

## A Case of Pulmonary Thromboembolism Developed during Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Non-small Cell Lung Cancer —A case report—

Lung cancer patients have increased risk of thromboembolism (TE) due to various factors such as by hypercoagulability, tumor thrombosis, decrease of ambulation, and chemotherapy etc. Among these factors, chemotherapy associated TEs have been reported, although the causes and pathomechanisms of TEs were not clear. Recently, reports proposed the potential role of platelets in endothelial damage by the chemotherapeutic agents. We have experienced a case of pulmonary TE after systemic chemotherapy with gemcitabine and cisplatin. The patient complained aggravated exertional dyspnea after chemotherapy and diagnosed as pulmonary TE by computerized tomogram. After anticoagulation and interruption of the chemotherapy, improvement of exertional dyspnea and resolution of the pulmonary TE were observed. (**J Lung Cancer 2006;5(1):47 – 50**)

**Key Words:** Gemcitabine, Thromboembolism, Lung cancer

Kyu-Sik Kim, M.D.<sup>1,2</sup>  
Jong-Won Chung, M.D.<sup>2</sup>  
Jong-Pil Jeong, M.D.<sup>1,2</sup>  
In-Jae Oh, M.D.<sup>1,2</sup>  
Soo-Ock Kim, M.D.<sup>1,2</sup>  
Jun-Gwang Son, M.D.<sup>1,2</sup>  
Yu-il Kim, M.D.<sup>2</sup>  
Sung-Chul Lim, M.D.<sup>2</sup>  
Young-Chul Kim, M.D.<sup>1,2</sup> and  
Kyung-Ok Park, M.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lung and Esophageal Cancer Clinic, Chonnam National University Hwasun Hospital, <sup>2</sup>Department of Pulmonology and Critical Care Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, St. Carollo Hospital, Suncheon, Korea

Received: May 4, 2006  
Accepted: May 30, 2006

### Address for correspondence

Young-Chul Kim, M.D.  
Lung and Esophageal Cancer Clinic,  
Chonnam National University Hwasun  
Hospital, 160, Ilseong-ri, Hwasun-eup,  
Hwasun 519-809, Korea  
Tel: 82-61-379-7614  
Fax: 82-61-379-7628  
E-mail: kyc0923@jnu.ac.kr

최근 Gemcitabine과 Cisplatin 항암화학요법과 관련된 폐혈전색전증 증례들이 보고되고 있다(1). 이에 대한 명확한 기전은 아직까지 밝혀지지 않았지만 항암화학요법 후 Thrombin과 Antithrombin의 복합체의 증가, 프로트롬빈 활성 인자(prothrombin activation fragment)의 증가, 내인성 섬유소 용해도(endogenous thrombin potential)의 증가, 내피 세포 손상 등이 가능한 기전으로 추정되고 있다. 특히 약물에 의한 응고인자의 활동성 증가, 항응고 인자 합성의 감소, 혈소판 응집의 증가, 내피세포 손상 등이 기전으로 제시되는 데 이 중 내피세포 손상과 연관되어 VEGF의 역할이 연구

되고 있다. 저자들은 Gemcitabine과 Cisplatin 병합치방으로 항암화학치료 중이던 비소세포암 환자에서 발생한 폐혈전색전증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

73세 남자 환자가 건강검진상 우연히 발견된 우측 폐의 종괴를 주소로 내원하였다. 환자는 내원 5년 전부터 항고혈압 약물을 복용 중이었으며 2년 전부터 만성 폐쇄성 폐질환으로 투약 중이었다. 50갑년의 흡연자였으며 음주 습관은

