망막의 광수용체나 시신경의 손상을 유발할 수 있어 사용시 주의 깊은 관찰이 필요하며, 이러한 독성은 조기 진단과 약물의 중단으로 심각하고, 비가역적인 손상을 예방할 수 있다.

(대한안과학회지 2014;55(1):143-148)

Oxaliplatin (Eloxatin[®], Sanofi-Aventis Inc., NY, USA)은 진행성 대장암에 1차 약제로 사용되는 3세대 platinum계 항암제로서 guanine과 결합하여 DNA 합성을 억제하여 항암작용을 나타낸다. 최근 위암, 췌장암, 난소암 등에도 사용이 늘어나고 있으며, 특히 5-fluorouracil나 capecitabine 등의 약제가 oxaliplatin과 시너지 효과가 있음이 입증되어 이들 약제와의 병용요법이 1차 항암치료로 널리 사용되고 있다.¹⁻³

Oxaliplatin은 기존의 다른 platinum계 항암제들과 비교하여 신독성(nephrotoxicity), 이독성(ototoxicity), 간독성(hepatotoxicity) 등이 현저하게 적은 장점이 있으며, 흔히 알려진 부작용으로는 혈소판감소증이나 중성구감소증과 같은 혈액학적 이상, 구토나 설사와 같은 소화기 증상, 신경병증 등이 있다.⁴⁻⁶ 급성 말초신경병증은 oxaliplatin의 가장 흔한 약물 독성으로 치료받은 환자의 85-95%에서 관찰되지만, 대부분 경미하고 일시적이다. 추위에 노출되면 유발되거나 심해지는 손, 발, 입 주위의 감각이상과 근육의 경련을 특징으로 하고, 수시간에서 수일 후 저절로 호전된다. 하

지만 점진적으로 발생하는 만성 신경병증은 용량 의존성으로 추위 노출과 상관없이 사지에 지속되는 감각이상과 감각성 운동실조, 섬세한 감각운동조화 불능이 특징이며, 약물을 중단해도 오랜 기간 지속될 수 있다.⁶⁻⁸

Oxaliplatin에 의한 안과적 증상은 안구통증, 안검하수, 시력의 변화 등이 나타날 수 있으며, 일시적이고, 가역적이지만, 일부에서 시력과 시야 장애가 영구적으로 남을 수 있다.^{9,10} 이러한 oxaliplatin과 관련된 안독성은 매우 드물고, 최근까지 국외에서 단지 몇몇 증례만이 보고되고 있는 실정이다. 최근 저자들은 진행성 위암으로 외과적 절제술 후 oxaliplatin을 포함한 복합항암화학요법 치료 중 발생한 안독성의 예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

43세 여자 환자가 1달 전부터 발생한 양안의 시야 장애와 어두워 보이는 증상을 주소로 안과에 의뢰되었다. 환자는 진행성 위암 4기로 2년 전 위전절제술을 시행 받았고, 3달 전 자궁근종 및 양쪽 난소에 전이성 병변이 의심되어 복강경하 자궁적출술 및 양쪽 난소난관절제술을 시행 받은 후 oxaliplatin과 capecitabine (Xeloda[®], Roche Laboratories, NJ, USA)의 병합요법인 XELOX 1차 항암치료를 받았다. 과거력상 당뇨병이나 고혈압 같은 특이 병력은 없었다.

내원 당시 시력은 양안 1.0, 안압은 정상이었다. 세극등 검사상 특이 소견은 없었고, 대광반사는 정상이었다. 안저 검사상 2년 전 건강검진 때 우연히 관찰된 우안 황반 중심

■ Received: 2013. 7. 8. ■ Revised: 2013. 8. 6.
■ Accepted: 2013. 12. 1.

■ Address reprint requests to Jeong Hun Bae, MD
Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Medical Center, #29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: 82-2-2001-2250, Fax: 82-2-2001-2262
E-mail: jhbae94@hotmail.com

* This study was presented as a panel poster at the 108th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2012.

