

소세포폐암에서 항암화학요법 중 발생한 치명적 종양용해증후군 1예

원자력의학원 내과

국은희, 김민수, 안세한, 전세용, 윤정호, 한민성, 김철현, 이재철

Fatal Tumor Lysis Syndrome During Chemotherapy in Small Cell Lung Cancer

Eun Hee Kook, M.D., Min Soo Kim, M.D., Se Han Ahn, M.D., Se Young Jeon, M.D., Jung Ho Yoon, M.D., Min Sung Han, M.D., Cheol Hyeon Kim, M.D., Jae Cheol Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Tumor lysis syndrome is a life-threatening complication of anti-cancer therapy that typically occurs in patients with large, rapidly growing and treatment-sensitive tumors such as high-grade lymphomas and acute leukemias. However, its incidence in solid tumors has been known to be very low. Tumor lysis syndrome in solid tumors has a high mortality rate owing to the lack of prophylactic therapy to prevent this complication. We report a case of fatal tumor lysis syndrome developed during chemotherapy in extensive-stage small cell lung cancer, along with a brief review of the relevant literature considering the rarity of this manifestation in solid tumor. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:215-218)

Key Words: Small cell lung cancer, Tumor lysis syndrome

서 론

종양용해증후군은 일반적으로 부하가 크거나 빠르게 증식하면서 치료에 민감한 반응을 보이는 림프종이나 급성 백혈병과 같은 종양을 가진 환자에서 항암치료 시 발생하는 치명적인 합병증이다¹. 종양용해증후군은 항암치료에 반응하여 빠른 종양세포 괴사가 일어남으로써 세포 내의 이온과 대사 산물이 혈액 내로 급속히 방출되어 발생한다. 일반적으로 고형암에서는 드물게 나타나지만 높은 사망률을 보이기 때문에 위험인자를 잘 파악하여 적절한 예방을 하는 것이 무엇보다 중요하다. 고형암에서의 종양용해증후군은 지금까지 세계적으로 50여명의 증례 보고가 있어 왔으나 국내 문헌에서는 거의 찾아 보기 힘든 실정이었다.

저자들은 소세포폐암 환자에서 etoposide와 carbopla-

tin 병합 항암화학요법 도중 급격히 발생하여 사망을 초래한 종양용해증후군 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 57세 남자

주 소: 운동 시 호흡곤란과 전신 쇠약감

현병력: 환자는 내원 약 1달 전부터 기침, 가래를 동반한 운동시 호흡곤란이 생겨 지속되고 우상복부에 압통을 동반한 거대한 종괴가 만져졌으며, 약 1주일 전부터 하지 부종이 발생해 응급실로 내원하였다.

과거력: 특이 사항 없음.

사회력: 60갑년의 흡연자였으며 음주는 하지 않았다.

가족력: 특이 사항 없음.

신체검사 소견: 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 108회/분, 체온 36.3°C, 호흡수 22회/분이었으며 의식은 명료하였으며 청색증이나 경정맥의 확장은 관찰되지 않았다. 결막은 정상이었으나 공막에 황달 소견을 보였다. 흉부 청진에서는 정상적인 심폐음이 들렸다. 복부 촉진에서 간비대와 우상복부에 압통 소견을 보였으며 하지 부종이 관찰되었다.

Address for correspondence: **Jae Cheol Lee, M.D.**
Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 215-4, Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
Phone: 82-2-970-1206, Fax: 82-2-970-2438
E-mail: jcllee@kcch.re.kr

Received: Jan, 3, 2008

Accepted: Feb, 11, 2008

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $10,780/\text{mm}^3$, 혈색소 12.4 g/dl, 혈소판 $113,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈액 화학 검사에서 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 혈청 요소 질소 30.0 mg/dl, 크레아티닌 1.3 mg/dl, 요산 5.0 mg/dl 이었고 혈청 AST 200 IU/L, ALT 83 IU/L, 혈청 총 빌리루빈 3.5 mg/dl, LDH 2,824 U/L이었다. 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.53, PaCO_2 34.1 mmHg, PaO_2 73.9 mmHg, HCO_3^- 28.7 mEq/L, 산소포화도 95.7%였다.

방사선 소견: 단순 흉부 촬영 및 흉부 단층 촬영에서 폐 우상엽에 종격동과 상대정맥을 침범한 커다란 종괴가 보였고 왼쪽 쇄골상부와 상복부에 림프절 종대가 관찰되

었다. 양측 늑막이 두꺼워져 있었고 우측에는 흉수가 동반되었다(Figure 1A). 복부 단층 촬영에서는 다발성 간 전이로 인해 간비대가 심하였고 소량의 복수가 관찰되었다(Figure 1B). 골 스캔에서도 두개골과 갈비뼈, 우측 대퇴부에 전이성 병변이 보였다.

