

소세포폐암 환자에서 토폠테칸 투약 후 발생한 급성호흡곤란증후군

이화여자대학교 의학전문대학원 ¹내과학교실, ²영상의학교실

태정현¹, 이진화¹, 김윤경², 심윤수¹, 이경종¹, 노영욱¹, 박재정¹, 류연주¹, 천은미¹, 장증현¹

Acute Respiratory Distress Syndrome after Topotecan Therapy in a Patient with Small Cell Lung Cancer

Jung Hyun Tae, M.D.¹, Jin Hwa Lee, M.D.¹, Yoon Kyung Kim, M.D.², Yun Su Sim, M.D.¹, Kyung Jong Lee, M.D.¹, Young Wook Noh, M.D.¹, Jae Jung Park, M.D.¹, Yon Ju Ryu, M.D.¹, Eun Mi Chun, M.D.¹, Jung Hyun Chang, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Small cell lung cancer is characterized by an aggressive clinical course and a high tendency for early dissemination in spite of a good chemotherapy response. Topotecan is a topoisomerase I inhibitor, and it is used as second-line treatment for small cell lung cancer. The reported dose-limiting adverse reactions to topotecan are mainly hematologic. Yet pulmonary toxicity associated with topotecan is known to be rare. We report here on a case that showed the development of acute respiratory distress syndrome during the 3rd cycle of topotecan chemotherapy in a patient with small cell lung cancer. He developed dyspnea and respiratory failure, and the chest CT scan revealed diffuse ground-glass opacity that was probably due to chemotherapy-related pulmonary toxicity. He finally died of acute respiratory distress syndrome. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:142-146)

Key Words: Small cell carcinoma, Topotecan, Acute respiratory distress syndrome

서 론

소세포폐암은 일차 화학요법에 90% 이상 반응을 보이거나 1년 이내에 진행하여 예후가 매우 불량하다¹. Topotecan은 소세포폐암에서 이차 항암치료제로 미국과 유럽에서 승인되었으며, 현재 30여 개국에서 사용 중이다². 제2임상연구와 제3임상연구에서 topotecan의 부작용으로는 주로 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증 등 혈액학적 부작용이 나타났으며 호흡기계 부작용은 드문 것으로 알려져 있다^{3,4}.

저자들은 소세포폐암 환자에서 topotecan 투약 후 발생한 급성호흡곤란증후군을 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

58세 남자가 60갑년의 흡연자로 한달 동안 지속된 기침으로 단순흉부방사선 촬영 결과 좌상엽에 장경이 6 cm 정도인 종양이 발견되었다. 기관지내시경으로 시행한 생검 결과 소세포폐암으로 병기에 대한 추가 검사 후 제한병기로 진단 받았다. Carboplatin (300 mg/m², day 1)과 etoposide (80 mg/m², day 1~3)의 병용항암화학요법을 1주기 받은 후 2주기째부터 동시항암화학방사선요법으로 총 5,040 cGy를 조사받았으며, 3주마다 항암화학요법을 받았다. 3주기 항암화학요법 후 시행한 흉부전산화단층촬영에서 원발종양의 크기는 현저히 줄었고 방사선치료를 받은 좌상엽에 국한된 미만성 간유리음영을 보여 방사선 폐렴으로 생각되었다. 당시 환자는 마른 기침을 호소하여 방사선폐렴에 대한 대증적 치료로 프레드니솔론을 0.5 mg/kg로 4주 정도 투약한 후 기침이 호전되어 4주에 걸쳐 감량하였다. 6주기 항암요법을 마치고 시행한 흉부전산화단층촬영 결과 원발종양의 크기가 줄고 방사선폐렴은 호전되었으나 가로막뒤림프절 전이가 새로 나타나서, 이차 치료로 cyclophosphamide (1 g/m²), doxorubicin (45 mg/m²), vincristin (1.4 mg/m²)의 병용항암화학요법을 3

