

폐암 환자들에서 Gefitinib (Iressa)에 의한 피부 부작용

전남대학교 의과대학 피부과학교실, ¹호흡기 내과학교실
윤숙정, 이지범, 김규식¹, 김영철¹

Cutaneous Adverse Reactions Induced by Gefitinib (Iressa) in Lung Cancer Patients

Sook Jung Yun, M.D., Jee Bum Lee, M.D., Kyu Sik Kim, M.D.¹, Young Chul Kim, M.D.¹,

Department of Dermatology, ¹ Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital

Background: Gefitinib (ZD 1839, Iressa) is a new anticancer agent; more specifically, it is a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor that is, widely used for various solid cancers, including lung cancer. Cutaneous adverse reactions induced by gefitinib have recently been reported; however, not much on this topic has been reported in the Korean literature.

Method: We studied cutaneous adverse reactions of gefitinib in 23 patients who suffered with non-small cell lung cancer at Chonnam National University Hwasun Hospital from October 2004 to September 2005.

Result: The patients ranged from 23-72 years old, and there were 17 patients with adenocarcinoma, 5 with squamous cell carcinoma and 1 with bronchioloalveolar carcinoma. The most common adverse reaction was acneiform eruptions in 15 patients (65.2%). This reaction appeared within 2 months after medication, and it didn't correlate with the therapeutic response and tumor type. Pruritus was the second most common reaction (39.1%), which was mild and generalized, especially around eyelid area. Xerosis (26.1%), exfoliation on palm and sole (21.7%), and paronychia (21.7%) followed. Hair breakage and intertrigo were rare adverse reactions.

Conclusion: Various cutaneous adverse reactions were observed in patients with non-small cell lung carcinoma after gefitinib treatment. The skin complications could be alleviated with dermatologic consultations and treatments, skin complications could be alleviated. (*Tuberc Respir Dis* 2006; 61: 150-156)

Key Words: Gefitinib, Cutaneous adverse reactions, Lung cancer.

서 론

최근 비소세포폐암 환자에서 사용하는 표적치료 항암약물인 gefitinib (ZD1839, Iressa)은 종양세포의 표피성장인자 수용체(Epidermal growth factor receptor, EGFR)의 티로신 키나아제(tyrosine kinase) 활동을 선택적으로 억제하여 종양 세포의 성장에 관여하는 신호를 차단함으로써 치료효과를 나타낸다¹. EGFR을 표현하는 비소세포폐암을 비롯하여 난소, 유방, 그리고 대장암 등의 고형 종양에 항암효과를 가지는 것으로 알려져 있으며², gefitinib 복용에 의한 피부

부작용으로 여드름양 발진, 피부 건조증, 모발 변화 등이 있다. 국내 피부과 문헌에서도 피부 부작용에 대해 보고된 바 있으나,³⁻⁷ 대부분 증례 보고이며 광범위한 연구는 적은 실정이다. 저자들은 화순전남대병원에서 폐암으로 진단받고 gefitinib을 복용 중인 환자들 중 피부 부작용이 발생하여 피부과에 의뢰된 환자 23명을 대상으로 임상 양상을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 10월부터 2005년 9월까지 화순전남대학교 병원 호흡기내과에서 비소세포폐암으로 진단받고 gefitinib을 복용 중인 환자들 중 피부 부작용이 발생하여 피부과에 의뢰된 환자 23명을 대상으로 하였다.

나이는 23-72세로 다양하였고, 비소세포 폐암의 종류는 선암 17명, 편평상피세포 폐암 5명, 세기관지폐

Address for correspondence : Young-Chul Kim, M.D.
160 Ilsim-ri, Hwasun, Jeonnam. 519-809
Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital.
Tel: 061) 379-7614 Fax: 061-379-7628
E-mail: kyc0923@jnu.ac.kr
Received : May. 18. 2006
Accepted : Jul. 27. 2006

Table 1. Demographic data studied in this study.