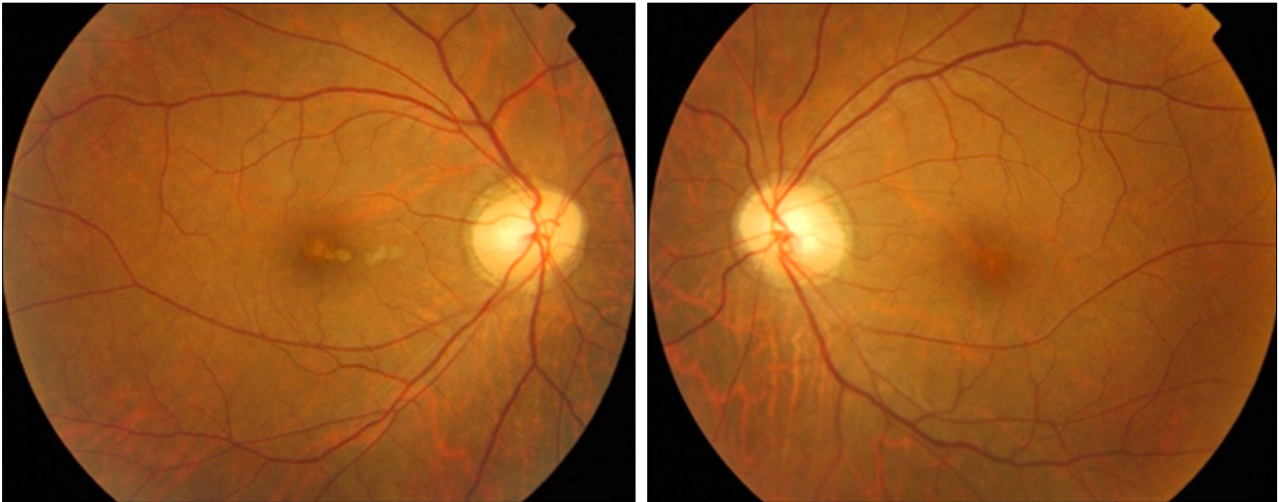


Figure 1. Fundus photographs show no alteration in the retina or optic disc. Focal depigmentation on the macula of the right eye is an old lesion previously detected during health examinations 2 years ago.

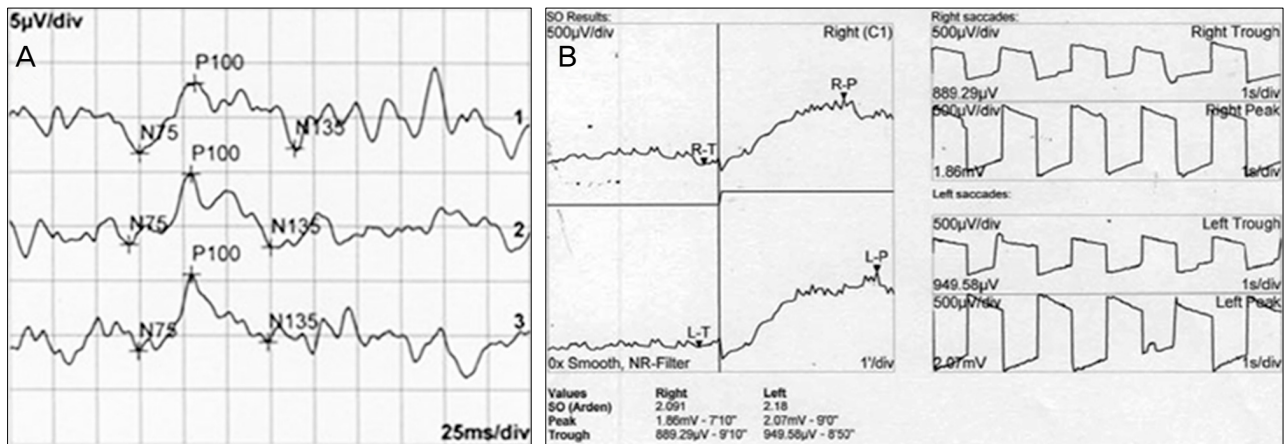


Figure 2. (A) Visual evoked potential (VEP) and (B) Electrooculogram (EOG) at first visit. VEP and EOG reveal normal results in both eyes.