Address for correspondence: Jin Hwa Lee, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, 911-1, Mok-dong, Yancheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Phone: 82-2-2650-6007, Fax: 82-2-2655-2076
E-mail: jinhwalee@ewha.ac.kr
Received: May. 27, 2008
Accepted: Jul. 8, 2008

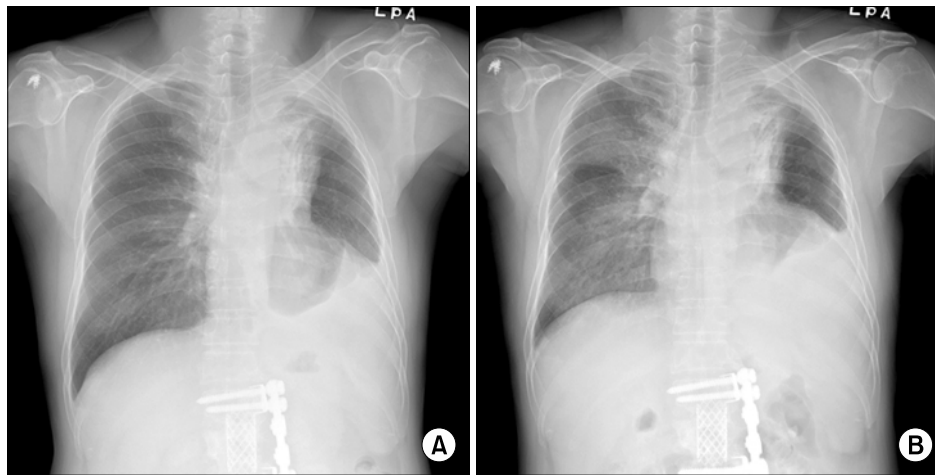


Figure 1. Chest radiograph on admission shows the left upper lobe mass and left pleural effusion (A). Chest radiograph after 3rd topotecan therapy shows diffuse ground-glass opacities in the right lung (B).

주 간격으로 3차례에 걸쳐 시행 받았다. 이후 흉부전산화 단층촬영 결과 좌상엽에 새로운 폐결절이 나타나고 흉막 전이를 보여 불응성소세포폐암으로 판단되었으며, 환자가 전원을 원하여 2개월간 추적 관찰할 수 없었다. 이후 다시 외래로 방문하여 치료를 원하고 환자의 전신상태가 양호하여 구제요법으로서 삼차 항암화학치료를 진행하였다. 환자는 삼차치료제로 topotecan을 1.5 mg/m² 용량으로 5일간 투여하는 항암화학요법을 2주기 받았고, 3주기 치료를 위하여 입원하였다. Topotecan 제3일 용량을 투여 받은 제4병일에 호흡곤란을 호소하였으나, 단순흉부방사선촬영결과 입원 당시와 차이가 없고 말초산소포화도 95%로 저산소증은 없었다. 제4일 용량을 투여 받은 다음날인 제6병일 새벽에 호흡곤란이 심해지고 저산소증이 악화되어 중환자실로 전동되었다.

중환자실로 전동 당시 혈압은 130/60 mmHg, 맥박수 115회/분, 호흡수 30회/분, 체온은 섭씨 38.2도였다. 급성 병색을 보였으나, 의식은 명료하였으며 전신상태는 양호하였다. 흉부진찰에서 호흡음은 빠르고 규칙적이었으며 양쪽 폐에서 건성 수포음이 들렸고 호흡음이 전반적으로 감소되어 있었다. 심음은 빠르고 규칙적이었으며, 복부 진찰에서 특이사항은 없었다.