Patient No.	Age/Sex	Lung cancer	Response
1	71/M	adenocarcinoma	PD*
2	35/M	adenocarcinoma	PD
3	67/M	squamous cell carcinoma	PR*
4	66/F	adenocarcinoma	PR
5	50/M	adenocarcinoma	SD*
6	57/M	adenocarcinoma	SD
7	65/M	adenocarcinoma	SD
8	57/M	adenocarcinoma	SD
9	42/M	adenocarcinoma	PD
10	57/M	adenocarcinoma	PD
11	65/M	squamous cell carcinoma	PD
12	57/M	squamous cell carcinoma	SD
13	72/M	squamous cell carcinoma	SD
14	52/M	adenocarcinoma	SD
15	65/M	squamous cell carcinoma	SD
16	60/F	adenocarcinoma	PR
17	44/F	adenocarcinoma	PD
18	68/M	bronchioloalveolar carcinoma	PR
19	58/M	adenocarcinoma	SD
20	53/M	adenocarcinoma	SD
21	23/F	adenocarcinoma	PD
22	52/M	adenocarcinoma	SD
23	66/F	adenocarcinoma	PR

*progressive disease, †partial response, ‡stable disease



Figure 2. Acneiform eruption on ant chest (A), and back (B).



Figure 3. Dryness with scales on the abdomen.



Figure 1. Acneiform eruption on the face (A), post neck (B).

포암종 1명이었고, 여자 6명, 남자 17명이었다.

2. 방 법

피부과에 내원한 환자들의 성별, 나이, 폐암의 조직형, 복용중인 gefitinib의 용량, 기간, gefitinib 치료에 대한 관해 정도 등을 분석하였다. 피부 부작용에 대해서는 임상 양상, 각각의 부작용에 대해 분포, 부작용이 나타난 시기, gefitinib 복용 용량과의 연관성을 알아보았다. 또한 각각의 부작용과 gefitinib에 대한 치료에 대한 폐암의 관해정도 및 폐암의 조직형에 따른 피부 부작용의 발생 빈도의 상관관계를 분석하였다.



Figure 4. Erythema and exfoliation on the palm (A) and sole (B).



Figure 5. Paronychia with granulation tissue on the fingernail (A) and toenail (B).

3. 통계분석

통계분석은 SPSS 10.0을 이용한 t-test와 Fisher's exact test를 시행 분석하였으며 P값이 0.05 이하일 때 유의한 차이가 있는 것으로 보았다.

결 과

1. 피부 부작용의 임상 양상

가장 흔한 부작용은 여드름양 발진(acneiform

eruption)으로 15명(65.2%)에서 발생하였으며, 주로 두피, 얼굴, 가슴, 등 부위에 무증상의 홍반성 구진으로 나타났다(Figure 1, 2). 피부 소양증은 9명(39.1%)에서 발생하였으며, 경도의 전신 소양증이 가장 많았고, 특히 눈 주변의 소양증을 호소하였다. 인설을 동반한 피부 건조증이 6명(26.1%)에서 발생하였고(Figure 3), 손발바닥의 홍반과 표피 탈락이 5명(21.7%, Figure 4), 손톱이나 발톱 주변의 조갑주위염과 육아종 형성이 5명(21.7%, Figure 5)에서 발생하였다. 각각 1명에서 모발이 부서지거나, 오금에 간찰진이 발생하였다(Figure 6, 7).



Figure 6. Hair breakage on the forearm.

2. 피부 부작용의 발생 시기

여드름양 발진은 gefitinib 복용과 동시에 발생하거나 대부분 한달 이내에 발생하였고, 피부 건조증은 20일에서 3개월 이내에, 손발바닥의 홍반과 조갑주위염은 1-2개월에 발생하였다. 대부분의 다른 부작용들도 복용 1-2개월 정도에 발생하였다.

3. 폐암의 관해 정도 및 조직 형과의 연관성

비소세포암의 종류로는 선암 17명, 편평상피세포 폐암 5명, 세기관지폐포암종 1명이었다. Gefitinib은 하루 250mg씩 복용하였다. 치료에 5명(21.7%)은 부분관해(partial response, PR)를 보였고, 11명은 안정



Figure 7. Intertrigo on the popliteal area.

화(stable disease, SD), 7명은 진행성 경과(progressive disease, PD)를 보였다. 여드름양 발진의 빈도는 gefitinib 치료에 반응군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의 수준은 보이지 않았고(PR: 5/5, SD+PD: 10/18, Fisher's exact test $p=0.089$), 조직 형에 따른 유의한 차이도 관찰되지 않았다.

고 찰

Gefitinib은 다른 항암제에 비해 부작용이 적다고 알려져 있지만, 여러 가지 전신 부작용이 보고되어 왔는데, 주요한 부작용으로 빈혈, 백혈구 감소증 등의 골수억제, 오심, 구토, 설사 등의 위장계 부작용이 나타날 수 있으며, 간수치가 상승할 수 있다⁸. 피부 부작용에 관해서도 미국의 보고에서 하루 250mg씩 복용할 때 62%에서 발생한다고 하였으며⁹, 장 등⁶에 의하면 국내에서도 하루 250mg 복용하는 23명의 폐암 환자 중 13명(56%)에서 피부 부작용을 보고하였다.

