

= 증례보고 =

에를로티닙과 라파티닙을 사용한 환자에서 발생한 표층점상각막병증

오은규^{1,2} · 조동현^{1,2} · 김미금^{1,2} · 위원량^{1,2}

서울대학교 의과대학 안과학교실¹, 서울대학교병원 의생명연구원 인공안구센터 안면역각막재생 연구실²

목적: 항암 치료로 표피성장인자수용체 억제제(에를로티닙, 라파티닙)를 사용한 환자에서 표층점상각막병증 2예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례요약: 증례 1은 에를로티닙을 사용한 후 각막접촉이 없는 거대 속눈썹증과 미만성의 표층점상각막병증이 발생하였다. 각막병증은 에를로티닙을 중단한 후 호전되었고, 에를로티닙을 다시 사용한 이후 재발하였다. 증례 2는 라파티닙을 사용한 후 속눈썹의 변화없이 미만성의 표층점상각막병증이 발생하였다. 두 증례 모두 심각한 시력저하는 없었고, 무방부제인공누액과 자가혈청안약을 사용하고 호전되었다.

결론: 에를로티닙과 라파티닙이 미만성의 표층점상각막병증을 유발한 것으로 생각하고, 점안액 사용으로 호전되었다.

(대한안과학회지 2014;55(2):293-297)

표피성장인자 수용체 억제제는 비소세포폐암, 유방암, 췌장암, 대장직장암, 두경부 편평세포암에 널리 쓰이는 표적 항암치료제이다.¹ 지금까지 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration)에 승인을 받은 표피성장인자 수용체 억제제는 세록시맵(Erbitux[®], ImClone Systems, Inc., Princeton, NY), 트라스투주맵(Herceptin[®], F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland), 제페티닙(Iressa[®], AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE), 에를로티닙(Tarceva[®], Genetech, Inc., San Francisco, CA), 라파티닙(Tykerb[®], Glaxo-Smith-Kline, Philadelphia, PA) 등 모두 다섯 가지이다.^{1,2}

이 중 라파티닙을 제외한 약제에서 거대 속눈썹증, 안와 주변 발진, 각막미란, 홍터눈꺼풀결막탈 등 안과적인 합병증이 발생했다는 보고가 있다.³⁻¹⁰ 저자들은 각각 에를로티닙, 라파티닙을 사용한 두 명의 환자에서 표층점상각막병증을 경험하였고 이를 치료하였음을 보고하고자 한다. 표피성장인자 수용체 억제제 치료 중 발생한 안과적인 합병증에 대해서는 외국의 사례가 몇 차례 보고된 바 있었지만, 국내에서는 기보고된 문헌이 없어 중양내과의와 암환자를

진료하는 안과의에게 치료 경험을 공유하고자 보고하는 바이다.

증례보고

특별한 안과 병력이 없는 42세 남자 환자(증례 1)가 열흘 전부터 시작된 우안의 통증과 우안이 흐리게 보이는 증상을 주소로 내원하였다. 환자는 기존에 안구 건조 증상은 없었다고 하였다. 교정시력은 양안 각각 20/20 이었고, 양안의 안압은 골드만 편평안압계로 측정한 결과, 각각 14 mmHg이었다. 세극등현미경검사에서 양안 각막의 아래 쪽에 점상의 각막미란이 관찰되었다. 거대 속눈썹증이 있었지만, 속눈썹이 각막에 닿지는 않았다. 환자는 비소세포폐암으로 제넥솔과 카보플라틴을 사용 중이었고, 우측 폐의 상엽에 새로 생긴 종괴로 4개월 전부터 에를로티닙을 사용하기 시작한 병력이 있었다. 두 시간마다 양쪽 눈에 점안하도록 무방부제 인공누액을 처방하였다. 중양내과의와 상의 후 에를로티닙도 2주간 중단하였다. 이 후 각막 미란은 모두 호전되었고, 이는 각막 미란이 표피성장인자수용체 억제제에 의해 발생하였음을 시사하는 소견이었다. 에를로티닙 치료를 재개하자, 각막미란은 재발하였고 에를로티닙에 의해 발생한 표층점상각막병증으로 확진하였다. 이후 에를로티닙 중단 없이 양쪽 눈에 2시간마다 무방부제 인공누액과 자가혈청 안약을 점안하였고, 한 달 후 각막미란은 호전되었고, 불편 증상도 해소되었다(Fig. 1A-D).

■ Received: 2013. 5. 25. ■ Revised: 2013. 10. 15.

■ Accepted: 2014. 1. 8.