간헐적으로 폭음을 했었다고 하였고, 가족력에 특이 사항은 없었다. 평소 기침과 객담이 있었으며 내원 수일 전에 한 차례 객혈을 동반한 혈담이 약간 있었다. 내원 시 호흡곤란은 없었으며 체중 감소나 발열, 흉통 등의 증상은 없었다. 신체검사상 만성 질환으로 인한 병색을 보이고 있었으며 전흉부에서 경한 천명음을 들을 수 있었고 우측 전흉부에서 라음이 청취되었다. 내원 시 시행한 혈액검사상 백혈구  $11,600/\mu\text{l}$  (호중구 6,800), 혈색소 16.4 g/dl (정상범위 12~18 g/dl), 혈소판  $120\text{K}/\mu\text{l}$  (정상범위 130~450  $\text{K}/\mu\text{l}$ )였으며 신기능 검사상 BUN 14.6 mg/dl, Creatinine 1.3 mg/dl (정상범위 0.5~1.3 mg/dl)의 소견을 보이고 있었으며 다른 장기기능 검사나 전해질검사, 혈액응고 검사 및 종양 표지자 검사들에서 이상소견을 보이고 있지 않았다.

흉부 전산화 단층 촬영상 우측폐 상엽 흉막 하에 약 5 cm 크기의 중심부에는 저밀도 음영 및 공기 음영을 보이는 괴사성 종괴와 함께 우측 전기관, 기관지 및 우측 폐문부에 림프선 종대를 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

기관지 내시경 검사상 우측 주기관지에 점성이 있는 분

비물이 전반적으로 관찰되었으며 기관지 점막이 위축성 변화를 보이고 있었다. 기관지 내에 병소가 관찰되지 않아 우측 상엽의 전구획에서 경기관지 폐생검(transbronchoscopic lung biopsy), 솔질(brushing) 및 세척액(washing) 세포진 검사를 시행하였으며 좌측 주 기관지에는 육안상 이상소견이 관찰되지 않았다.

우측 기관지 조직 검사상 편평상피세포암으로 확진되었으며 전이 유무를 관찰하기 위한 뇌 자기공명 촬영과 골스캔 검사상 이상 소견을 보이지 않았고, 흉벽 침윤 및 반대측의 림프선 전이로 판단하여 T3N2M0, 병기 IIIA로 수술적 절제 및 수술 후 보조적 항암 치료를 계획하였다. 우상엽과 중엽 절제술 및 종격동 림프절 광청술이 시행되었고 수술 시 시행한 흉수액 세포진 검사에서 암세포가 관찰되었으나, 종격동 림프절 생검에서는 암세포 전이가 관찰되지 않아 병기를 IIIB (T4N2M0)로 다시 설정하였다.

수술 후 ECOG 활동능력 2~3 정도로 회복이 늦어 3개월째 보조적 항암치료를 시작하였으며 Gemcitabine ( $1,200\text{ mg}/\text{m}^2$ , 1일과 8일)과 Cisplatin ( $60\text{ mg}/\text{m}^2$ , 1일)을 3주 주기로

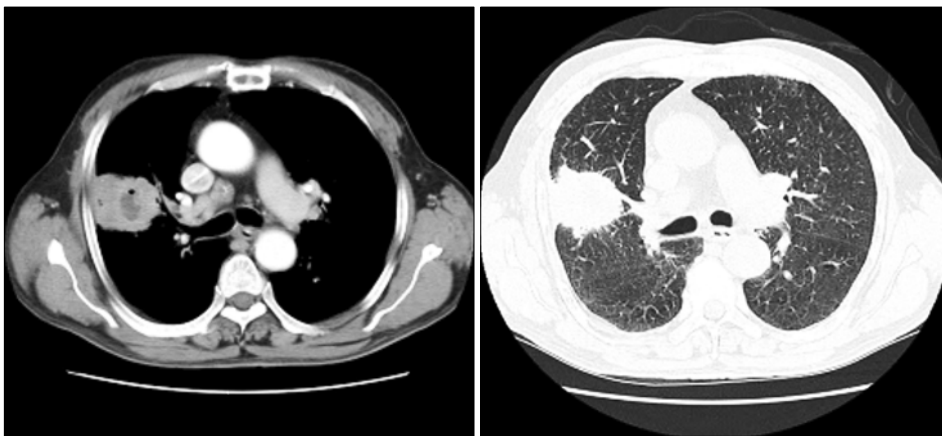


Fig. 1. Chest computed tomogram obtained on initial visit. 5 cm diameter necrotic mass and mediastinal lymphadenopathy were observed.