정상적인 성인의 피부에서 EGFR은 표피의 각질형성세포와 피지선, 에크린선 등에 강하게 발현되며 특히 표피의 기저층과 모낭의 외근모근초에 발현이 증가되어 있다¹⁰. 가장 흔한 피부 부작용은 여드름양 발진인데, Lee 등¹¹이 한국인을 대상으로 시행한 gefitinib에 의한 피부 부작용의 연구에 의하면 얼굴, 등에 발생한 여드름양 발진이 39%로 가장 많았고, 다음은 피부 건조감과 표피 박탈이 36%를 차지하였다. 장 등⁶의 연구에서도 피부 부작용이 나타난 56% 환자

모두에서 여드름양 발진이 발생한다고 하였다. 본 연구에서는 피부 부작용이 나타난 전체 23명의 환자 중 여드름양 발진은 15명(65.2%)를 차지하였으며, 주로 두피, 얼굴, 가슴, 등 부위에 무증상의 홍반성 구진으로 나타났다. 그러나 피부 증상이 심한 환자들이 피부과에 의뢰되었으므로 본 연구의 결과의 해석은 대상군 선택으로 인한 편견(bias)을 고려해야 한다.

지금까지 알려진 EGFR 억제제들은 대부분 비슷한 피부 부작용을 나타내는데, 여기에는 항 EGFR 단일클론 항체에 해당하는 항암제인 C225 (cetuximab)을 복용한 환자에서도 gefitinib을 복용한 환자와 비슷한 여드름양 발진이 발생한다고 알려져 있으며¹², 그 외에도 Panitumumab, Matuzumab, Erlotinib 등이 있다¹³.

여드름양 발진은 gefitinib 용량에 비례하여 그 발생이 증가한다고 하며, 조직 검사상 각질 덩어리로 차 있는 확장된 모낭 누두가 관찰되고 때로 모낭성 농포가 주변에 염증세포의 침윤을 동반하며 주변 표피는 각질층의 두께가 감소되어 있다고 하였다¹⁴. 이러한 여드름양 발진이 발생하는 기전에 관해서 Doorn 등¹⁵은 피부 발진이 면역학적 기전에 의해 유발되는 것이 아니라 표피와 모낭 상피의 표피 성장인자 신호전달 체계의 억제에 의한 것으로 표피 성장 인자 신호전달 체계의 중요성을 강조하였다. 본 연구에서는 여드름양 발진에 대한 피부 생검은 실시하지 못했다.

다른 다양한 고형 암에서 gefitinib에 의한 피부 부작용 정도와 치료 효과가 연관됨을 보고하였는데¹⁶, 최근 Mohamed 등¹⁷이 비소세포 폐암에서 gefitinib 복용에 의해 피부 발진이 발생한 환자들은 치료 시작 2개월 내에 발생하기 시작하였으며 발진의 정도는 grade 1이나 2였고 발진이 발생한 환자들이 발진이 발생하지 않은 환자보다 생존율이 훨씬 좋다고 하였다. 장 등⁶도 피부 발진을 관찰하여 grade 3 발진을 보인 군에서 발진이 없거나 grade 1, 2를 보인 군보다 치료 반응이 좋은 경향을 보인다고 하였으나 환자 수가 적어 통계적 분석은 하지 못했다. 본 연구에서도 여드름양 발진의 빈도는 gefitinib 치료에 반응 군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의 수준은 보이지 않았고, 폐암 조직 형에 따른 유의한 차이도 관찰되지

않았다. 그러나 본 연구가 gefitinib을 복용한 전체 상군에서 피부 부작용의 빈도를 비교한 것이 아니고 피부과에 의뢰된 일부의 환자들만을 이용한 통계이기 때문에 집단의 부분 선택으로 인한 편견을 고려해서 해석해야 한다. Jacot 등¹⁴도 여드름양 발진의 정도와 폐암 조직 형이나 피부 부작용의 형태와는 연관이 없었다고 하였다. 여드름양 발진의 치료로는 보통의 여드름과 같은데, 정도에 따라 레티노이드 연고나 benzoyl peroxide 연고, 항생제 연고 등의 국소 치료와 경구용 항생제 복용을 할 수 있다. 본 연구에서는 모두 국소 치료만으로 어느 정도 호전을 보였으나 여드름양 발진 때문에 gefitinib 복용을 중단한 경우는 없었다.