■ Address reprint requests to Mee Kum Kim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital, #101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-2072-2665, Fax: 82-2-741-3187
E-mail: kmk9@snu.ac.kr

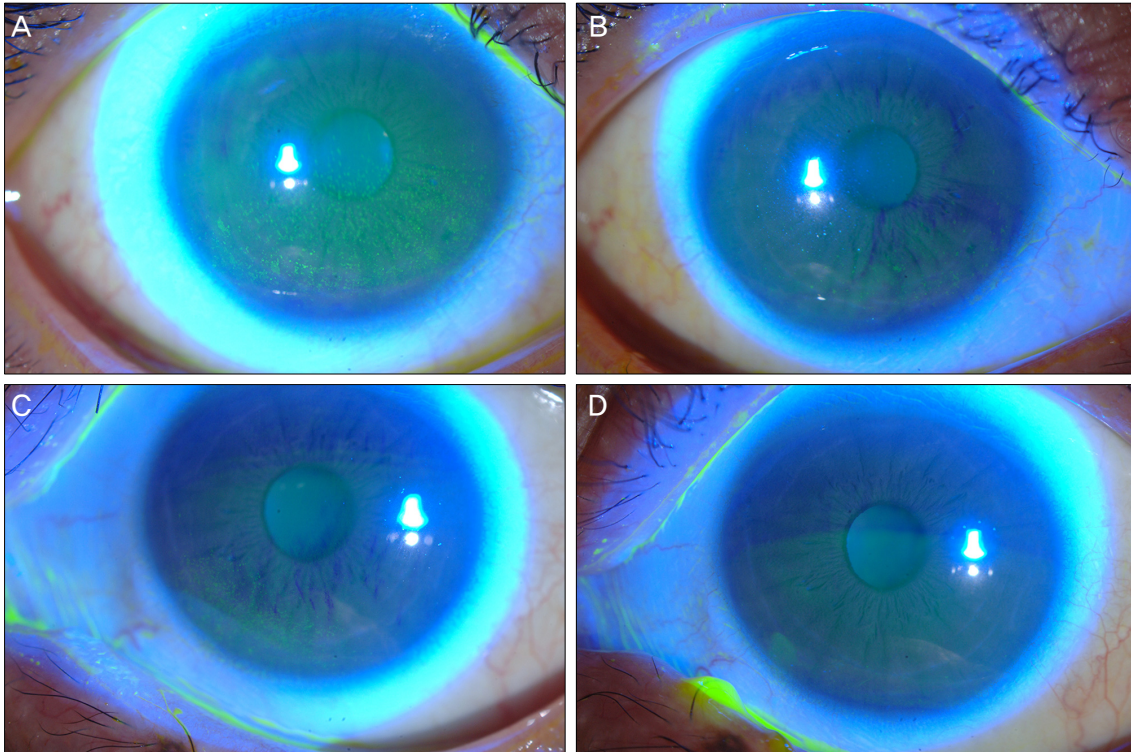


Figure 1. Case 1 using erlotinib showed punctate epithelial erosions on the inferior halves of the cornea in both eyes at initial examinations (A: right eye, C: left eye). With preservative-free artificial tears and autologous serum eye drops, erosions nearly all disappeared (B: right eye, D: left eye).