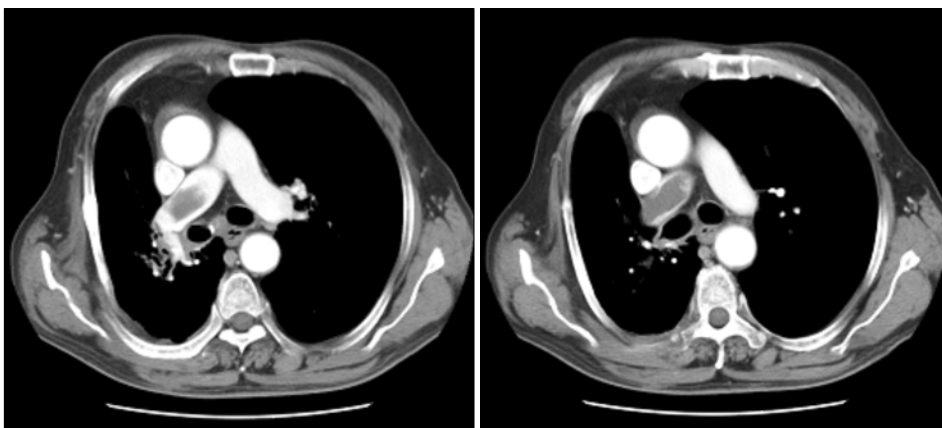


Fig. 2. Chest computed tomogram obtained after 3 cycles of gemcitabine and cisplatin chemotherapy showed thrombi in right main pulmonary artery.

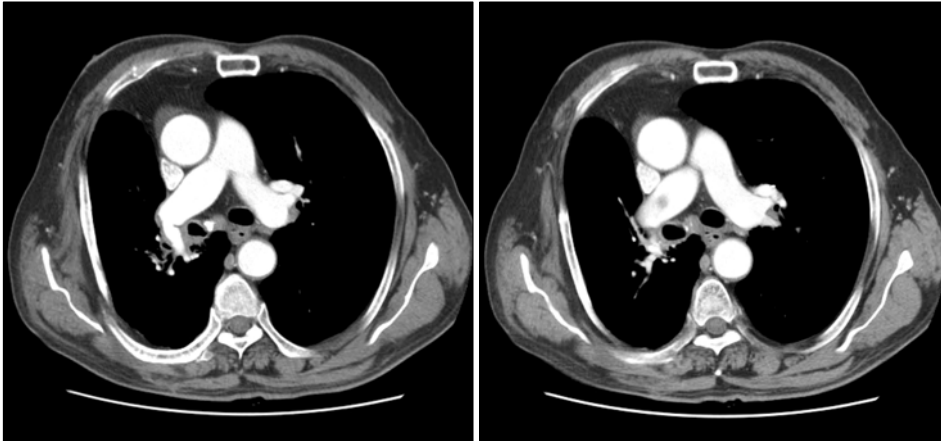


Fig. 3. Chest computed tomogram obtained 6 months after anticoagulation therapy showing resolution of thrombi in the right main pulmonary artery.

반복하여 투여하였다. 3주기 항암화학 치료 전까지는 만성 폐쇄성 폐질환과 수술로 인한 폐활량 감소의 MRC (medical research council) grade 1/5 정도의 경한 호흡곤란을 보였다. 수술 전후 증상의 변화가 심하지 않아 약물 치료를 하면서 경과를 관찰하던 중 3주기 항암치료 후 갑자기 악화된 호흡곤란(MRC grade 3/5)으로 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하였으며 단층 촬영상 우측 주폐동맥 내에 혈전으로 보이는 음영이 관찰되었다(Fig. 2).

환자의 생명징후에는 이상이 없어 헤파린과 와파린을 이용한 항응고 치료를 시작하였으며 보조적 항암치료는 중단하였다. 이후 환자는 와파린을 6개월간 투여하는 동안 Prothrombin Time을 INR 2~3 정도로 유지하였으며 추적 검사한 흉부전산화 단층촬영에서 폐혈전은 용해되었다(Fig. 3). 이후 호흡곤란은 MRC grade 1/5 정도를 보였고 ECOG 활동능력도 1점으로 호전되었으며 최근까지 저용량 와파린 유지 용법으로 폐암과 폐색전증의 재발 없이 경과를 관찰 중이다.