다음으로 많은 피부 부작용은 피부 소양증이었는데, 9명(39.1%)에서 발생하였으며, 경도의 전신 소양증이 가장 많았고, 특히 눈 주변의 소양증을 호소하였다. 이러한 소양증에 대해서는 빈도 등을 자세히 보고된 경우는 없으며 국내 문헌상에도 보고한 바가 없으나 본 연구에서는 의외로 많은 환자들이 소양증을 호소하였으며 특히 눈 안검에서만 소양증을 호소하는 경우도 있었다. 소양증의 원인은 잘 알려진 바가 없으나 본 연구에서 소양증이 발생한 환자 9명 중 피부 건조증이 동반된 경우는 3명으로 피부 건조증과는 상관 없이 gefitinib 자체에 의한 효과일 것으로 생각된다.

인설을 동반한 피부 건조증이 6명(26.1%)에서 관찰되었는데, 피부 건조증의 발생 원인은 여드름양 발진의 경우와 같이 각질형성세포의 분화와 증식의 불균형에 의한 것으로 생각된다¹⁸. 치료는 대부분의 환자에서 피부 보습제를 수시로 발라 호전을 보였다.

손발바닥의 홍반과 표피 탈락이 5명(21.7%)에서 관찰되었는데 이에 대한 보고는 거의 없으나 본 연구에서는 많은 빈도를 보였다. 손톱이나 발톱주변의 조갑주위염과 육아종 형성이 5명(21.7%)에서 발생하였다. 이들은 모두 피부 건조증과 연관이 있을 것으로 생각된다. 특히 조갑주위염의 발생은 통증이 심하고 이차 감염이 잘 발생하여 환자가 힘들어하는 부작용으로 임상적으로는 내성장 손발톱(ingrowing nail)과 비슷하다.

조갑주위염과 육아종이 발생하는 원인은 조갑 바닥

과 조갑주름의 건조와 피부 박탈로 인해 생긴 인설이 조갑 판과 주변 표피사이에 박혀있으면서 지속적으로 자극과 염증을 유발하기 때문으로 설명된다¹³. 치료는 국소 항생제나 항진균제, 스테로이드제 등을 사용할 수 있다. 이러한 조갑주위염은 무엇보다도 예방이 중요한데, gefitinib을 복용하는 환자들은 손발톱 관리에 주의를 해야 한다. 손발톱을 자를 때는 특히 손발톱의 가장자리를 너무 짧게 자르지 않도록 해야하며, 신발은 너무 쪼이는 것은 피하여 외부 압력으로 인해 더욱 자극이 가는 것을 막도록 해야한다. 이러한 주의 사항을 치료 전에 미리 환자에게 알려주어 부작용을 막는 것이 치료보다도 더 중요하다고 생각한다. 본 연구에서는 이미 조갑주위염이 발생한 경우도 국소 항생제와 손발톱의 관리 및 여유있는 신발 착용으로 호전을 보인 경우도 많았다.

모발이 부서지거나, 오금에 간찰진이 발생한 경우도 각각 한 명씩 관찰되었는데, 장 등⁶도 국내 연구에서 처음으로 간찰진이 발생한 환자 1명을 보고하였다. gefitinib에 의한 모발 변화에 관해서는 눈썹 모발이 특징적으로 길고 구부러지며 견고해지며, 두피 모발은 더 천천히 자라며 얇고 쉽게 부러지며 구부러진다고 알려져 있으나¹³, 본 연구에서는 전박부와 손등의 모발이 쉽게 부서지는 경우가 있었다. 모발 변화는 gefitinib가 모발 주기에 변화를 주고, 모낭의 성장과 분화에 영향을 주기 때문으로 생각된다⁵.

그 외에도 본 연구에서는 관찰되지 않았으나 보고된 피부 부작용으로는 모세혈관확장증, 과색소침착 등이 있다¹³.

결론적으로, 본 연구를 통해 gefitinib에 의한 다양한 피부 부작용들을 관찰할 수 있었다. Gefitinib을 처방하는 의사들은 피부 부작용에 대한 관심이 필요하며 환자들에게 피부 관리에 대한 교육과 필요한 경우 피부과 의사와 함께 피부 부작용을 치료함으로써 부작용을 경감시킬 수 있었다.

요 약

배 경: 최근 폐암 환자에서 사용하는 표적치료 항암약물인 gefitinib (Iressa)은 종양세포의 표피성장인

자 수용체의 티로신 키나아제 활동을 선택적으로 억제하여 종양 세포의 성장에 관여하는 신호를 차단함으로써 치료효과를 나타낸다. Gefitinib 복용에 의한 피부 부작용으로 여드름양 발진, 피부 건조증, 모발 변화 등이 알려져 있다.