마스크로 산소를 10 L/min으로 보충한 상태에서 시행한 동맥혈가스분석 결과 pH 7.517, PaCO₂ 25.6 mmHg, PaO₂ 39.8 mmHg, HCO₃⁻ 20.6 mmol/L, SaO₂ 73.1%였다. 말초혈액검사에서 백혈구 수 5,500/mm³ (호중구 92.5%, 림프구 4.9%, 단핵구 2.4%), 혈색소 5.8 g/dL, 헤마토크리트 16.8%, 혈소판 수 186,000/mm³로, 입원시 7.2 g/dL보다 혈색소가 감소한 상태였으나 출혈징후는 없

었으며 대변잠혈반응도 음성이었다. 혈액응고검사는 정상이었으며, 혈청전해질 검사에서 Na⁺ 123 mEq/L, K⁺ 4.1 mEq/L, Cl⁻ 91 mEq/L이었다. 혈청생화학 검사에서 BUN 7mg/dL, creatinine 0.7 mg/dL, AST 43 IU/L, ALT 9 IU/L, 총빌리루빈 1.0 mg/dL로 정상이었고, 심근효소수치도 정상이었다.

입원 당시 단순흉부방사선사진은 좌상엽에 종양과 방사선폐렴의 흉터, 그리고 좌측 흉수가 있어 이전 입원 때 촬영한 사진과 차이가 없었으나(Figure 1A), 중환자실로 전동된 제6병일에 시행한 흉부방사선사진에서는 오른쪽 폐에 미만성 간유리음영이 새롭게 나타났다(Figure 1B). 제7병일에 시행한 흉부전산화단층촬영에서 오른쪽 폐에 미만성 간유리음영이 보였고, 폐암은 8주 전 CT와 비교하여 더 진행한 상태였다(Figure 2A, B). 폐색전증의 증거는 없었다.

중환자실로 전동된 후 비침습적양압환기법으로 기계환기를 시행하였으며, 경험적 항생제로 제3세대 cephalosporin과 aminoglycoside를 투여하였다. 흉부전산화단층촬영에서 우측 폐의 미만성간유리음영이 약제에 의한 급성폐손상일 가능성이 높아, 메틸프레드니솔론을 2 mg/kg로 정주하였다. 비전형폐렴으로 폐포자충폐렴의 가능성을 고려하여 trimethoprim-sulfamethoxazole을 투여하였다. 혈액배양과 객담배양에서 동정된 균은 없었고, 항마이코플라스마항체와 소변레지오넬라항원, 소변폐렴구균항원이 모두 음성이었으며, 경기관흡인액에 대한 폐포자충 PCR 검사와 혈청 거대세포바이러스항체 IgM도 음성이었다. 기관지폐포세척술을 고려하였으나, 환자 가족이 침습적 검사를 시행하는 것을 원하지 않았다. 제8병일에 저

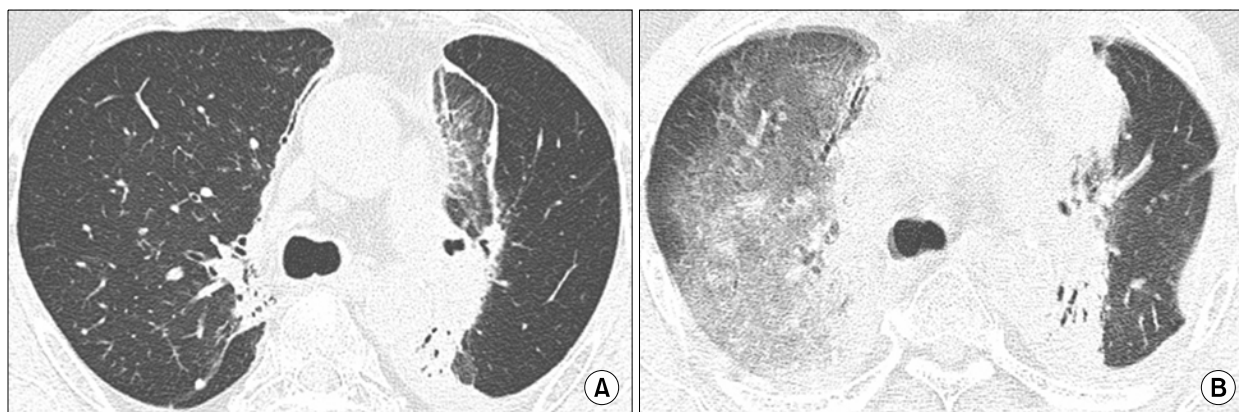


Figure 2. Chest CT scan prior to topotecan therapy shows lung cancer of left upper lobar bronchus and radiation pneumonitis (A). Chest CT on the 7th hospital day scan shows newly appeared diffuse ground-glass opacities in the right lung (B).

