

혈관육종환자에서 파조파닙 치료 이후 발생한 양안 열공망막박리

Bilateral Rhegmatogenous Retinal Detachments after Systemic Pazopanib Treatment

류선영^{1,2} · 홍수정³ · 정은지²

Sun Young Ryu, MD^{1,2}, Soo Jung Hong, MD³, Eun Jee Chung, MD, PhD²

연세대학교 의과대학 안과학교실¹, 국민건강보험 일산병원 안과², 국민건강보험 일산병원 혈액종양내과³

Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital², Goyang, Korea

Division of Oncology-Hematology, Department of Internal Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital³, Goyang, Korea

Purpose: A case of bilateral rhegmatogenous retinal detachment is reported after pazopanib treatment of a patient with breast angiosarcoma.

Case summary: A 53-year-old female presented with bleeding in a right breast mass prior to an emergency room visit. She was diagnosed with metastatic breast angiosarcoma after a breast mass biopsy. She was treated with paclitaxel and radiation therapy. Systemic pazopanib treatment was added to treat lung metastasis. After 3 weeks, she felt sudden floaters in her right eye. In her fundus examination, there was vitreous hemorrhage, but no retinal detachment was noted. Five weeks later, she visited the clinic for a bilateral temporal visual field defect. A fundus examination showed bilateral retinal detachments with superior-onasal retinal tears. Both the patient and her family did not want surgery for her systemic condition because of her terminal cancer.

Conclusions: Retinal detachment has been reported as a rare complication after systemic pazopanib treatment, but there has been no previous report in the Republic of Korea, therefore this is the first case of bilateral retinal detachments after systemic pazopanib treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(5):491-495

Keywords: Anti-VEGF treatment, Pazopanib, Retinal detachment, Retinal tear

파조파닙(Votrient[®], GSK, London, UK)은 2009년 10월

FDA 승인된 약으로써 다중-타이로신 인산화효소 억제제 (multi-tyrosine kinase inhibitor)이다. 항혈관내피세포성장 인자 수용체 억제제(anti-vascular epithelial growth factor receptor)로 작용하여 혈관내피성장인자를 표적으로 할 경우 신생혈관 생성을 억제하여 신장암과 연부조직육종 치료에 많이 사용되고 있다. 파조파닙의 흔한 부작용으로는 고혈압, 머리색 변화, 오심, 식욕 부진 등이 있으며 그 외에도 간독성, 심전도상 QT 간격의 증가, 동맥 혈전, 갑상선 기능 저하 등이 있다. 그러나 파조파닙 의약품 시판 후 <1%의 드문 합병증으로 망막박리가 보고되어 2017년부터 미국에서는 파조파닙 사용설명서에 합병증으로 망막박리, 망막열

■ Received: 2018. 8. 30. ■ Revised: 2018. 10. 22.

■ Accepted: 2019. 4. 17.

■ Address reprint requests to Eun Jee Chung, MD, PhD
Department of Ophthalmology, National Health Insurance
Service Ilsan Hospital, #100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang
10444, Korea
Tel: 82-31-900-0964, Fax: 82-31-900-0343
E-mail: eunjee095@gmail.com

* This work was presented as a e-poster at 2018, 120th Annual meeting of the Korean ophthalmological society.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2019 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

공을 명확히 명시하기 시작하였다.¹

그동안 몇 가지 전신 작용 약제들에 의한 망막박리 발생 보고가 있었으며 같은 타이로신 인산화 효소 억제제인 소라페닙(Nexavar®, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany), 수니티닙(Sutent®, Pfizer, Berlin, Germany)에 의해서도 망막박리가 발생한 경우들이 있다.^{2,3} 2008년부터 2017년까지 World Health Organization, Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency의 보고에 따르면 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙 사용 후 여러 건의 망막열공 및 망막박리가 발생하였다.⁴

현재까지 증례보고는 수니티닙에 의한 양안 장액망막박리 1예, 소라페닙에 의한 망막열공 1예가 있다.^{2,3} 또한 2015년 Hasan⁵이 발표한 파조파닙 사용 후 열공망막박리를 일으킨 백인 여성의 증례보고 1예가 있으나 국내에서는 아직 보고된 적이 없다. 따라서 본 논문에서는 국내에서 파조파닙 치료 후 발생한 양안 열공망막박리 1예를 처음으로 보고하고자 한다.