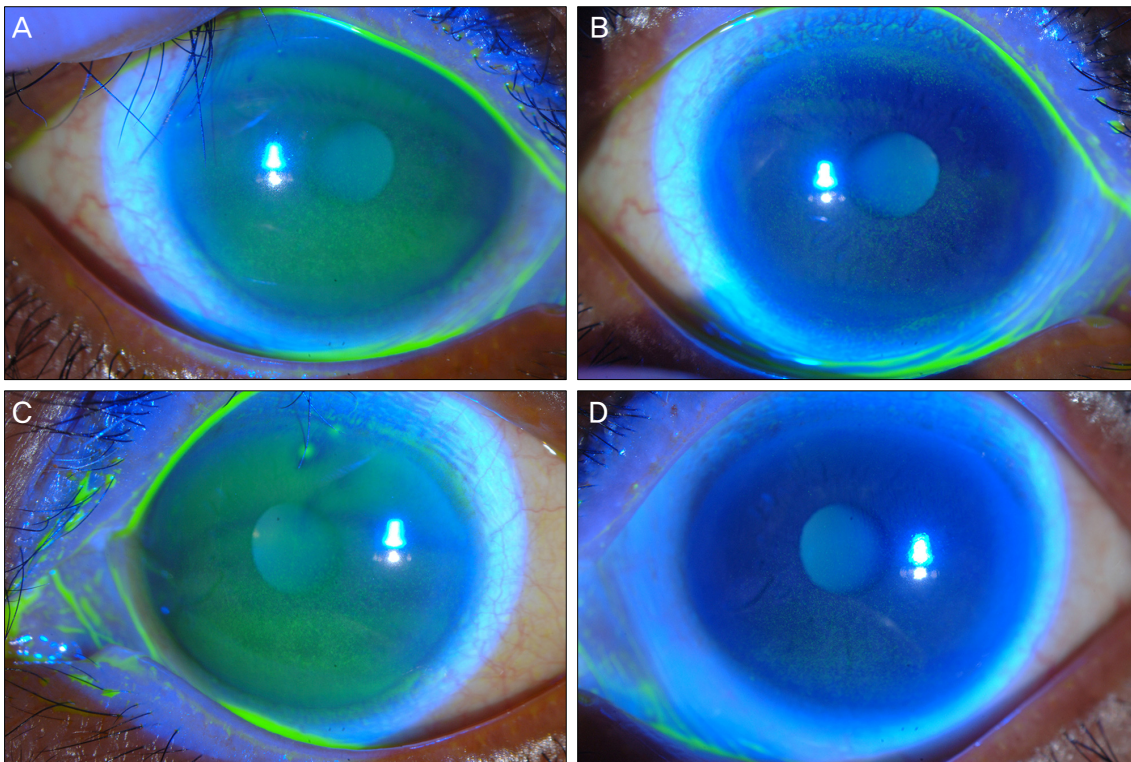


Figure 2. Case 2 showed diffuse punctate keratopathy in both eyes after taking lapatinib for 6 months (A: right eye, B: left eye). After 3 month treatment, the erosions decreased (C: right eye, D: left eye).

특별한 안과 병력이 없는 56세 여자 환자(증례 2)가 며칠 전부터 시작된 양쪽 눈의 이물감을 주소로 내원하였다. 환자는 우측 유방의 침윤성 관세포암종으로 우측 변형근치 유방절제술을 시행받고, 파클리탁셀/트라스투주맙 병합치료를 받은 병력이 있었다. 이후 종양의 간전이 발견되어 6개월 전부터는 라파티닙을 투약하고 있었다. 라파티닙을 사용하기 이전에 본원에서 안과 검진을 받은 적이 있었는데, 당시에는 각막미란이 없었다. 우안 시력은 20/20, 좌안 시력은 20/25이었다. 골드만 편평압계로 측정한 안압은 양안 각각 16 mmHg이었다. 세극등현미경검사에서 양안 각막에 미만성 점상의 각막 미란이 관찰되었다. 무방부제 인공누액과 자가혈청 안약을 두 시간마다 2개월 동안 양쪽 눈에 점안한 결과, 양안의 미만성 각막미란은 큰 변화 없이 비슷한 정도로 유지되었다. 마침 총 36주의 라파티닙 치료가 완료되어 라파티닙은 중단하고 4주간 무방부제 인공누액과 자가혈청 안약치료를 지속하였다. 4주 후 시행한 세극등현미경검사에서 양안 각막미란은 감소하였고, 환자의 주관적인 불편감도 해소되었다(Fig. 2A-D).

결론

표피성장인자 수용체 억제제는 전이된 대장직장암, 유방암, 폐 선암종, 두경부 편평세포암 등 다양한 종류의 종양에 널리 쓰이는 치료제이다.^{1,2} 표피성장인자 수용체 억제제가 등장한 이후에 세특시맙³과 제페티닙,¹⁰ 에를로티닙이^{4,8,10} 거대 속눈썹증이나 안와 주변 발진을 유발할 수 있고, 세특시맙,⁵ 에를로티닙,⁶ 제페티닙⁷이 각막미란을 유발할 수 있으며, 세특시맙⁹과 에를로티닙¹¹이 흉터눈꺼풀결막염을 유발할 수 있다는 것이 보고되었다. 오직 라파티닙만이 아직까지 안과적 합병증이 보고되지 않은 유일한 표피성장인자 수용체 억제제이다.

표피성장인자는 눈물샘에서 분비되는데, 표피성장인자 수용체는 각막의 기저상피세포, 각막윤부, 모낭초 등에 분포한다. 표피성장인자와 표피성장인자 수용체의 결합은 각막 상피 손상의 회복과 각막의 항상성을 유지하는데 영향을 미친다고 알려졌다.¹² 표피성장인자와 표피성장인자 수용체와의 결합이 각막 상피 회복을 촉진하는 신호 전달 체계도 보고된 바 있다.¹³ Förster et al¹⁴은 세특시맙 사용에 의한 각막 미란 환자에서 표피성장인자를 점안하는 것이 각막 상피의 회복에 도움이 될 수 있다는 내용을 보고하였다.