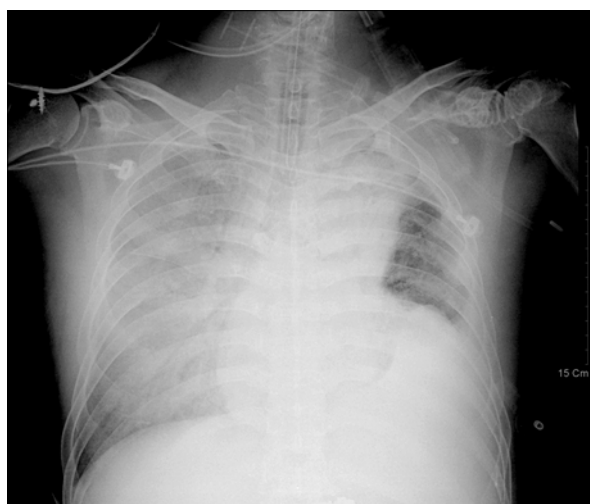


Figure 3. Chest radiograph on the 12th hospital day shows aggravated diffuse ground-glass opacities in both lungs.

산소증이 악화되어, 기관내삽관 후 침습적기계환기를 시행하였고, 투약 중이던 항생제 중 제3세대 cephalosporin 과 aminoglycoside를 carbapenem으로 교체하였다. 단순 흉부방사선사진에서 미만성 간유리음영이 더 심해지고 (Figure 3), 저산소증이 악화되어 흡기산소분율을 100%로 올려야 했다. 제11병일에 혈압이 떨어져서 혈압상승제를 투약하기 시작하였다. 혈압 저하로 세뇨관괴사를 동반한 급성신부전과 대사성산증이 진행하였고, 급성호흡곤란증후군으로 저산소증이 계속 악화되면서 환자는 제12병일에 사망하였다.

고 찰

Topotecan은 camptotheca acuminata 식물에서 추출한 항암 활성 알칼로이드인 camptothecin의 반합성유도체 항암제로, 일차 치료에 불응하는 소세포폐암이나 전이성 난소암의 이차 항암치료 약제로 사용된다¹. 소세포폐암에서 topotecan의 표준 용법은 3주 간격으로 5일 동안 매일 1.5 mg/m²을 정주하는 것으로², 이 약제에 대한 반응률은 이전 항암치료에 반응한 군과 그렇지 않은 군에서 각각 37.8%, 6.4%로 알려져 있다³. 확장기 소세포폐암의 이차 치료제로서 topotecan의 효용성과 안정성은 제2임상연구와 제3임상연구를 통해 입증되었다. 가장 흔한 부작용으로 혈액학적 부작용이 있으며, 4등급의 호중구감소증이 64%에서, 4등급의 혈소판감소증이 18%, 3등급 또는 4등급의 빈혈이 31%에서 나타났다. 혈액학적 부작용 외에 구토 43%, 탈모증 26%, 설사 36% 등이 있다⁴.

악성종괴종 환자에게 topotecan을 투여한 제 2임상연구에서 호흡기에 미치는 영향이 알려졌는데, 22명 중 한 명에서 2등급의 호흡기계 독성이 나타났다⁵. 소세포폐암 환자에서 topotecan 투여 후 발생한 폐독성에 대한 보고는 2예를 찾을 수 있었는데, 기질화폐렴을 동반한 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)이 발생한 예가 있었고⁶, 기존에 폐섬유화증이 있던 환자에서 topotecan 투여 후 미만성폐포손상으로 사망한 예가 있었다⁷. 다른 보고로는 난소암의 복막전이 환자에서 topotecan 투여 후 세기관지염이 발생한 예가 있다⁸. 그 외 소세포폐암 환자에서 topotecan과 같은 topoiso-

merase I inhibitor인 irinotecan을 7번째 용량을 투여 받은 후 호흡부전이 발생한 경우가 있으며, 경기관지폐생검에서 미만성폐포손상의 초기 삼출성단계로 확인되었다⁹. 그러나, 국내에서 topotecan이나 irinotecan 투여 후 발생한 폐독성에 대한 보고는 없었다.