증례보고

유방혈관육종으로 중앙내과 입원 치료 중이던 53세 여자 환자가 2일 전부터 발생한 우안 비문증을 주소로 안과 협의 진료로 의뢰되었다. 2017년 5월 우측 유방혈관육종이 진단되었으며 겨드랑이 림프절, 폐, 간 전이 소견을 보여 2017년 5월 31일부터 9월 14일까지 파클리탁셀(Taxol®, BMS, Seoul, Korea) 11회 시행 및 두 달(6, 7월) 동안 방사선 치료를 시행받았다(total 5400cGy/18fr with 3Gy/fr). 이후 폐 전이 소견 및 암성통증이 악화되어 입원하여 9월 26일부터 파조파닙 800 mg daily 치료를 시작하였다. 파조파닙 치료 3주 후 갑작스런 우안 비문증이 발생하여 안과 협의 진료로 시행한 검사상 나안시력은 우안 0.3, 좌안 0.7, 최대교정시력 우안 0.7 (sph +0.25, cyl -1.50, Ax 175), 좌안 1.0 (sph +0.25, cyl -1.50, Ax 175)이었으며 안압은 우안 17 mmHg, 좌안 16 mmHg이었다. 우안 안저검사상 경미한 유리체 출혈이 관찰되었으며 안저촬영 및 당시 시행한 초음파검사, 빛간섭단층촬영에서 망막박리 소견은 보이지 않았다(Fig. 1). 파조파닙 800 mg을 총 4주 사용 후 호흡 곤란 증상 및 chest X-ray 호전 소견이 보였으나 수족중후군, 오심, 구토가 악화되어 10월 26일부터 400 mg으로 감량했다가 1주 뒤 600 mg으로 증량 후 퇴원하였다. 이후 5주 뒤(파조파닙 복용 8주 후) 양안 바깥쪽 시야가 어둡게 보이는 증상으로 안과 외래를 내원하였으며 나안시력 우안 0.3, 좌안 0.3으로 관찰되었다. 안저검사상 양안 상비측 망막열공을 동반

한 코쪽망막박리가 관찰되었다(Fig. 2). 당시 환자는 망막열공 및 망막박리를 일으킬 수 있는 위험인자로 알려진 고령, 고도근시, 당뇨, 망막박리의 가족력, 녹내장, 안과 수술력, 수상력, 흡연 등의 과거력은 없는 상태였다. 양안 모두 수술적 치료가 필요한 상태였으나 말기암으로 전신 상태가 좋지 않았으며 본인 및 보호자가 원치 않아 수술적 치료를 시행하지 않았다. 망막박리로 진단된 지 5개월 후 원질환의 악화로 환자는 사망하였다.

고 찰

본 증례에서는 파조파닙 복용 이후 관찰된 양안 열공망막박리 환자에 대해 보고하였다. 망막열공은 망막 조직이 주변 조직으로부터 당겨지면서 생기며, 열공망막박리는 망막열공을 통해 망막색소상피 아래로 망막하액이 차면서 발생한다.⁶ 망막 열공, 유리체의 액화, 장력의 요인이 필요하다.

여러 가지 전신 약제가 열공망막박리를 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있는데 대표적인 예로는 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)이 있으며 flumequine, ciprofloxacin로 인한 망막박리 증례들이 보고되었다. Etminan et al⁷이 2012년에 발표한 논문에서 의하면, 경구 플루오로퀴놀론을 사용하고 있는 경우 사용하지 않은 경우보다 5배 가까이 망막박리 위험성이 증가하는 연구 결과를 보였다. 세포외 기질들이 유리체의 구조를 이루는 데에 중요한 역할을 하는데 플루오로퀴놀론은 이러한 콜라겐(II, V/XI, IX) 및 히알루론산 등의 연결조직 섬유들을 파괴하고, 유리체의 액화를 유발하여 열공망막박리의 위험성을 증가시키는 것으로 생각된다.^{8,9}

또한 같은 타이로신 인산화효소 억제제인 소라페닙 복용 후 망막열공이 발생한 증례보고가 있는데 복용 후 총 14개월 이후부터 증상이 발생하였고 단안으로 발생하였으며, 수니티닙 사용 후에는 3주 후에 양안으로 장액망막박리가 발생한 보고가 있다.^{2,3} 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않지만 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙은 vascular endothelial growth factor receptor만을 표적으로 하는 것이 아니라, platelet-derived growth factor receptor, cytokine receptor 등에도 작용하기 때문에 베바시주맵(Avastin®, Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA)과 같은 다른 anti-VEGF 약제들의 전신 사용에서와 다른 망막 합병증을 유발할 수 있을 것으로 생각된다.