에를로티닙은 human epidermal growth factor receptor type 1/epidermal growth factor receptor (HER1/EGFR) tyrosine kinase에 선택적인 길항제이다. 라파티닙은 in-tracellular tyrosine kinase domains of both Epidermal

Growth Factor Receptor (EGFR [ErbB1])와 Human Epidermal Receptor Type 2 (HER-2 [ErbB2]) receptor에 선택적인 길항제이다. ErbB1과 ErbB2는 특히 각막 표면에 많이 존재하는데 특히 ErbB2는 각막 상피 세포의 이동에 중요한 역할을 담당한다고 알려졌다.¹⁵ 그러므로 ErbB1과 ErbB2의 억제제는 각막 상피 세포의 유지에 큰 영향을 미칠 것이고, 이는 증례 2의 치료 기간이 증례 1보다 길었던 이유가 될 수 있을 것이다.

두 증례에서 각막 병증과 안구 불편감은 표피성장인자 수용체 억제제 치료를 시작하고 나서 평균 5개월 이후에 발생하였다. 기존의 보고에 따르면 표피성장인자 수용체 억제제 치료의 안과적 합병증은 표피성장인자 수용체 억제제 치료를 시작하고 3주에서 6개월 사이에 발생하는 것으로 보고되었는데,³⁻¹⁰ 이는 피부나 폐와 같은 다른 장기에 합병증이 발생하는데 소요되는 시간과 비슷하다.^{16,17} 피부 발진은 표피성장인자 수용체 억제제 치료의 가장 흔한 부작용이며 대부분의 경우, 치료를 중단하고 한 달 이내에 해소되는 것으로 알려졌다.¹⁶ 피부 발진의 발생 여부와 피부 발진의 중증도는 체내 표피성장인자 억제제의 활성도와 연관이 되어 있다.¹⁸ 증례 2 환자에서 경과 관찰 중 피부 발진이 발생하였는데, 이는 체내에서 표피성장인자 억제제가 피부 발진을 유발할 만큼 충분히 활성화되어 있었다는 간접적인 증거이다. 표피성장인자 수용체 억제제 치료가 종료되고 한 달 후에 피부발진과 각막 미란이 함께 호전되었다는 점도 표피성장인자 수용체 억제제 치료와 각막 미란 사이의 연관성을 시사한다.

본 증례에서는 각막 상피 세포의 증식과 이동을 촉진시키기 위해 무방부제 인공누액과 자가혈청 안약을 사용하였다. 자가혈청 안약 치료는 안구건조증에 의한 표층점상각막병증의 치료 방법으로 대한민국 식품의약품안전청의 승인을 받은 치료 방법이다. 자가혈청안약은 환자의 사전 동의 후에 30-40 mL의 혈액을 채혈하여 2500 rpm에서 10분간 원심분리 후, 무균조작으로 혈청만 취하여 생리식염수에 20% 농도로 희석하여 제조하였다.¹⁹ 사람의 혈청에는 표피성장인자, 전환성장인자-베타, 혈소판유래성장인자, 비타민 A, 섬유결합소, 알부민, P물질이나 인슐린성장인자 같은 신경전달물질이 함유되어 있다.^{20,21} 하지만 이번 증례에서는 자가혈청안약에 포함된 표피성장인자가 전신적인 표피성장인자수용체 억제제의 효과를 감소시켰다고 보기는 어려운데, 그 이유는 에를로티닙과 라파티닙은 세특시맙처럼 세포 표면의 표피성장인자 수용체에 직접 작용하는 것이 아니라, 세포 내에 침투하여 세포내 신호 전달 과정을 방해하기 때문이다.^{6,16} 오히려 비타민 A나 섬유결합소와 같은 다른 혈청성분이 각막 상피 회복에 영향을 미쳤을 것으로

생각한다.