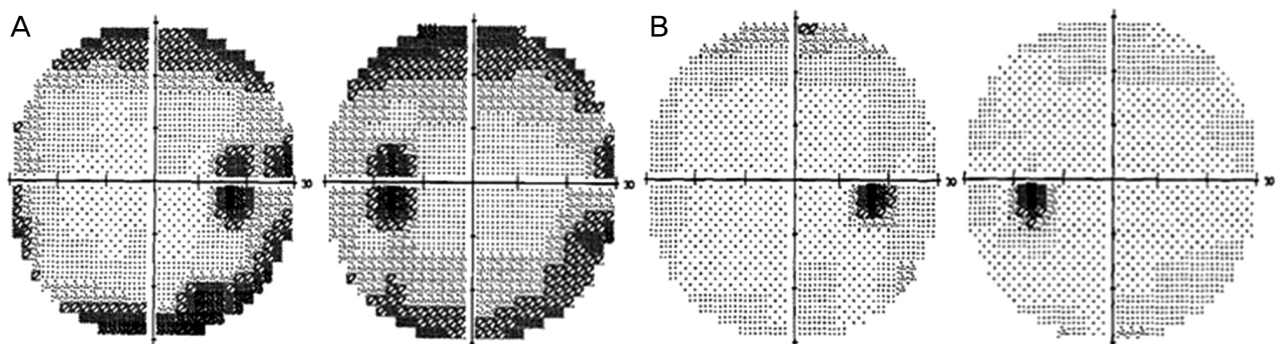


Figure 3. (A) Visual field performed before the cessation of oxaliplatin showed a bilateral concentric visual field defect with enlarged blind spot and diminished light sensitivity. (B) After 3 months without oxaliplatin, the visual field shows improvement in both eyes.

부의 국소적인 탈색소 외에 망막과 시신경에 특이 소견은 없었고(Fig. 1), 시유발전위검사와 눈전위도검사는 정상이었으나(Fig. 2), Ishihara 검사상 양안 모두 15/21로 경한

제3 색각이상 이 있었다. 시야검사서 양안의 주변부 시야 장애가 관찰되었고(Fig. 3), 망막전위도검사상 암순응 상태에서 어두운 섬광에 대한 반응(rod response)과 밝은 섬광