## 고 찰

폐혈 전 색전증의 원인으로 선천적 요인들과 후천적 요인들로 분류된다. 후천적 요인으로는 장시간 항공여행, 비만, 흡연, 경구 피임제, 임신, 여성호르몬 대체요법, 외과적 수술, 종양, 전신성 고혈압, 만성 폐쇄성 폐질환 등이 있고 선천적 요인으로는 Antithrombin 3 결핍, S 또는 C 단백 결핍 그리고 Factor V Leiden과 Prothrombin gene mutation 등이 있다. 특히 이 중 종양환자에서 혈전증의 위험도는 증가한다.

종양에 의한 혈전 형성의 증가는 부종양 증후군의 하나로 설명되기도 하지만, 응고 과정의 항상성 불균형과 치료 과정에서 투여되는 약물들도 중요한 역할을 한다. 약물에 의한 혈전증의 증가는 여러 가지 가설이 제기된다. 예를 들

어 응고인자의 활동성증가, 항응고 인자 합성의 감소, 혈소판 응집의 증가, 내피세포 손상 등이 그 기전으로 제시되었다(1). 이 중 내피세포 손상과 연관된 조혈세포 성장인자들 (granulocyte colony-stimulating factor, macrophage-granulocyte colony-stimulating factor와 erythropoietin)의 연관성이 제시되고 있으며 최근에는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 역할이 활발히 연구되고 있다.

혈관생성(angiogenesis)은 종양의 성장과 전이에 있어서는 필수적이다(2). 혈관생성 단계에서 가장 중요한 요소는 저산소증이나 저혈당, 종양세포들에서 생성되는 VEGF이다(3). VEGF의 가장 중요한 기능은 내피세포(endothelial cell, EC)의 증식(proliferation), 이동(migration), 관형성(tube formation) 등으로 알려져 있으며(4) 대부분의 종양세포들은 VEGF를 생성하며 이의 발현은 종양의 미세 혈관 밀도, 환자의 예후, 기간 및 전반적인 생존 기간과 연관이 있다(5~11). VEGF는 EC에 위치하고 있는 수용체들 중에서도 특히 Flk-1/KDR (VEGF receptor-2) 수용체를 경유하여 혈관 생성의 효과를 발휘한다.

VEGF는 정상적인 EC가 쉽게 고사되지 않고 안정된 상태를 유지하는데 필요하며 VEGF 수용체를 억제하는 SU5419를 투여하면 EC는 쉽게 고사에 빠지게 된다(12). 그런데 Kuenen 등은 SU5419만을 투여하였을 때 응고과정의 활성화는 관찰되지 않고 EC의 변화만 관찰되었으나, SU5419와 Gemcitabine, Cisplatin을 함께 투여하였을 때는 일련의 응고과정이 촉발되는 것을 관찰하였다. 그들은 혈액응고 성향의 증가와 혈소판의 감소가 서로 상관관계를 보임을 관찰하여 세포독성 약물 치료로 인한 혈소판 감소가 혈전 관련 합병증을 증가시키는 기전일 가능성을 제시하였다. 혈소판은 VEGF를 포함한 다양한 인자들을 EC에 공급하여 혈관 내피 세포의 보호 기능을 발휘하는데, 세포독성 항암 약물

을 투여하면 VEGF 운반자인 혈소판이 감소되므로 혈전생성이 증가되는 것으로 그 기전을 설명하였다(13).

Gemcitabine과 Cisplatin을 투여 받은 108명의 비소세포폐암 환자들을 분석한 자료에 의하면 19명의 환자에서 총 22회의 혈관 부작용이 있음이 보고되었다(14). 혈관 부작용들은 정맥혈전증(폐색전증 3회, 하지정맥 혈전증 6회, 도관관련 혈전증 3회)과 동맥관련 합병증(심근경색증 2회, 하지동맥 혈전증 7회, 허혈성 쇼크 1회) 등이 발생되었다(14). Cisplatin도 혈소판(platelet), 단핵구(mononuclear cell), 내피세포(endothelial cell)를 활성화시켜 혈전 형성을 증가시키는 것으로 보고되고 있다(15). 이러한 혈전 관련 부작용은 Gemcitabine과 Cisplatin 병합 처방 외에 Paclitaxel과 Carboplatin 병합 처방과 같은 다른 세포독성 항암약물 치료 중에도 보고되었는데(16), 위 Kuenen의 가설을 따르면 혈소판 저하 부작용의 빈도가 특히 높은 Gemcitabine 병합처방에 혈전 관련 부작용이 더 빈발할 수 있음을 추정할 수 있다(17).