초기 치료로 사용하던 파클리탁셀은 미트 증식을 억제하는 약물로 오히려 열공을 일으킬 수 있는 증식 유리체 망막병증을 안정화시킬 수 있기 때문에 이 증례에서 원인이 될 가능성은 적다.¹⁰ 또한 전이성 유방암에서 안 전이가 가능하

나 맥락막 및 망막의 혈관투과성 변화로 장액망막박리의 형태로 주로 나타나고, 한쪽 눈에 안 전이로 진단될 경우에

반대안에 발생하는 경우는 10개월 정도 이후에도 5% 미만에서만 발생할 수 있다고 알려져 있으며¹¹ 환자에서 원발암

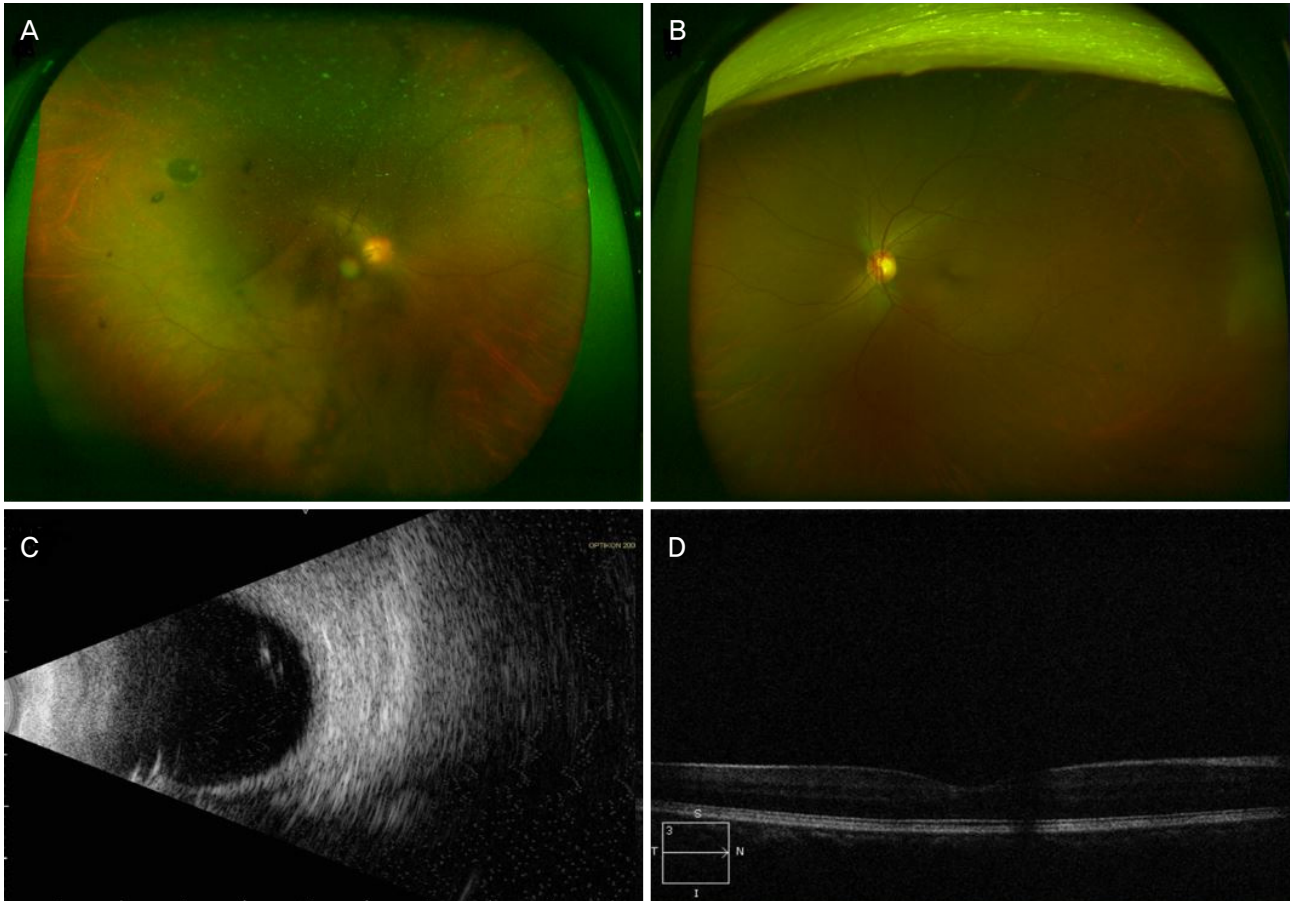


Figure 1. Wide fundus photographs after taking Pazopanib for 3 weeks. (A) Vitreous hemorrhage was noted on right eye. (B) No definite lesions on left eye. (C, D) No retinal detachment was noted on right eye.