약물에 의한 폐질환의 보편적인 진단기준은 알려져 있지 않지만, 항암제에 의한 폐손상을 진단하기 위해서는 관련성이 있을 법한 투약 병력과 폐손상 조직병리, 그리고 가장 중요한 것은 폐손상을 일으킬만한 다른 원인을 배제하는 것이다¹⁰. 불행히도 항암제와 관련된 폐질환을 확인할 수 있는 조직병리나 한가지 진단법은 없으므로, 가능성이 있는 다른 원인을 주의 깊게 살펴서 배제하여야 한다¹¹. 본 증례는 소세포폐암 환자로 topotecan 투약 전에 방사선치료를 받고, 일차항암제와 이차항암제를 투여 받았다. 환자에게 방사선치료에 의한 방사선폐렴이 발생하기는 하였으나, 방사선치료는 topotecan을 투약하기 1년 전에 이미 끝난 상태였고 스테로이드 투약 후 기침 등 증상이 이미 호전되고 방사선허학적으로 일부 흉터를 남긴 채 변화가 없는 상태였다. 환자에게 투약된 항암제 중 cyclophosphamide가 폐질환을 일으킬 수 있다고 알려져 있다. Cyclophosphamide 투약 후 1~6개월 사이에 생기는 초기 폐렴은 약제 중단 후 잘 호전되는 반면, 투약 후 6개월 후에 생기는 후기 폐렴은 진행성폐섬유화와 양측성흉막비후를 일으키고 약제 중단이나 스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는다¹². 이 증례에서 cyclophosphamide 투약은 이미 중단된 상태로, 환자는 topotecan 투약 전에 불응성폐암에 낙담하여 전원을 고려하여 2개월 동안 항암제를 투약 받지 않은 공백 기간이 있었다. 환자에게 급성호흡곤란증후군이 발생한 것은 3주기 topotecan 치료 중으로, cyclophosphamide 투약이 끝난 지 4개월이 지난 시점이었으며, 방사선허학적으로 폐섬유화나 양측성흉막비후와 같은 cyclophosphamide에 의한 후기 폐렴의 특징은 없었다.

저자들은 topotecan 투여 중에 갑작스럽게 발생한 호흡곤란과 저산소증으로 흉부전산화단층촬영 결과 미만성 간유리음영을 보여 방사선허학적으로 약제에 의한 급성폐포손상을 의심하였다. 환자에게 topotecan 이외에 급성폐손상을 유발할 만한 다른 약물의 복용력이나 급성호흡곤란증후군의 유발요인이 될만한 다른 원인을 찾을 수 없었고, 미생물배양과 혈청학적 검사에서 폐렴을 일으킬 만한 원인균을 확인하지 못하였다. 호흡부전이 빠르게 진행하고 저산소증이 심해져 사망하여 폐생검을 시행하지 못하였고 부검으로 폐 조직병리를 확인하지는 못하였으나, 약

물에 의한 미만성폐포손상의 병리는 다른 원인에 의한 것과 다르지 않다는 것이 잘 알려져 있어 진단적 가치가 제한적이므로, 임상상황을 고려할 때 topotecan 투약과 관련된 급성호흡곤란증후군으로 생각된다. 다만 항암제에 의한 폐질환은 단독으로 사용하는 경우보다 방사선치료 등 다른 치료 방법을 병용한 경우 독성이 증가하고 용량의 존성을 보이는 것으로 알려져 있으므로¹⁰, 본 증례에서도 topotecan이 급성호흡곤란증후군의 촉발 인자가 되는 데 방사선조사와 이전 항암치료에 의한 폐 변화가 촉매 역할을 했을 것으로 기대된다. 특히 topotecan은 소세포암과 난소암 환자에서 일차치료제가 아닌 이차치료제로 이미 다른 일차항암제를 적어도 3주기 이상 투여 받은 상태에서 투여 받기 때문에, 외국문헌에 보고된 예처럼 투약 중단으로 호전되는 급성질환이 아닌 간질성폐질환 등으로 나타나거나 치명적인 미만성폐포손상을 보이는 것으로 생각된다.