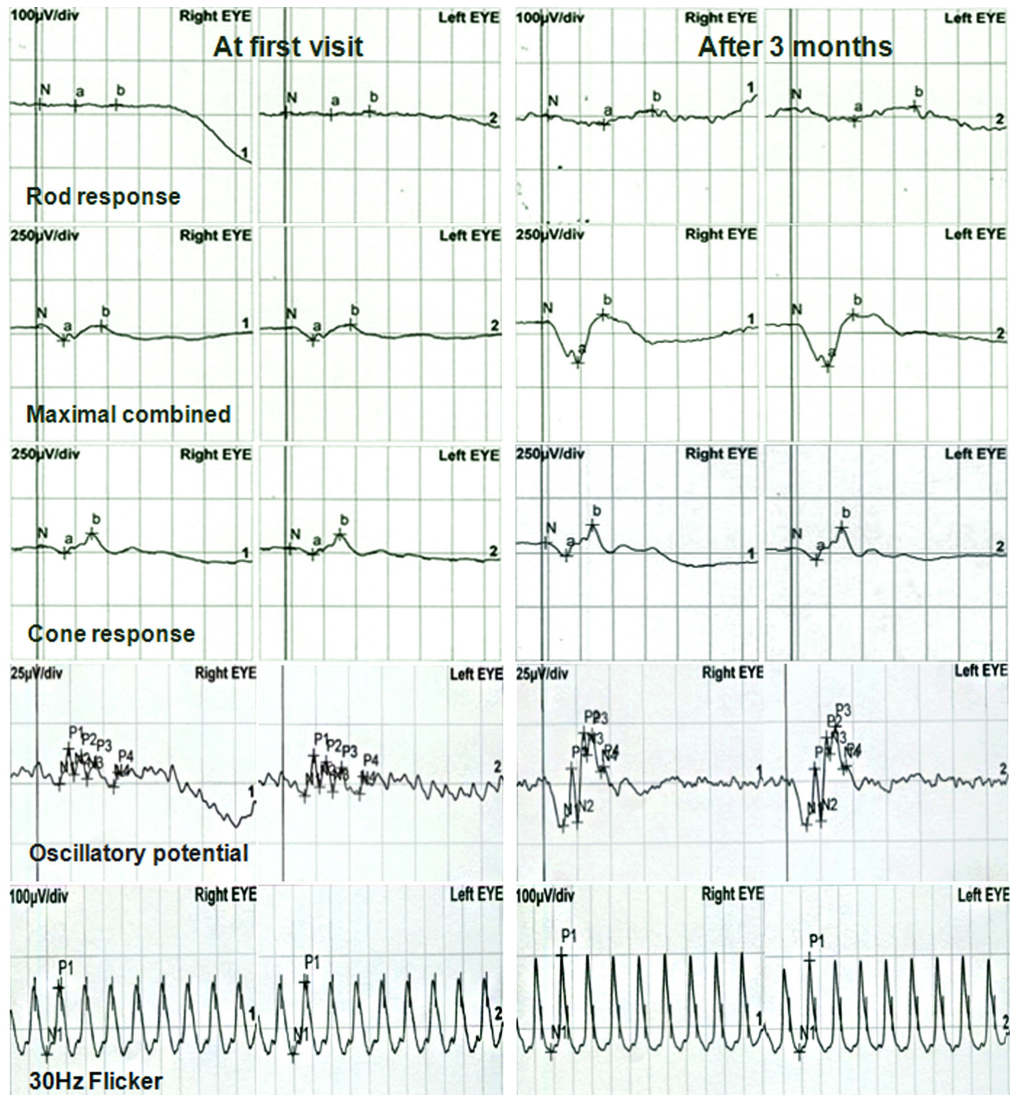


Figure 4. Electroretinogram (ERG). At first visit, full-field ERG showed deeply reduced responses with normal implicit time in both eyes. After 3 months without oxaliplatin, ERG responses recover mildly, but still remain abnormal.

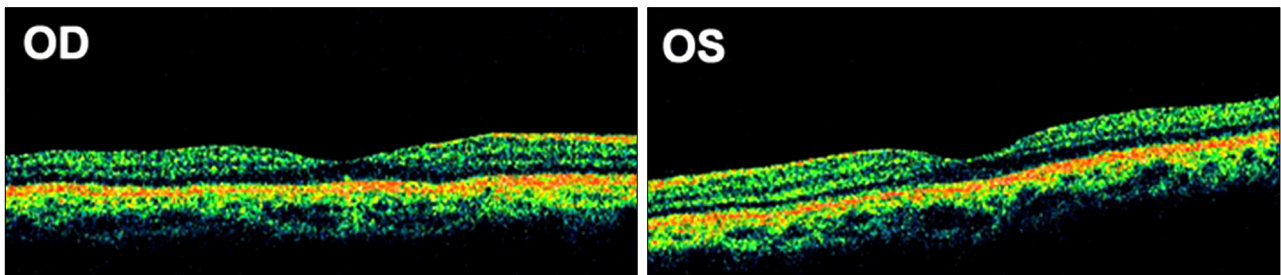


Figure 5. Optical coherence tomography (OCT). Macular OCT are normal in both eyes.

에 대한 반응(maximal combined response), 명순응 상태에서 밝은 섬광에 대한 반응(cone response), 진동소파전위(oscillatory potentials), 점멸에 대한 반응(30Hz flicker) 모두에서 양안에 전반적으로 심한 진폭감소가 있었으며, 반응도달시간(implicit time)은 정상 범위였다(Fig. 4).

Oxaliplatin에 의한 안독성이 의심되어 2차 항암치료 중 oxaliplatin을 중단하였고, 1달 뒤 환자의 증상은 호전되었으며, Ishihara 검사에서 양안 21/21, 시야검사와 시신경 및 황반의 빛간섭단층촬영영상 이상 소견은 없었다(Fig. 5). 망막 전위도검사의 이상도 점차 회복되긴 하였지만, oxaliplatin

을 중단한지 3달이 경과한 후에도 지속적인 진폭감소가 관찰되었다(Fig. 4).