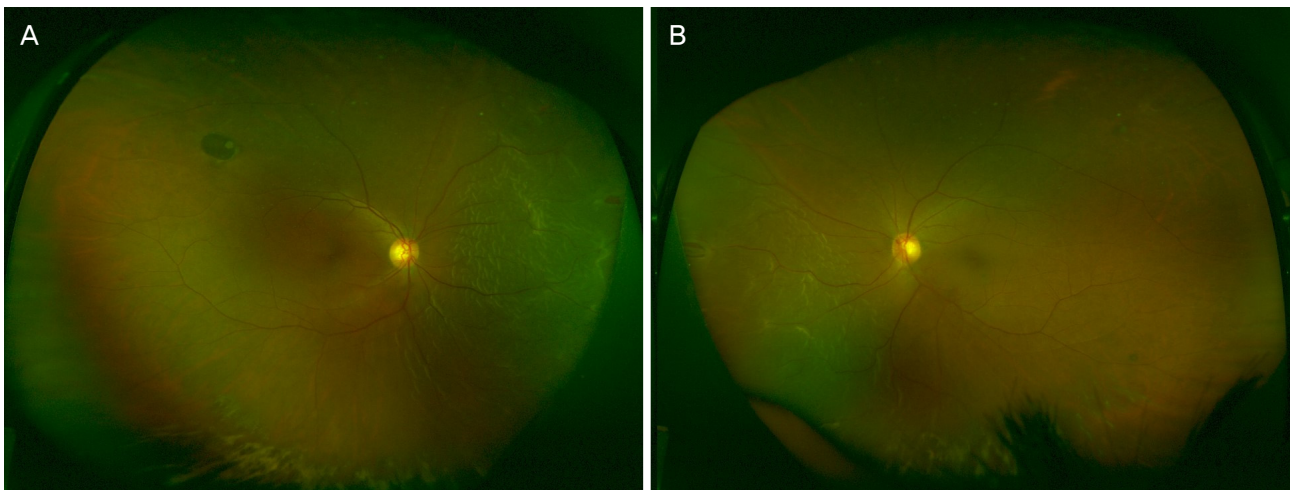


Figure 2. Five weeks follow-up wide fundus photographs showing bilateral rhegmatogenous retinal detachments at nasal with retinal tears. (A) Right eye, (B) left eye.

의 뇌 및 안 전이 의심 소견은 관찰되지 않았다. 그리고 가능한 원인 중 증상이 있는 후유리체박리의 경우 10-15%에서 망막열공이 관찰될 수 있고, 증상이 있는 망막열공에서 30-50%가 망막박리로 진행할 수 있으며,¹² 전체 망막박리 중 1.18-2.5%에서 양안 동시 열공망막박리가 발생 가능한데 본 증례에서 초진 시 단안에서만 증상을 보였던 환자가 단기간에 후유리체박리로부터 양안 열공망막박리까지 이를 확률은 매우 적다.¹³

파조파닙은 작은 분자로서 망막 및 맥락막에 쉽게 침투한다. 또한 30.9시간의 반감기를 가지며 한 번 복용 시에도 최소 35일간 인간의 몸에 머무르며 특히 포도막에서 가장 고농도를 보인다.⁴ 단일 투여보다 지속적인 투여 시 농도가 높아져 항암 작용이 더 좋다는 마우스 연구를 기반으로¹⁴ 매일 복용할 경우 포도막에 고농도로 축적되어 영향을 미칠 수 있을 것이라고 생각해볼 수 있다.