증례 1의 경우, 에를로티닙에 의해 각막병증이 발생할 수 있다는 기존의 연구를 지지하는 국내 첫 사례이기 때문에 보고의 가치가 있다. 증례 2를 고려할 때, 라파티닙도 각막 상피의 회복을 저해하는 후보 약물이 될 수 있다. 이에 저자들은 표피성장인자 억제제 치료 중 발생한 표충각막병증 환자에서 무방부제 인공누액과 자가혈청 안약으로 성공적으로 치료한 경험을 보고하는 바이다. 향후 충분한 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구를 통해 표피성장인자 억제제 치료와 표충각막병증의 연관 관계를 밝히는 후속 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- 1) Modjtahedi H, Essapen S. Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment: advances, challenges and opportunities. *Anticancer Drugs* 2009;20:851-5.
- 2) Flynn JF, Wong C, Wu JM. Anti-EGFR therapy: mechanism and advances in clinical efficacy in breast cancer. *J Oncol* 2009;2009: 526963.
- 3) Bouché O, Bixi-Benmansour H, Bertin A, et al. Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Ann Oncol* 2005;16:1711-2.
- 4) Papadopoulos R, Chasapi V, Bachariou A. Trichomegaly induced by erlotinib. *Orbit* 2008;27:329-30.
- 5) Foerster CG, Cursiefen C, Kruse FE. Persisting corneal erosion under cetuximab (Erbix) treatment (epidermal growth factor receptor antibody). *Cornea* 2008;27:612-4.
- 6) Johnson KS, Levin F, Chu DS. Persistent corneal epithelial defect associated with erlotinib treatment. *Cornea* 2009;28:706-7.
- 7) Tullo AB, Esmali B, Murray PI, et al. Ocular findings in patients with solid tumours treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Phase I and II clinical trials. *Eye (Lond)* 2005;19:729-38.
- 8) Methvin AB, Gausas RE. Newly recognized ocular side effects of erlotinib. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2007;23:63-5.
- 9) Garibaldi DC, Adler RA. Cicatricial ectropion associated with treatment of metastatic colorectal cancer with cetuximab. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2007;23:62-3.
- 10) Zhang G, Basti S, Jampol LM. Acquired trichomegaly and symptomatic external ocular changes in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors: case reports and a review of literature. *Cornea* 2007;26:858-60.
- 11) Frankfort BJ, Garibaldi DC. Periocular cutaneous toxicity and cicatricial ectropion: a potential class effect of antineoplastic agents that inhibit EGFR signaling. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2007; 23:496-7.
- 12) Nakamura Y, Sotozono C, Kinoshita S. The epidermal growth factor receptor (EGFR): role in corneal wound healing and homeostasis. *Exp Eye Res* 2001;72:511-7.
- 13) Lyu J, Lee KS, Joo CK. Transactivation of EGFR mediates insulin-stimulated ERK1/2 activation and enhanced cell migration in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2006;12:1403-10.
- 14) Förster CG, Cursiefen C, Kruse FE. [Topical application of EGF for the therapy of persisting corneal erosion under cetuximab treatment]. *Ophthalmologie* 2008;105:269-73.
- 15) Xu KP, Riggs A, Ding Y, Yu FS. Role of ErbB2 in corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4277-83.
- 16) Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol* 2009;4:107-19.
- 17) Ricciardi S, Tomao S, de Marinis F. Toxicity of targeted therapy in non-small-cell lung cancer management. *Clin Lung Cancer* 2009; 10:28-35.
- 18) Pérez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005;23:5235-46.
- 19) Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5.
- 20) Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 2004;111:1115-20.
- 21) Kojima T, Higuchi A, Goto E, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea* 2008;27 Suppl 1: S25-30.

=ABSTRACT=

Superficial Punctate Keratoepitheliopathy Under Treatment with Erlotinib and Lapatinib

Eun Kyu Oh, MD^{1,2}, Dong Hyun Jo, MD^{1,2}, Mee Kum Kim, MD, PhD^{1,2}, Won Ryang Wee, MD, PhD^{1,2}

*Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Seoul Artificial Eye Center, Seoul National University Hospital Clinical Research Institute², Seoul, Korea*

Purpose: To report the corneal superficial punctate keratoepitheliopathy in 2 patients taking the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors, erlotinib and lapatinib, respectively.

Case summary: Case 1, who received erlotinib, showed trichomegaly without touching the cornea and diffuse punctate keratoepitheliopathy. Corneal epitheliopathy and the corresponding symptoms resolved after discontinuation of the drug then recurred with reapplication. Case 2 presented diffuse corneal punctate epithelial erosions that developed without any cilia involvement after the patient was administered lapatinib. The visual acuity of both patients was not severely diminished and keratoepitheliopathy was mostly resolved with the treatment of preservative-free artificial tears and autologous serum eye drops.

Conclusions: Erlotinib and lapatinib are both likely to cause visually tolerable corneal punctate keratoepitheliopathy which can be resolved with appropriate topical treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(2):293-297

Key Words: Cancer treatment, Corneal erosion, Epidermal growth factor

Address reprint requests to **Mee Kum Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital
#101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 82-2-2072-2665, Fax: 82-2-741-3187, E-mail: kmk9@snu.ac.kr