고 찰

항암화학요법에 있어 약제의 독성은 임상적으로 매우 중요한 문제다. 최근 다양한 항암제의 개발과 새로운 약제병용요법의 도입은 많은 안과적 합병증의 발생과 관련이 있지만, 임상에서는 글수 억제나 소화기 증상과 같은 주요한 합병증에 대한 관심으로 항암제의 안구 독성에 대해서는 실제보다 과소평가되었다. 그러나 이러한 안과적 부작용은 드물지만 치명적이고, 비가역적인 시기능의 손상을 가져올 수 있기 때문에 항암치료 중 안구 독성의 발생 가능성에 대해 항상 주의를 기울여야 한다.

다수의 항암제들과 관련된 안구 독성이 보고되고 있지만, 비교적 최근에 개발된 약제들에 대해서는 임상적 자료가 부족하여 안구에 미치는 영향이 명확히 알려져 있지 않은 경우가 많다. Oxaliplatin은 최근에 개발된 수용성 diaminocyclohexane (DACH) platinum 복합체로서 DNA의 합성을 억제하여 항암작용을 나타내지만, 신독성이나 이독성이 적고, 다른 platinum계 항암제에 내성을 보이는 저항성 암세포에서도 항암 효과를 나타내는 것으로 알려졌다.^{1,11,12} Oxaliplatin에 의한 안구 부작용은 안구건조증이나 유루증, 결막염 등 대부분 가볍고, 일시적이지만, 드물게 시력과 시야 장애, 색깔 이상 등이 동반될 수 있다.^{8,13} Oxaliplatin에 의한 부작용은 대부분 다량의 약물 축적으로 인해 발생하는 용량의존성으로 알려졌으나, 소량의 약물에 의한 과민반응도 보고되고 있다.¹⁴

최근 Mesquida et al¹⁵은 진행성 대장암으로 FOLFOX 요법을 시행 받은 52세 여자 환자에서 발생한 oxaliplatin에 의한 안구 부작용을 보고하였다. Oxaliplatin 투여 후 시력 저하, 색깔의 변화, 시야장애와 함께 눈전위도 이상이 나타나 시신경과 망막색소상피의 손상이 의심되었으며, 시력과 색깔의 변화, 시야장애 소견은 oxaliplatin의 중단과 함께 곧 회복되었지만, 눈전위도의 이상은 약제를 중단한지 8달 이후에도 지속되었다고 하였다. O'Dea et al¹⁶은 oxaliplatin을 포함한 복합 항암화학요법 후 가역적인 시력의 변화와 시야장애가 발생한 4예를 보고하였으며, Wilson et al¹⁷도 oxaliplatin 투여 후 발생한 안구 통증, 안검하수, 시력의 변화에 대해 보고하였다. 본 증례에서는 oxaliplatin 투여 후 망막과 시신경에 관련된 특이 소견은 없었고, 빛간섭단층촬영과 시유발전위 검사도 정상이었지만, 색깔 이상과 함께 주변부 시야장애와 망막전위도 검사에서 전반적으로 심한 진폭감소가 나타났다. Oxaliplatin 투여의 중단과 함께 1달

뒤 환자의 증상은 대부분 호전되었지만, 망막전위도 검사의 이상은 3달이 경과한 후에도 지속적으로 관찰되어 oxaliplatin이 망막 신경세포에 비가역적인 손상을 유발할 수 있는 것으로 판단되었다.

Oxaliplatin에 의한 약제 독성에 대해 명확한 기전이 밝혀지지 못하였으나, 대표적인 부작용인 급성 신경병증에 대해서는 많은 연구가 진행되었으며, 유전자 다형성과 신경병증이 관련되어 있다는 최근의 연구도 있다.^{18,19} 배근신경절(dorsal root ganglion)의 신경세포에서 oxaliplatin의 대사 산물인 oxalate에 의해 칼슘 킬레이트 화합물(chelating compound)이 발생하고, 이는 세포의 전압의존성 나트륨통로(voltage-gated sodium channel)에 이상을 초래하여 말초신경의 과도한 흥분이 지속됨으로써 신경세포의 기능 이상과 급성 신경병증이 유발되는 것으로 알려졌다.^{20,21}