대상 및 방법: 2004년 10월부터 2005년 9월까지 화순전남대병원에서 비소세포 폐암으로 진단받고 gefitinib을 복용 중인 환자들 중 피부 부작용이 발생하여 피부과에 의뢰된 환자 23명을 대상으로 임상 양상을 분석하였다.

결 과: 나이는 23-72세였고, 비소세포 폐암의 종류는 선암 17명, 편평상피세포 폐암 5명이었고, 여자 6명, 남자 17명이었다. 가장 흔한 부작용은 여드름양 발진으로 15명(65.2%)에서 발생하였으며, 주로 두피, 얼굴, 가슴, 등 부위에 무증상의 홍반성 구진으로 나타나며 대부분 gefitinib 복용 1달 이내에 발생하였다. 여드름양 발진의 빈도는 gefitinib 치료에 대한 반응과 유의한 상관관계를 보이지 않았고, 조직 형에 따른 차이도 관찰되지 않았다. 피부 소양증은 9명(39.1%)에서 발생하였으며 정도의 전신 소양증이 가장 많았고, 특히 눈 주변의 소양증을 호소하였다. 인설을 동반한 피부 건조증이 6명(26.1%)에서 발생하였고, 손발바닥의 홍반과 표피 박탈이 5명(21.7%), 손톱이나 발톱 주변에 조갑주위염이 5명(21.7%)에서 발생하였다. 드물게 모발이 부서지거나 겨드랑이, 오금에 간찰진이 발생하였다.

결 론: 본 연구에서 gefitinib에 의한 다양한 피부 부작용들을 관찰할 수 있었다. Gefitinib을 처방하는 의사들은 피부 부작용에 대한 관심이 필요하며 환자들에게 피부 관리에 대한 교육과 필요한 경우 피부과 의사와 함께 피부 부작용을 치료함으로써 부작용을 경감시킬 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Ranson M, Wardell S. Gefitinib, a novel, orally administered agent for the treatment of cancer. *J Clin Pharm Ther* 2004;29:95-103.
2. Forsythe B, Faulkner K. Overview of the tolerability of gefitinib (IRESSA) monotherapy: clinical experience

- in non-small-cell lung cancer. *Drug Saf* 2004;27:1081-92.
3. Kim YJ, Hwang KC, Yu DS, Oh CH, Song HJ. A case of acneiform skin eruption associated with ZD1839 (Iressa). *Korean J Dermatol* 2004;42:478-81.
4. Bae EY, Kim MY, Kim HO, Park YM. A case of paronychia, acneiform eruption and dry skin induced by Iressa. *Korean J Dermatol* 2004;42:665-8.
5. Yu DK, Suh DH, Youn JI. A case of hair change and acneiform eruption induced by ZD1839 (Iressa). *Korean J Dermatol* 2004;42:1461-5.
6. Jang YH, Choi JH, Lim YH, Lee ES. Study of clinical features of cutaneous side effects associated with ZD 1839. *Korean J Dermatol* 2005;43:22-8.
7. Park JH, Oh JJ, Choi YL, Kim WS, Lee JH, Lee ES. Cutaneous adverse effects associated with Iressa (Gefitinib) medication. *Korean J Dermatol* 2005;43:92-5.
8. Arteaga CL, Johnson DH. Tyrosine kinase inhibitors-ZD1839 (Iressa). *Curr Opin Oncol* 2001;13:491-8.
9. Kris M, Natale RB, Herbst R, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA* 2003;290:2149-58.
10. Albanell J, Rojo F, Averbuch S, Feyereislova A, Mascaro JM, Herbst R, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD 1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol* 2002;20:110-24.
11. Lee MW, Seo CW, Kim SW, Yang HJ, Lee HW, Choi JH, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD 1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 2004;84:23-6.
12. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol* 2002;138:129-31.
13. Segal S, van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
14. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br J Dermatol* 2004;151:238-41.
15. van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, Stoof TJ, Giaccone G. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002;147:598-601.
16. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, Recant W, Stenson K, Huo D, et al. Phase II study trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003;21:1980-7.
17. Mohamed MK, Ramalingam S, Lin Y, Gooding W, Belani CP. Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16:780-5.
18. Peus D, Hamacher L, Pittelkow MR. EGF-receptor tyrosine kinase inhibition induces keratinocyte growth arrest and terminal differentiation. *J Invest Dermatol* 1997;109:751-6.