그러나 본 환자에서는 Gemcitabine과 Cisplatin의 1주기 투여 후 혈소판이 222,000/mm<sup>3</sup>에서 2주기 투여 직전 905,000/mm<sup>3</sup>로 혈소판이 증가되었고 이후 2주기와 3주기 중에 혈소판은 모두 정상 수치를 기록하였다. 이후 3주기 항암화학요법 14일째 호흡곤란이 악화되었고 결국 폐혈전색전증이 진단되었으며 당시 환자는 수술 후 ECOG 활동능력 2에서 3점의 상태로 활동의 저하가 있었으나 제한적이지만 활동은 가능한 상태였다.

본 증례에서는 항암화학 치료 중에 뚜렷한 혈소판의 감소는 관찰되지 않았고 활동능력도 어느 정도 유지되고 있었기 때문에 부종양 증후군의 한 가지인 혈액응고 성향의 증가 외에 폐혈전 색전증의 원인을 설명할 수 있는 다른 인자는 찾을 수 없었다. 추후 다른 증례들과 함께 다양한 혈전 형성의 원인 기전들에 대한 연구가 필요하겠다. 즉 Antithrombin 3 결핍이나 S 또는 C 단백 결핍 그리고 homocystine 혈증 등에 대한 조사가 필요하며 아직 국내에 보고되고 있지 않지만 Factor V Leiden이나 Prothrombin 유전자의 돌연변이 등에 대한 검사도 고려해야 할 것이다.

결론적으로 저자들은 비소세포폐암 환자에서 Gemcitabine과 Cisplatin 병합 화학치료 중에 발생한 폐혈전색전증 1예를 다른 보고들과 함께 고찰하여 보고한다. 그러나 폐혈전 색전증의 항암 약물 치료와의 관련성은 향후 좀 더 체계적인 연구를 통하여 밝혀져야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Nadir Y, Hoffman R, Brenner B, et al. Drug-related thrombo-

- sis in hematologic malignancies. *Ref Clin Exp Hematol* 2004;8:E4.
2. Kuenen BC, Rosen L, Smit EF, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study of cisplatin, gemcitabine, and SU5416 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:1657-1667.
3. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1995;1:149-153.
4. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-1039.
5. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-257.
6. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31.
7. Engels K, Fox SB, Harris AL. Angiogenesis as a biologic and prognostic indicator in human breast carcinoma. *EXS* 1997;79:113-156.
8. Abulafia O, Triest WE, Sherer DM. Angiogenesis in malignancies of the female genital tract. *Gynecol Oncol* 1999;72:220-231.
9. Seo Y, Baba H, Fukuda T, et al. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2239-2245.
10. Shih CH, Ozawa S, Ando N, et al. Vascular endothelial growth factor expression predicts outcome and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Cancer Res* 2000;6:1161-1168.
11. Takanami I, Tanaka F, Hashizume T, et al. Vascular endothelial growth factor and its receptor correlate with angiogenesis and survival in pulmonary adenocarcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:2811-2814.
12. Benjamin LE. The controls of microvascular survival. *Cancer Metastasis Rev* 2000;19:75-81.
13. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol* 2003;21:2192-2198.
14. Numico G, Garrone O, Doniovanni V, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with non small cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005;103:994-999.
15. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, et al. Cisplatin-Gemcitabine combination in advanced non small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1997;15:297-303.
16. Rosen P, Kabbinnar F, Figlin R, et al. A phase I/II trial and pharmacokinetic study of SU5416 in combination with paclitaxel/carboplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:98a. (abstr 389)
17. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.