Oxaliplatin에 의한 망막 독성의 기전은 아직 불분명하지만, 급성 신경병증이 유발되는 기전을 근거로 추측해 볼 수 있다. 실제 최근 유전자변이 쥐를 이용한 연구에서 저자들은 망막의 여러 신경세포에 존재하는 전압의존성 나트륨통로의 결핍이 막대세포와 원뿔세포의 기능 저하를 유발한다고 하였다.²² 이를 바탕으로 급성 신경병증에서와 마찬가지로 oxaliplatin에 의한 망막 신경세포의 나트륨통로의 이상이 망막의 신경 경로와 광수용체의 기능 이상으로 이어져 결국 망막 독성이 유발되는 것으로 생각할 수 있다. 또한 oxaliplatin에 의한 나트륨통로의 이상으로 세포 내로 과도하게 유입된 나트륨이 시신경의 허혈성 손상에 중요한 역할을 한다는 보고가 있으며, 신경 축삭 내에 축적된 나트륨이 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 교환을 촉진하여 칼슘을 세포 내로 유입시킴으로써 세포 손상이 발생한다는 보고도 있다.²³⁻²⁵ 이러한 결과는 oxaliplatin에 의한 신경세포의 나트륨 대사 이상이 시신경 독성의 발생과도 연관이 있음을 보여 주는 근거로 생각된다. 하지만 여전히 oxaliplatin에 의한 망막과 시신경 독성의 기전에 대해서는 알려진 바가 거의 없으며, 이에 대해 추가적인 연구가 더 필요하다.

약물에 의한 안구 독성은 약물 자체뿐 아니라, 투여량이나 투여 경로에 따라 다르게 나타날 수 있다. 한번에 과량의 약물 투여가 문제가 되지만, 반복적인 투여로 인해 축적된 약물이 오랜 기간에 걸쳐 서서히 안구 독성을 나타내는 경우도 있다. 또한 동맥이나 뇌내의 약물 주입이 정맥으로 투여된 경우보다는 더 심각한 부작용을 유발할 수 있으며, 동시에 투여되는 다른 약물에 의해 특정 항암제의 독성이 증가할 수도 있다. 환자의 신장이나 간 기능이 저하된 경우 약물의 대사와 배설에 문제가 있어 독성의 위험이 증가할 수 있기 때문에 항상 주의 깊은 관찰이 필요하다.