따라서 본 증례에서는 약제 복용 후 급격한 증상 발현 및 양안이 동시에 진행된 점 등으로 미루어 보아 파조파닙 복용이 양안 열공망막박리의 원인이라고 생각해볼 수 있으나, 정확한 유발 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 본 증례에서처럼 항암 치료에서 표적 치료의 비중이 증가함에 따라 신장암 또는 연부조직 암에서 파조파닙을 비롯한 anti-tyrosine kinase inhibitor 치료를 시행할 때 환자가 시력 저하 및 불편감을 호소할 경우 빠르게 안과 진료를 보도록 권유하여야 한다. 그보다 더 중요한 것은 약 사용 후 시력 및 시야의 변화가 없는지 면밀한 관찰 및 정기적인 안과 검진이 필요하다.

또한 최근 습성황반변성에서의 파조파닙 안약 치료 가능성에 대해 연구가 많이 진행되고 있으나 아직까지는 안내 주사술 단독 시행 시보다 파조파닙 안약의 점안을 병행하였을 때의 이득은 없는 상태이다.¹⁵ 파조파닙을 안과 치료제로 고려할 때 본 논문에서 언급한 망막박리, 열공 등의 발생 가능성을 반드시 염두해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Keisner SV, Shah SR. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs* 2011;71:443-54.
- 2) Gaertner KM, Caldwell SH, Rahma OE. A case of retinal tear associated with use of sorafenib. *Front Oncol* 2014;4:196.
- 3) Wegner A, Khoramnia R. Neurosensory retinal detachment due to sunitinib treatment. *Eye (Lond)* 2011;25:1517-8.
- 4) Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Oral anti-vascular endothelial growth factor drugs and ocular adverse events. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018;34:432-5.
- 5) Hasan R. A retinal tear induced by pazopanib therapy: a case report. *The Medicine Forum* 2015;16:13.
- 6) Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, et al. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol* 2010;94:678-84.
- 7) Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA* 2012;307:1414-9.
- 8) Ponsioen TL, Hooymans JM, Los LI. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface a dynamic process. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:580-95.
- 9) VanderBeek BL. Oral fluoroquinolones, retinal detachments, and claims database studies. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:422-3.
- 10) Sadaka A, Giuliani GP. Proliferative vitreoretinopathy: current and emerging treatments. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1325-33.
- 11) Georgalas I, Paraskevopoulos T, Koutsandrea C, et al. Ophthalmic metastasis of breast cancer and ocular side effects from breast cancer treatment and management: mini review. *Biomed Res Int* 2015; 2015:574086.
- 12) Novak MA, Welch RB. Complications of acute symptomatic posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol* 1984;97:308-14.
- 13) Krohn J, Seland JH. Simultaneous, bilateral rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2000;78:354-8.
- 14) Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and anti-angiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2012-21.
- 15) Csaky KG, Dugel PU, Pierce AJ, et al. Clinical evaluation of pazopanib eye drops versus ranibizumab intravitreal injections in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:579-88.

= 국문초록 =

혈관육종환자에서 파조파닙 치료 이후 발생한 양안 열공망막박리

목적: 혈관육종환자에서 파조파닙 치료 이후에 발생한 양안 열공망막박리 1예에 대해 국내에서 최초로 보고하고자 한다.

증례요약: 우측 유방종괴 출혈이 발생하여 응급진료센터를 내원한 53세 여성이 조직검사를 시행한 후 전신 전이를 동반한 유방혈관육종을 진단받았다. 파클리탁셀, 방사선 치료를 시행하였으며 이후 폐 전이와 암성 통증이 악화되어 파조파닙 치료를 시작하였다. 3주 정도 이후 갑작스런 우안 비문증이 발생하여 입원 중 안과 협의 진료로 의뢰되었고, 안저검사상 경미한 유리체 출혈이 관찰되었으나 망막박리 소견은 관찰되지 않았다. 이후 5주 뒤 양안 바깥쪽의 시야가 어둡게 보이는 증상으로 안과 외래를 내원하였으며, 안저검사상 양안 상비측 망막열공을 동반한 망막박리가 관찰되었다. 환자는 말기암으로 전신 상태가 좋지 않았으며 환자 및 보호자가 원치 않아 수술적 치료를 시행하지 않았다.

결론: 파조파닙 사용 후 드물게 망막박리가 발생할 수 있다고 알려져 있으나 국내에서는 아직 보고된 적이 없었다. 이에 본 논문에서는 국내에서 파조파닙 치료 후 발생한 양안 열공망막박리 1예를 최초로 보고하는 바이다.

〈대한안과학회지 2019;60(5):491-495〉

류선영 / Sun Young Ryu

연세대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Yonsei University College of Medicine