치료 및 임상경과: 폐 우상엽에서 세침 흡인 검사를 시행한 결과 소세포폐암으로 진단되어(Figure 2) 입원 5일째에 etoposide (100 mg/m^2 , day 1~3)와 carboplatin (area under the curve 6, day 1)을 사용하여 항암화학요법을 시작하였다. 치료 시작 5일 전부터 1 L/day의 수액이 주입되었고 항암치료 첫째 날에는 2 L/day의 수액이 공급

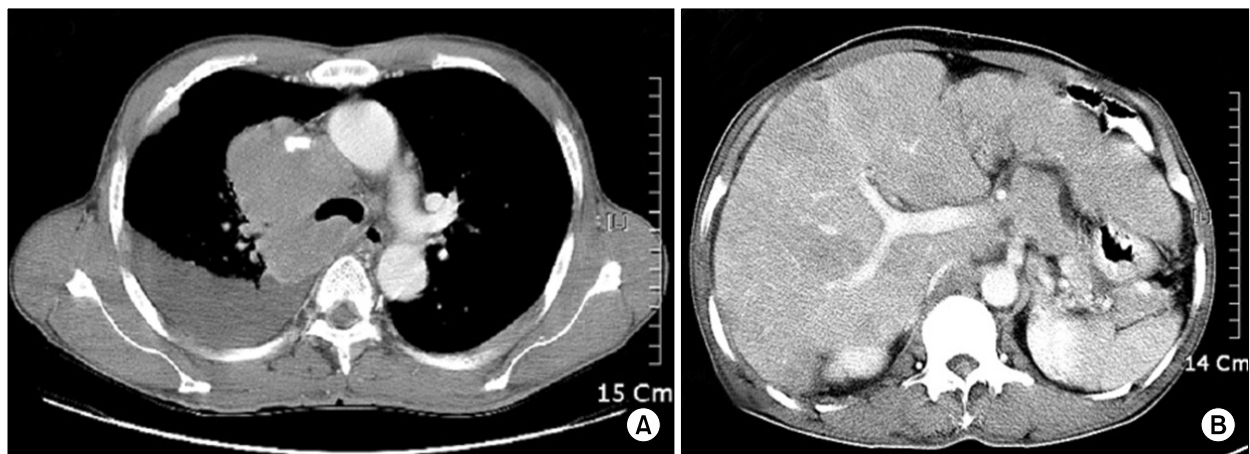


Figure 1. (A) Chest CT showed a large lobulated mass in RUL, which extended into the mediastinum narrowing SVC. Bilateral pleural implants of tumor with small pleural effusion on right side were also found. (B) Huge hepatomegaly caused by multiple metastatic masses with small ascites was noted on abdomen CT.

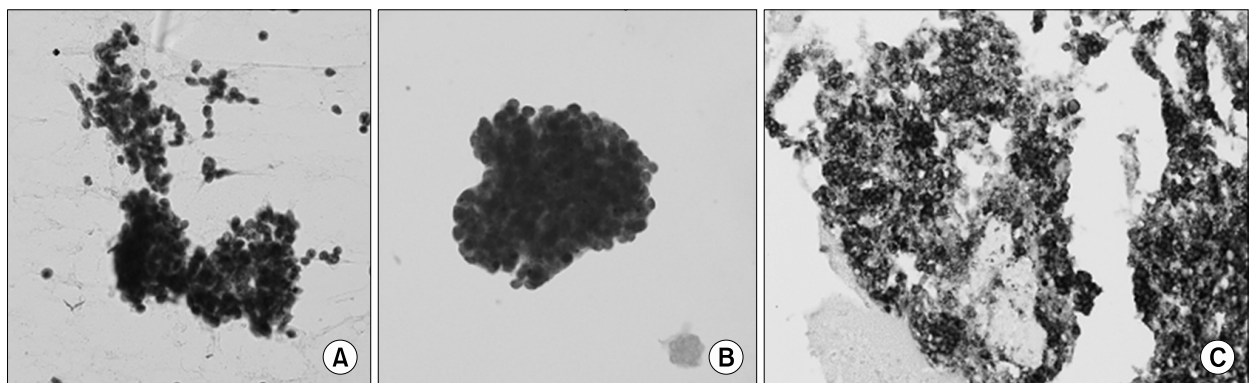


Figure 2. (A) Percutaneous needle aspiration to lung mass revealed clusters of tumor cells containing little cytoplasm and chromatin in nucleus as 'salt and pepper' pattern (Papanicolaou stain, x400). (B) Thinprep, cytology of paracentesis showed similar findings. (C) Immunostaining for CD56 was positive in cytoplasm and cell membrane confirming small cell carcinoma.