우리나라에서도 대장암을 비롯해 위암, 췌장암 등의 발

생이 증가하고 있고, 점차 oxaliplatin 항암요법이 사용되는 범위도 확대되고 있어, oxaliplatin에 의한 부작용 사례는 앞으로 더 늘어날 것으로 생각된다. 항암화학요법과 관련된 안과적 부작용은 비록 드물지만, 다양하고 광범위한 증상으로 보고되었다. 본 증례처럼 망막의 독성이 발생하였더라도 일시적이고 경미한 시력 저하는 간과될 수 있으며, 낮은 빈도에도 불구하고 이러한 약제의 부작용은 비가역적인 시력 저하와 망막이나 시신경의 손상을 야기시킬 수 있기 때문에 중요하다. 따라서 oxaliplatin으로 치료받는 환자에게 발생 가능한 안과적 부작용을 설명하고, 망막이나 시신경에 대한 약제 독성을 간과하지 않도록 주의 깊은 관찰이 필요하며, 시각 증상 발생시 안저검사, 시야검사, 빛간섭단층촬영, 전기생리검사 등을 포함한 철저한 안과적 검사가 수행되어야 한다. 또한 약물 독성이 의심되는 경우 조기에 약물을 중단함으로써 심각하고, 비가역적인 시기능의 손상을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Raymond E, Buquet-Fagot C, Djelloul S, et al. Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidylate synthase inhibitor AG337 in human colon, breast and ovarian cancers. *Anticancer Drugs* 1997;8:876-85.
- 2) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
- 3) Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-21.
- 4) Mathé G, Kidani Y, Triana K, et al. A phase I trial of trans-1-diaminocyclohexane oxalato-platinum (I-OHP). *Biomed Pharmacother* 1986;40:372-6.
- 5) Extra JM, Espie M, Calvo F, et al. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 25:299-303.
- 6) Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management. *Semin Oncol* 2002;29(5 Suppl 15):11-20.
- 7) Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. *Semin Oncol* 2002;29(5 Suppl 15):21-33.
- 8) Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:889-901.
- 9) Simpson D, Dunn C, Curran M, Goa KL. Oxaliplatin: a review of its use in combination therapy for advanced metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2003;63:2127-56.
- 10) Imperia PS, Lazarus HM, Lass JH. Ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol* 1989;34:209-30.
- 11) Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. *Biochem Pharmacol* 1996;52:1855-65.
- 12) Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25(2 Suppl 5):4-12.
- 13) Schmid KE, Kornek GV, Scheithauer W, Binder S. Update on ocular complications of systemic cancer chemotherapy. *Surv Ophthalmol* 2006;51:19-40.
- 14) Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Ann Oncol* 2006;17:259-61.
- 15) Mesquida M, Sanchez-Dalmau B, Ortiz-Perez S, et al. Oxaliplatin-related ocular toxicity. *Case Rep Oncol* 2010;3:423-7.
- 16) O'Dea D, Handy CM, Wexler A. Ocular changes with oxaliplatin. *Clin J Oncol Nurs* 2006;10:227-9.
- 17) Wilson RH, Lehy T, Thomas RR, et al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol* 2002;20:1767-74.
- 18) Gamelin L, Capitain O, Morel A, et al. Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: the involvement of the oxalate outcome pathway. *Clin Cancer Res* 2007;13:6359-68.
- 19) Lecomte T, Landi B, Beaune P, et al. Glutathione S-transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12:3050-6.
- 20) Webster RG, Brain KL, Wilson RH, et al. Oxaliplatin induces hyperexcitability at motor and autonomic neuromuscular junctions through effects on voltage-gated sodium channels. *Br J Pharmacol* 2005;146:1027-39.
- 21) Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol* 2001; 85:2293-7.
- 22) Smith BJ, Côté PD. Reduced retinal function in the absence of Na(v)1.6. *PLoS One* 2012;7:e31476.
- 23) Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, et al. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na(+) channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur J Pharmacol* 2000;406:25-32.
- 24) Dong CJ, Hare WA. Contribution to ischemic injury of rat optic nerves by intracellular sodium overload. *Doc Ophthalmol* 2005; 110:15-23.
- 25) Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, et al. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res Bull* 2004;62:525-8.

=ABSTRACT=

A Case of Oxaliplatin-Related Ocular Toxicity

Han Seok Park, MD, Yang Jae Kim, MD, Su Jeong Song, MD, Jeong Hun Bae, MD

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of oxaliplatin (Eloxatin[®])-related ocular toxicity in a patient with advanced stomach cancer.

Case summary: A 43-year-old female with advanced stomach cancer experienced visual symptoms during the treatment with oxaliplatin on a XELOX schedule (a combination of oxaliplatin and capecitabine). After 1 cycle of chemotherapy, she complained of blurred vision and visual field defects in both eyes. Visual field tests showed a bilateral concentric field defect and the electroretinogram revealed a marked reduction of responses in both eyes. On the second cycle of chemotherapy, oxaliplatin was discontinued due to suspicious ocular toxicity. Her visual symptoms improved and visual field test showed normal results 1 month after oxaliplatin discontinuation. However, 3 months after oxaliplatin discontinuation, electroretinogram remained abnormal despite the progressive improvement.

Conclusions: Platinum-based antineoplastic agents such as oxaliplatin should be administered with caution because oxaliplatin can cause damage to the retinal photoreceptors and the optic nerve. Early detection of ocular toxicity and discontinuation of oxaliplatin therapy could prevent severe and irreversible visual loss.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(1):143-148

Key Words: Electroretinogram, Ocular toxicity, Oxaliplatin, XELOX

Address reprint requests to **Jeong Hun Bae, MD**

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Medical Center

#29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel: 82-2-2001-2250, Fax: 82-2-2001-2262, E-mail: jhbae94@hotmail.com