Topotecan과 같은 반합성 camptothecin 제제인 irinotecan은 일본에서 시행한 초기 연구에서는 폐렴(pneumonitis) 발생률이 1.8%이었으며^{9,13}, 이후 irinotecan과 관련된 중증 폐독성 발생빈도는 대략 0.4%라고 알려져 있다¹⁴. 같은 작용기전을 갖는 topotecan도 irinotecan과 비슷한 정도로 폐독성을 나타낼 것으로 기대되지만, irinotecan보다 늦게 개발되어 이차 약제로 투약되고 있어 아직 치료 경험이 제한적이어서 폐독성에 대한 몇몇 증례 보고만 있을 뿐 정확한 빈도는 알려져 있지 않다. Topotecan에 의한 폐독성은 드물지만 Maitland 등⁷이 보고한 증례와 본 증례에서 보듯이 치명적일 수 있기 때문에, 소세포폐암 환자에서 이차치료제로 topotecan을 고려할 때 폐기능이 나빠거나 기존에 폐질환이 있는 경우 각별한 주의를 요한다.

요 약

소세포폐암은 비교적 초기 항암치료에 대한 반응이 우수하지만 빠르게 진행되는 것으로 알려져 있다. Topotecan은 topoisomerase I inhibitor로 소세포폐암에서 이차치료제로 사용된다. Topotecan의 흔한 부작용으로는 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증과 같은 혈액학적 부작용이 있으나, topotecan에 의한 폐독성은 잘 알려져 있지 않다. 저자들은 일차치료에 불응하여 이차치료제로 topotecan을 투여 받던 소세포폐암 환자에서 3주기 topotecan 투약 중에 발생한 급성호흡곤란증후군을 경험하여 보고한다. 환자는 호흡곤란을 호소하면서 호흡부전에 빠졌으며, 흉

부전산화단층촬영에서 약제에 의한 폐손상을 시사하는 미만성 간유리음영을 보였다. 환자는 급성호흡곤란증후군으로 사망하였다.

참 고 문 헌

1. Cooper S, Spiro SG. Small cell lung cancer: treatment review. *Respirology* 2006;11:241-8.
2. MacCallum C, Gillenwater HH. Second-line treatment of small-cell lung cancer. *Curr Oncol Rep* 2006;8:258-64.
3. Ardizzoni A, Hansen H, Dombrowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2090-6.
4. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-92.
5. Maksymiuk AW, Marschke RF Jr, Tazelaar HD, Grill J, Nair S, Marks RS, et al. Phase II trial of topotecan for the treatment of mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 1998;21:610-3.
6. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-59.
7. Maitland ML, Wilcox R, Hogarth DK, Desai AA, Caligiuri P, Abrahams C, et al. Diffuse alveolar damage after a single dose of topotecan in a patient with pulmonary fibrosis and small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;54:243-5.
8. Edgerton CC, Gilman M, Roth BJ. Topotecan-induced bronchiolitis. *South Med J* 2004;97:699-701.
9. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, Matsui K, Takifuji N, Kudoh S, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1225-9.
10. Limper AH. Drug-induced pulmonary disease. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1888-912.
11. Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:53-64.
12. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use: two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1851-6.
13. Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, Motomiya M, Hasegawa K, Nishiwaki Y, et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:16-20.
14. Madarnas Y, Webster P, Shorter AM, Bjarnason GA. Irinotecan-associated pulmonary toxicity. *Anticancer Drugs* 2000;11:709-13.