되었지만 allopurinol은 사용하지 않았다. 입원 6일째에 단 하루 항암제가 투여되었음에도 불구하고 혈액 화학 검사에서 혈중 칼륨 6.7 mEq/L, 요산 11.9 mg/dl, 인산염 11.1 mg/d으로 증가하였고 칼슘은 8.1 mg/dl로 감소하였다. 혈청 요소 질소 63.0 mg/dl, 크레아티닌 2.3 mg/dl로 급성 신부전 소견을 보였으며 소변량 역시 감소하였다. 혈청 총 빌리루빈은 9.4 mg/dl, LDH는 4001 U/L까지 증가하였다. 고칼륨혈증, 고요산혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증과 급성 신부전을 동반한 종양용해증후군으로 진단하고 지속적인 수액 정주와 sodium bicarbonate, allopurinol 등을 투여하였다. 환자의 증상과 검사실 소견이 호전되지 않아 투석 등을 권유하였으나 가족들이 환자의 병의 중증도와 회복 가능성 등을 고려하여 더 이상 적극적인 치료를 원하지 않았고 환자는 다음날 사망하였다.

고 찰

종양용해증후군은 빠르게 증식하는 종양에 대해 항암 요법 후 발생하는 고요산혈증, 고칼륨혈증, 고인산혈증과 저칼슘혈증 등으로 대표되는 증후군이며 이는 항암 치료와 연관되어 나타나는 종양 세포의 괴사와 세포내 요산, 칼륨, 인의 혈액 내 방출 결과 발생한다². 고형암 환자에서 종양용해증후군의 발생률이 낮은 이유는 종양의 증식 속도가 느리고 치료에 대한 반응인 세포 괴사가 상대적으로 적기 때문으로 간주되어 왔다. 그러나 고형암에서도 세포의 회전율(turnover)이 빠르고 종양의 부하가 많으면서 치료에 민감하다면 종양용해증후군이 충분히 일어날 수 있다. 고형암에서의 종양용해증후군은 국내에서도 드물게 발생하고 있는 것으로 알려져 있지만 실제 보고된 경우는 거의 없어 현황을 파악하기 힘든 상태였다. 외국의 경우, Baeksgaard 등에 따르면 1997년부터 2002년까지 총 45명의 증례가 보고되었는데^{3,7} 소세포암이 9명으로 가장 많았으며 생식세포종양(germ cell tumor), 신경모세포종(neuroblastoma), 속질모세포종(medulloblastoma), 간모세포종(hepatoblastoma), 유방암, 비소세포폐암 등의 순으로 발생하였다^{3,5}. 이들 중 모두 16명이 사망하여 사망률이 35%를 넘을 정도로 높았는데, 소세포암폐암에서는 9명의 환자 중 3명이 사망한 것으로 조사되었다⁸. 사망 환자는 모두 확장 병기였으며 항암화학요법 후 며칠 이내에 종양용해증후군의 생화학적 그리고 임상적 증거가 나타났다. 치료 전에 혈청 LDH와 요산이 상승해 있어 높은 종양 부하와 세포 회전을 암시하였다. 종양용해증후군

의 전형적인 특징인 신부전, 고칼륨혈증, 고요산혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증이 역시 모든 예에서 나타났고, 간전이 있거나 LDH가 1,000 이상인 경우에는 급성 신부전 시기에 모두 사망하였다⁹. 간전이와 LDH 상승 이 두 요인이 불량한 예후와 가장 관련이 있을 것으로 생각되었다. 본 증례에서도 치료 전 LDH의 상승과 간전이가 존재하였고 결과적으로 예후는 불량하였다.

종양용해증후군은 초기에 인지되고 적절하게 치료되었을 때 보통 가역적인 것으로 알려져 있다. 그러나 종양용해증후군을 가진 고형암 환자에서의 사망률은 혈액암 치료 후 나타난 종양용해증후군에서의 사망률보다 높은 것으로 나타났다⁴. 이는 아마도 급성 백혈병과 림프종 등은 치료하는 동안 나타날 수 있는 합병증에 대해서 예견을 하면서 초기에 예방적 수단을 사용하기 때문으로 보인다.

고형암에서 발생한 종양용해증후군의 치료는 혈액암에서의 치료 원칙과 유사하다. 예방과 초기 인지, 빠른 교정이 필요하며 예방을 위해서는 충분한 수액을 공급하여 요량과 신혈류량 증가를 유지하는 것이 중요하며 이는 치료 2일 전에는 시작해야 한다. 일반적으로 3 L/m²/day 이상의 수액 공급과 100 ml/m²/h 이상의 요량을 유지하도록 권장되고 있다. 폐쇄성 요로 질환이나 체액량 결핍이 없다면 이뇨제가 사용될 수 있으며 저용량 도파민(5 µg/min)이 신 혈류량 개선에 도움이 될 수도 있다. 요 pH를 7 이상으로 유지시키는 요 알칼리화에 대한 역할은 알칼리화된 요가 요산의 분비를 증가시키기는 하지만 요산의 전구 물질인 xanthine과 hypoxanthine의 용해도를 감소시켜 allopurinol을 사용하는 동안 요중 xanthine 결정체를 생성해 요 인산 칼슘의 침전이 쉽도록 만드는 경향이 있기 때문에 논쟁의 여지가 있다^{3,8,10}.

초기 인지를 위해서는 검사 소견에 대한 주의가 필요하며 치료 전과 치료 동안 말초 혈액 검사와 혈청 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인산, 요산, 크레아티닌, 일반 요 검사 등을 자주 시행해야 한다.

고칼륨혈증이 있는 경우 이에 대한 치료는 10% gluconate 정주로 심장막의 안정성을 얻을 수 있으며 고장성 dextrose와 인슐린은 칼륨의 세포내 이동을 촉진시킨다. Loop 이뇨제는 요중 칼륨 분비를 증가시키며 칼륨 결합수지(potassium-binding resin)는 위장관에서 나트륨과 칼륨을 교환한다. 고칼륨혈증은 가장 빨리 나타나고 가장 심각한 검사 소견이므로 즉각적으로 치료되어야 한다.

고인산혈증과 저칼슘혈증의 치료는 aluminium hydroxide 같은 인 결합체(phosphate binder)가 사용될 수

있다. 고인산혈증의 치료가 저칼슘혈증을 교정시키므로 증상이 있는 저칼슘혈증이 아니라면 인산 칼슘이 조직내 축적될 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 칼슘이 주입되어서는 안 된다.

고요산혈증에 대한 치료로는 충분한 수액 공급이 신 혈류량과 사구체 여과를 증가시켜 축적된 요산과 인 등을 씻어내기 때문에 가장 중요한 처치법이다. Allopurinol은 xanthine oxidase의 경쟁적 억제자이며 xanthine과 hypoxanthine이 요산으로 전환되는걸 억제한다. Allopurinol은 이전의 요산 수준에는 영향을 끼치지 않으면서 새로운 요산 형성을 감소시켜 종양용해증후군 위험이 높은 환자에서 사용되어 왔다. Urate oxidase (uricozyme, rasburicase)는 요산을 더 용해되기 쉬운 allantoin으로 분해하는 효소이다. 이 효소의 높은 요산 용해 효과 때문에 allopurinol보다 고요산혈증과 종양용해증후군의 예방과 치료에 더 효과적이다.

종양용해증후군에서 급성 신부전이 오는 요인은 다양하지만 가장 일반적으로는 고요산혈증에 의해 이차적으로 발생하는 것이며 요산 결정체의 침착이 폐쇄성 신장 질환을 일으켜 부종이나 고혈압, 울혈성 심부전 등의 증상을 동반할 수 있다. 최근에는 allopurinol과 urate oxidase의 예방적 사용으로 고요산혈증을 조절하면서 고인산혈증이 종양용해증후군에서 급성 신부전을 일으키는 가장 주요한 원인이 되고 있다. 투석은 생명을 위협하는 전해질 불균형이나 체액량 과다 시 적응증이 되며 빠르게 체내 대사 산물을 감소시키고 체액량을 조절하며 요산혈증으로 교정할 수 있다³.

고형암에서 종양용해증후군의 발생은 매우 드물기 때문에 혈액암에 사용된 것과 유사한 예방적 수단들의 일상적인 사용은 부적절할 것으로 생각된다. 그러나 높은 사망률의 관점에서 본다면 종양의 부하가 크면서 LDH 상승과 간전이를 보이는 소세포폐암 환자에서는 종양용해증후군을 예방하는 조치를 취한 후 치료를 시작하여야 할 것으로 판단된다.

요 약

고형암에서의 종양용해증후군은 드물지만 발생하면 높

은 사망률을 보이는 치명적인 합병증으로 외국에서는 지금까지 약 50여명의 증례가 보고되어 왔다. 우리 나라에서도 종종 발생한다고 알려져 있지만 실제로 뒷받침 할만한 증례를 찾아 보기가 힘든 실정이었다. 이에 저자들은 소세포폐암에서 항암화학요법 도중 발생한 치명적 종양용해증후군 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high- grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133-9.
2. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993;13:273-80.
3. Gemici C. Tumour lysis syndrome in solid tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:773-80.
4. Baeksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors-a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:187-92.
5. Kallab AM, Jillella AP. Tumor lysis syndrome in small cell lung cancer. *Med Oncol* 2001;18:149-51.
6. Hussein AM, Feun LG. Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy in small-cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1990;13:10-3.
7. Beriwal S, Singh S, Garcia-Young JA. Tumor lysis syndrome in extensive-stage small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:474-5.
8. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004;116:546-54.
9. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997;103:363-7.
10. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.